



Admission à la négociation de 568.180 nouvelles actions (les « Nouvelles Actions ») Cardio3 BioSciences SA (la « Société » ou « Cardio3 BioSciences »).

26 novembre 2014

# TABLE DES MATIÈRES

TABLE DES MATIÈRES .....	1
RÉSUMÉ .....	5
Section A - Introduction et mises en garde .....	5
Section B - Emetteur .....	5
Section C - Titres .....	8
Section D - Risques .....	9
Section E - L'émission.....	13
1    FACTEURS DE RISQUES .....	1
1.1 Facteurs de risque liés à l'activité de la Société .....	1
1.2 Facteurs de risques liés aux actions de la Société.....	11
2    AVIS .....	14
3    RESTRICTIONS CONCERNANT LA DIFFUSION DU PRÉSENT PROSPECTUS .....	15
3.1 Avis aux investisseurs aux Etats-Unis.....	15
3.2 Avis aux investisseurs de l'EEE .....	15
3.3 Avis aux investisseurs en Suisse .....	16
3.4 Avis aux investisseurs au Japon .....	16
3.5 Présentation des données financières et autres .....	16
3.6 Information concernant les parties tierces .....	17
3.7 Informations prévisionnelles.....	17
4    INFORMATIONS GÉNÉRALES ET INFORMATIONS RELATIVES À LA RESPONSABILITÉ DU PROSPECTUS ET DU CONTRÔLE DES COMPTES.....	18
4.1 Responsabilité quant au contenu de ce Prospectus .....	18
4.2 Le commissaire-reviseur .....	18
4.3 Approbation de ce Prospectus.....	18
4.4 Informations disponibles .....	19
5    INFORMATIONS SUR L'EMISSION DES NOUVELLES ACTIONS.....	20
5.1 Information concernant l'augmentation de capital .....	20
5.2 Cotation et première négociation .....	20
5.3 Coûts et rémunération des intermédiaires .....	20
5.4 Services financiers .....	20
5.5 Conventions de lock-up .....	20
6    DIVIDENDES ET POLITIQUE DE DIVIDENDES .....	22
6.1 Dividendes .....	22
6.2 Politique de dividendes .....	22
7    UTILISATION DU PRODUIT NET DE L'ÉMISSION.....	23
8    CAPITALISATION ET ENDETTEMENT - ÉTAT DU FONDS DE ROULEMENT.....	24
8.1 Capitalisation et endettement .....	24
8.2 État du fonds de roulement .....	24
9    DILUTION .....	25
9.1 Actionnariat avant l'émission des Nouvelles Actions.....	25
9.2 Actionnariat après l'émission des Nouvelles Actions.....	25
10   ACTIVITÉ ET RÉGLEMENTATION.....	27
10.1 Introduction.....	27
10.2 Mission et stratégie de la Société.....	31

10.3	Un besoin médical non satisfait : des perspectives commerciales significatives.....	34
10.3.1	Insuffisance Cardiaque .....	35
10.3.2	Infarctus aigu du myocarde.....	38
10.3.3	Cardiomyopathies congénitales.....	38
10.4	L'objectif de Cardio3 BioSciences est de mettre les thérapies régénératives au service de ces besoins médicaux insatisfaits.....	39
10.5	La plate-forme Cardiopoïétique de Cardio3 BioSciences - comment une cellule souche devient une cellule progénitrice cardiaque .....	40
10.5.1	Généralités .....	40
10.5.2	La plate-forme cardiopoïétique repose sur une recherche fondamentale avancée .....	41
10.5.3	Propriétés de la plate-forme Cardiopoïétique .....	43
10.5.4	Les produits de Cardio3 BioSciences .....	44
10.5.5	Produit candidat protéinique pour le traitement des lésions de reperfusion post-ischémique : C3BS-GQR-4 .....	50
10.5.6	Remplacement de la chambre de chasse du ventricule droit (CCVD ) par la prothèse biodégradable C3BS-PQR-1 .....	51
10.5.7	C-Cath <sub>ez</sub> , un système d'administration intramyocardique de conception exclusive.....	52
10.5.8	Développement des procédés .....	55
10.6	Concurrence .....	57
10.7	Collaborations .....	58
10.7.1	Collaborations industrielles .....	58
10.7.2	Collaborations avec des établissements universitaires et cliniques .....	59
10.8	Aides et subventions.....	61
10.8.1	Avances récupérables (« AR »).....	61
10.8.2	Subventions.....	65
10.9	Propriété intellectuelle .....	65
10.9.1	Brevets et demandes de brevet.....	65
10.9.2	Évaluations de la liberté d'exploitation .....	69
10.9.3	Marques et modèles .....	70
10.9.4	Secrets commerciaux.....	70
10.10	Installations.....	70
10.11	Fabrication .....	71
10.12	Réglementations .....	72
10.12.1	Réglementations en matière de médicaments.....	72
10.12.2	Réglementations en matière de dispositifs médicaux .....	75
10.13	Ressources humaines .....	76
10.14	Litiges.....	76
11	REVUE OPÉRATIONNELLE ET FINANCIÈRE.....	77
11.1	Généralités.....	77
11.2	Facteurs influant sur les résultats d'exploitation .....	77
11.3	Analyse des résultats d'exploitation consolidés .....	79
11.4	Analyse des états financiers consolidés .....	81
11.5	Incidence de l'inflation .....	83
11.6	Liquidité et fonds propres .....	83
11.7	Notes sur les risques de taux d'intérêt, de crédit et de change .....	83
11.8	Règles d'évaluation importantes et estimations.....	84
12	MANAGEMENT ET GOUVERNANCE .....	85
12.1	Généralités.....	85
12.2	Composition du Conseil d'administration et du Management Exécutif .....	85
12.2.1	Composition du Conseil d'administration .....	85
12.2.2	Composition de l'Equipe du Management Exécutif.....	88
12.3	Gouvernance d'entreprise .....	90
12.3.1	Dispositions générales.....	90
12.4	Conseil d'administration .....	91

12.4.1	Dispositions générales.....	91
12.4.2	Président.....	92
12.4.3	Administrateurs indépendants.....	93
12.5	Comités au sein du Conseil d'administration.....	94
12.5.1	Généralités.....	94
12.5.2	Comité d'audit.....	94
12.5.3	Comité de nomination et de rémunération.....	94
12.6	Management exécutif - L'Equipe du Management Exécutif.....	95
12.6.1	Dispositions générales.....	95
12.6.2	L'Equipe du Management Exécutif.....	95
12.6.3	Chief Executive Officer.....	96
12.7	Rémunération des administrateurs et du management exécutif.....	97
12.7.1	Principes généraux.....	97
12.7.2	Administrateurs.....	97
12.7.3	L'Equipe du Management Exécutif.....	98
12.8	Actions et warrants détenus par les administrateurs et le management exécutif.....	99
12.8.1	Actions et warrants détenus par les administrateurs.....	99
12.8.2	Actions et warrants détenus par le management exécutif.....	100
12.8.3	Plan de warrants.....	100
12.9	Commissaire.....	100
13	RELATIONS AVEC LES ACTIONNAIRES IMPORTANTS ET OPÉRATIONS AVEC LES PARTIES LIÉES.....	101
13.1	Opérations avec les parties liées.....	101
13.1.1	Généralités.....	101
13.1.2	Conflits d'intérêts parmi les administrateurs.....	101
13.2	Conflits d'intérêts existants des membres du Conseil d'administration et de l'Equipe du Management Exécutif.....	103
13.2.1	Opérations avec des sociétés liées.....	103
13.2.2	Rapport avec les actionnaires significatifs.....	104
14	DESCRIPTION DU CAPITAL SOCIAL ET DE LA STRUCTURE D'ENTREPRISE.....	105
14.1	Généralités.....	105
14.2	Objet social.....	105
14.3	Structure du groupe.....	106
14.4	Capital social et actions.....	106
14.5	Warrants.....	110
14.6	Description des droits et avantages associés aux actions.....	116
14.7	Dividendes.....	119
14.8	Droits concernant la liquidation.....	120
14.9	Modification du capital social.....	120
14.9.1	Modification du capital social décidée par les actionnaires.....	120
14.9.2	Augmentation de capital décidée par le Conseil d'administration.....	120
14.9.3	Droits de souscription préférentielle.....	121
14.9.4	Forme et cession des actions.....	122
14.9.5	Rachat et vente d'actions propres.....	122
14.10	Notification des participations importantes.....	123
14.11	Offres publiques d'achat.....	124
14.12	Squeeze-out et sell-out.....	126
15	FISCALITE EN BELGIQUE ET EN FRANCE.....	127
15.1	Fiscalité en Belgique.....	127
15.1.1	Dividendes.....	127
15.1.2	Plus-values et moins-values.....	131
15.1.3	Taxe sur les opérations de bourse.....	132
15.2	Fiscalité en France.....	133
15.2.1	Dividendes.....	133

15.2.2	Plus-values et moins-values .....	134
15.2.3	Règles spécifiques au plan d'épargne en actions (PEA).....	135
15.2.4	Impôt de solidarité sur la fortune .....	136
15.2.5	Droits d'enregistrement.....	136
15.2.6	Autres situations .....	136
16	ETATS FINANCIERS PREPARES SELON LES NORMES IFRS ET LES BELGIAN GAAP .....	137
16.1	Etats financiers consolidés IFRS arrêtés au 31 décembre 2013 et 2012 .....	137
16.2	Etats financiers intermédiaires condensés et consolidés IFRS arrêtés au 30 juin 2014.....	137
	Annexe A - Définitions .....	1
	Annexe B - Glossaire.....	5
	Annexe D - Références .....	10

## RÉSUMÉ

Les résumés se composent des informations obligatoires à communiquer appelées les «Éléments». Ces Éléments sont numérotés en Sections de A à E (A.1 à E.7).

Le présent résumé regroupe tous les Éléments devant obligatoirement figurer dans un résumé portant sur les types de titres et de sociétés concernés. Tous les Éléments définis par les obligations d'information n'étant pas à prendre en compte ici, il peut y avoir discontinuité dans la numérotation des Éléments présentés.

Par ailleurs, il est possible qu'aucune information pertinente ne puisse être donnée concernant un Éléments devant figurer dans le présent résumé en raison du type de titres et de société. Dans un tel cas, une brève description de l'élément figure dans le résumé avec la mention « Sans objet ».

### Section A - Introduction et mises en garde

Éléments	Obligation d'information
A.1	<b>Introduction et mises en garde</b> Ce résumé doit s'entendre comme une introduction au présent Prospectus. Il vise à aider les investisseurs au moment où ils considèrent investir ou non, mais ne saurait remplacer le Prospectus. Toute décision d'investir dans les actions de la Société doit reposer sur l'étude du présent Prospectus dans son ensemble, y compris tous documents qui lui seraient intégrés en référence. Suite à la transposition en droit national, dans chaque État membre de l'Espace économique européen, des dispositions pertinentes de la directive Prospectus (directive 2003/71/CE), les personnes responsables de ce résumé ne peuvent être exposées à une responsabilité civile sur la seule base de ce résumé ou d'une traduction de celui-ci, à moins que le document en question ne soit trompeur, inexact ou incohérent par rapport au reste du Prospectus, ou qu'il ne fournisse pas, avec le reste du Prospectus, l'information clé nécessaire aux investisseurs au moment où ils considèrent d'investir ou non. En cas de dépôt d'une plainte liée au présent Prospectus devant un tribunal d'un État membre de l'Espace économique européen, la législation de l'État concerné pourrait faire obligation au plaignant de prendre à sa charge les coûts de traduction du Prospectus avant que la procédure ne soit engagée.
A.2	<b>Autorisation d'utilisation du présent Prospectus pour revente ultérieure</b> Sans objet. La Société n'autorise aucune utilisation du présent Prospectus à des fins de revente ultérieure ou de placement final des titres par des intermédiaires financiers.

### Section B - Emetteur

Éléments	Obligation d'information
B.1	<b>Raison sociale et nom commercial de la Société</b> La raison sociale et nom commercial de la Société est « Cardio3 BioSciences SA ».
B.2	<b>Siège social et forme juridique de la Société</b> La Société est une société à responsabilité limitée constituée sous la forme de <i>société anonyme</i> conformément au droit belge. Cardio3 BioSciences SA est inscrite au registre du commerce de Nivelles sous le numéro 0891.118.115. Son siège social est au 12, rue Edouard Belin, 1435 Mont-Saint-Guibert, Belgique.
B.3	<b>Principales activités de la Société et principaux marchés sur lesquels elle est présente</b> Créée en 2007, Cardio3 BioSciences élabore et commercialise des thérapies innovantes dans le domaine des pathologies cardiovasculaires.

Élément	Obligation d'information
	<p>Le produit phare de Cardio3 BioSciences est « C-Cure<sup>®</sup> », une thérapie cellulaire destinée au traitement de l'insuffisance cardiaque chronique d'origine ischémique, une pathologie qui frappe au moins 22 millions de personnes dans le monde développé. C-Cure découle de la « plate-forme cardiopoiétique » inventée à la Mayo Clinic (Rochester, MN, USA). C-Cure conduit actuellement un programme clinique de phase III en Europe et Israël, et prochainement aux Etats-Unis et en Asie. La Société détient une licence exclusive mondiale sur cette plate-forme cardiopoiétique.</p> <p>Cardio3 BioSciences commercialise aussi le cathéter C-Cath<sub>ez</sub><sup>®</sup> en Europe. Inventé par Cardio3 BioSciences, C-Cath<sub>ez</sub> est un cathéter destiné à l'administration intramyocardique de substances thérapeutiques. Il a obtenu le marquage CE en avril 2012.</p> <p>D'autres programmes de recherche-développement sont à des stades de développement plus précoces et reposent sur des collaborations avec de grands établissements universitaires et scientifiques européens tels que l'Assistance Publique - Hôpitaux de Paris (Paris, France) et l'Institut Karolinska (Stockholm, Suède).</p>
B.4a	<p><b>Tendances récentes significatives affectant la Société et les secteurs dans lesquels elle est active</b></p> <p>En janvier 2013, la Société a débuté CHART-1, une étude clinique de phase III portant sur 240 patients et destinée à obtenir une autorisation de mise sur le marché dans l'Union européenne dans le cadre d'une procédure centralisée. Le rythme de recrutement actuel des patients permet à la Société de prédire qu'elle sera en mesure de recruter l'ensemble des patients nécessaires à l'étude d'ici fin 2014, le critère d'évaluation principal devant être connu un an plus tard. Les données provisoires, y compris les analyses de sécurité et de futilité, devraient être disponibles respectivement en septembre et début 2015.</p> <p>Pour sa seconde étude de Phase III CHART-2, la Société s'emploie à obtenir les agréments des autorités réglementaires (FDA et comités d'éthiques).</p> <p>La Société espère par ailleurs recruter les premiers patients d'un second programme actuellement en cours de mise au point (C3BS-GQR-1) d'ici la fin 2015. Il s'agit d'un produit candidat à base d'anticorps à injecter dans les artères coronaires après un infarctus du myocarde avec pour objectif la réduction de la taille de la cicatrice. Ce programme fera l'objet d'essais BPL en 2014 et début 2015, en prélude à une étude clinique de phase I.</p>
B.5	<p><b>Description du Groupe et de la place de la Société en son sein</b></p> <p>L'activité principale de Cardio3 BioSciences est menée par la Société elle-même.</p> <p>En 2011, Cardio3 BioSciences a créé Cardio3 Inc., filiale en propriété exclusive aux États-Unis pour faire face aux exigences administratives locales. Cardio3 Inc. est une société dormante sans activité.</p>
B.6	<p><b>Rapports avec les actionnaires principaux</b></p> <p>Les principaux actionnaires directs de la Société sont (sur une base entièrement diluée), (i) Tolefi SA (30,72%), (ii) SRIW Techno et Sofipôle (8,00%), (iii) PMV NV (7,72%), (iv) Mayo Foundation for Education and Research (2,86%), et Medisun International Limited (7,69%).</p> <p>Les relations directes ou indirectes entre la Société et ses actionnaires principaux sont les suivants :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• dans le cadre de ses programmes de recherche et développement, la Société a conclu plusieurs contrats de recherche et de transfert de matériel avec la Mayo Clinic ;</li> <li>• la Société a conclu un contrat de service avec la société Cardiovasculair Onderzoek Aalst CVBA (centre cardiovasculaire d'Alost, Belgique) (2,57%), dans le cadre de la définition de sa stratégie clinique.</li> <li>• la Société a conclu avec Medisun International Limited, une holding d'investissement domiciliée à Hong Kong et filiale du groupe Medisun Holdings</li> </ul>

Élément	Obligation d'information		
	<p>Limited, un contrat d'investissement le 16 juin 2014 portant sur une augmentation de capital en numéraire en deux tranches avec le versement de deux échéances de 12,5 millions d'euros (le 16 juin 2014 et le 30 juin 2014). L'intégralité des actions nouvelles a été souscrite par Medisun International Limited. L'accord entre la Société et Medisun porte également sur la création d'une Joint Venture, en vertu d'une convention de joint venture conclue le 16 juin 2014 entre la Société et Medisun International Limited, qui a pour objet de conduire des essais cliniques pivots en Chine. Enfin, en vertu du contrat d'investissement précité, Medisun s'est également engagée à acquérir au cours des huit prochains mois des titres de la Société auprès des actionnaires existants pour un maximum de 25 millions d'euros supplémentaires, et ceci au cours de la moyenne des 10 jours précédent la ou les offres.</p>		
<b>B.7</b>	<b>Données financières historiques sélectionnées</b>		
	<p>Au 30 juin 2014, la Société a clôturé une augmentation de capital de €25,0 millions, entièrement souscrite par Medisun International Limited. Les fonds propres consolidés nets de la Société (IFRS) ont donc augmenté de €25,0 millions au 30 juin 2014.</p>		
(€'000)	Pour la période clôturée		
	31 décembre		
	2013	2012	2011
Chiffres d'affaires	-	54,00	-
Fabrication	(2.415,21)	(2.185,90)	(1.958,57)
Clinique, Qualité et Règlementaire	(4.472,70)	(3.605,14)	(1.733,99)
Recherche & Développement	(2.158,07)	(3.400,82)	(4.135,67)
Frais généraux et administratifs	(2.987,55)	(1.881,60)	(2.584,31)
Autres produits d'exploitation	1.084,30	2.092,28	2.706,23
Autres charges d'exploitation	(1.020,00)	(3.974,56)	(1.597,14)
<b>Profit d'exploitation (perte) - EBIT</b>	<b>(11.969,23)</b>	<b>(12.901,74)</b>	<b>(9.303,45)</b>
Produits (charges) financiers nets	(376,99)	(622,51)	(51,13)
<b>Profit (perte) avant impôts</b>	<b>(12.346,22)</b>	<b>(13.524,25)</b>	<b>(9.354,58)</b>
Impôts	-	-	-
<b>Profit (perte) de la période</b>	<b>(12.346,22)</b>	<b>(13.524,25)</b>	<b>(9.354,58)</b>
<b>Perte nette attribuable aux détenteurs de titres</b>	<b>(12.346,25)</b>	<b>(13.524,25)</b>	<b>(9.354,58)</b>
(€'000)	Au 31 décembre		
	2013	2012	2011
<b>ACTIFS NON COURANTS</b>	<b>9.783,44</b>	<b>10.148,41</b>	<b>10.162,82</b>
Immobilisations incorporelles	9.400,11	9.614,76	9.624,69
Immobilisations corporelles	243,21	383,12	355,47
Autres actifs à long terme	140,12	150,53	182,66
<b>ACTIFS COURANTS</b>	<b>22.602,47</b>	<b>2.336,62</b>	<b>3.650,03</b>
Créances commerciales et autres	421,28	442,84	1.013,15
Avances à recevoir	122,93		654,10
Autres actifs à court terme	3.000,00	248,75	231,40
Trésorerie	19.058,26	1.645,03	1.751,38
<b>TOTAL DE L'ACTIF</b>	<b>32.385,91</b>	<b>12.485,03</b>	<b>13.812,85</b>



Élément	Obligation d'information		
<b>CAPITAUX PROPRES</b>	<b>35.677,43</b>	<b>(2.259,89)</b>	<b>3.743,33</b>
Capital	24.576,96	9.974,51	9.974,51
Prime d'émission	57.011,60	-	-
Coût du capital	(3.970,14)	-	-
Emprunt convertible	-	11.406,35	4.036,10
Paievements fondés sur des actions	347,69	1.006,11	855,33
Perte reportée	(42.288,68)	(24.646,86)	(11.122,61)
<b>PASSIFS NON-COURANTS</b>	<b>11.745,45</b>	<b>11.265,92</b>	<b>7.963,40</b>
Locations Financement	250,59	108,89	116,26
Avances à rembourser	11.494,86	11.157,03	7.847,14
<b>PASSIFS COURANTS</b>	<b>4.381,60</b>	<b>3.479,00</b>	<b>2.106,12</b>
Locations Financements	67,21	160,49	189,84
Avances à rembourser	428,45	684,66	70,00
Dettes commerciales	3.025,78	1.770,31	1.086,26
Autres dettes à court terme	846,18	807,23	698,85
Dettes fiscales	13,98	56,31	61,17
<b>TOTAL DU PASSIF</b>	<b>51.804,48</b>	<b>12.485,03</b>	<b>13.812,85</b>
<b>B.8</b>	<b>Données financières pro forma sélectionnées</b>		
	Sans objet. Aucune information pro forma ne figure dans le présent Prospectus.		
<b>B.9</b>	<b>Prévision ou estimation du bénéfice</b>		
	Sans objet. Aucune prévision de bénéfice ne figure dans le présent Prospectus.		
<b>B.10</b>	<b>Description de toute qualification de l'information financière historique figurant dans le rapport d'audit</b>		
	Sans objet. Le rapport d'audit ne comporte aucune qualification de l'information financière historique.		
<b>B.11</b>	<b>Fonds de roulement</b>		
	À la date du présent Prospectus, la Société estime que, compte tenu de la trésorerie disponible au 31 décembre 2014 et de l'apport net de l'augmentation de capital clôturée le 30 juin 2014, elle dispose d'un fonds de roulement suffisant pour satisfaire ses besoins actuels et couvrir les besoins de fonds de roulement pour une période d'au moins 12 mois à compter de la date du Prospectus.		

## Section C - Titres

Élément	Obligation d'information
<b>C.1</b>	<b>Nature et catégorie des valeurs mobilières émises et admises à la négociation</b>
	Les Nouvelles Actions sont des actions de Cardio3 BioSciences, ordinaires sans valeur nominale. Toutes les actions de la Société appartiennent à une même catégorie. Elles existent sous forme enregistrée ou dématérialisée. Les codes suivants ont été affectés aux actions de la Société : ISIN : BE0974260896 Code national : 974260.89
<b>C.2</b>	<b>Devise des Nouvelles Actions</b>
	La devise des actions est l'euro.

Élément	Obligation d'information
C.3	<p><b>Nombre d'actions émises</b></p> <p>À la date du présent Prospectus, le capital social de la Société se composait de 7.029.637 actions, chacune d'elles représentant une même fraction du capital social de la Société. Toutes ces actions sont entièrement libérées.</p> <p>A la date du présent Prospectus, 360.346 warrants émis par la Société sont encore en circulation.</p>
C.4	<p><b>Droits liés aux Nouvelles Actions</b></p> <p>Les droits de vote sont les mêmes pour chaque action, exception faite des actions détenues par la Société en tant qu'actions de trésorerie.</p> <p>Les Nouvelles Actions donnent droit aux dividendes et autres droits déclarés pour l'exercice se terminant le 31 décembre 2014 et les exercices à venir.</p>
C.5	<p><b>Restrictions imposées à la libre négociabilité des Nouvelles Actions</b></p> <p>Les actions de la Société sont librement cessibles, compte tenu de toutes restrictions contractuelles.</p>
C.6	<p><b>Demande d'admission à la négociation sur un marché réglementé et marchés réglementés sur lesquels les Actions Nouvelles seront négociées</b></p> <p>Une demande d'admission à la cotation des Actions Nouvelles sur les marchés réglementés Euronext Bruxelles et Euronext Paris, sous le symbole « CARD », a été déposée.</p>
C.7	<p><b>Description de la politique de dividendes</b></p> <p>La politique de dividendes de la Société sera définie par son Conseil d'administration, qui pourra ensuite la modifier de temps à autre. Toute déclaration de dividendes sera fonction des revenus de la Société, de sa situation financière, de ses besoins en capital et d'autres facteurs considérés comme importants par le Conseil d'administration.</p>

## Section D - Risques

Élément	Obligation d'information
D.1	<p><b>Principaux facteurs de risques liés aux activités de la Société</b></p> <p><i>Cardio3 BioSciences a un historique de pertes d'exploitation, présente un déficit cumulé, et pourrait ne jamais atteindre la rentabilité</i></p> <p>La Société a subi d'importantes pertes d'exploitation depuis sa fondation en 2007. Selon les normes IFRS, la perte nette pour la période clôturée le 31 décembre 2012 était de 13,5 millions EUR. Au 31 décembre 2010, la Société avait un déficit cumulé de €24,6 millions. Ces pertes sont principalement imputables au coût de la recherche-développement, des essais pré-cliniques et du développement clinique des programmes de recherche et des produits candidats, ainsi qu'aux frais généraux et administratifs liés aux activités de la Société. Dans le futur, la Société entend poursuivre les activités de recherche-développement, les essais pré-cliniques et cliniques et les démarches de mise en conformité réglementaire, et lancer des activités de vente et de marketing qui, s'ajoutant aux frais généraux et administratifs prévus, occasionneront probablement de nouvelles pertes significatives pendant plusieurs années.</p> <p>A la date du présent Prospectus, la Société estime qu'elle n'a pas suffisamment de fonds de roulement pour assurer son fonctionnement actuel et couvrir ses besoins en fonds de roulement pour une période minimale de 12 mois à compter de la date du présent Prospectus. En prenant en considération que le produit minimum à recevoir par la Société dans le cadre de l'Offre (montant minimal en dessous duquel cette offre ne sera pas réalisée) a été établi à un montant global de €17 millions, ce que la Société estime suffisant pour couvrir son besoin complémentaire en fonds de roulement, la Société</p>

Élément	Obligation d'information
	<p>estime que le produit de l'Offre (cumulé avec sa trésorerie actuelle et les équivalents de trésorerie), apportera, si l'Offre aboutit, les fonds nécessaires pour répondre aux besoins actuels et aux besoins en fonds de roulement pour une durée d'au moins 12 mois à compter de la date du présent Prospectus.</p> <p>Il n'y a aucune certitude que la Société sera en mesure de dégager des recettes ou d'atteindre la rentabilité, ce qui pourrait l'empêcher de poursuivre ses activités ou de s'assurer les financements additionnels nécessaires. Que la Société devienne rentable à l'avenir ne veut pas dire qu'elle le restera. Il est probable que la Société connaîtra des recettes, des bénéfices d'exploitation et des flux de trésorerie très variables. En conséquence, des comparaisons de période à période des résultats financiers ne sont pas nécessairement pertinentes, et les résultats d'exploitation des périodes précédentes ne doivent pas être considérés comme des indicateurs fiables de performances futures.</p> <p><b><i>La Société pourrait avoir besoin d'un financement supplémentaire important, qui pourrait ne pas être accessible à des conditions acceptables au moment voulu, voire à aucun moment</i></b></p> <p>La Société peut avoir besoin d'un financement supplémentaire pour mener à bien ses activités et exploiter de nouvelles opportunités. Ses besoins en financement futurs seront fonction de nombreux facteurs, dont l'état d'avancement, le coût et le calendrier de ses activités de recherche et développement, les essais cliniques, les coûts et délais d'obtention des autorisations administratives, les coûts d'obtention de maintien et de mise en œuvre des brevets et de ses autres droits de propriété intellectuelle, les coûts et délais de fabrication ou de mise en fabrication de ses produits et produits candidats, les coûts et délais de commercialisation et de marketing, et les conditions et calendriers de mise sur pied des collaborations, des accords de licence et d'autres partenariats.</p> <p>À supposer que le principal produit candidat de la Société, C-Cure, puisse passer au stade de l'enregistrement et éventuellement en arriver à la commercialisation, et que ses programmes pré-cliniques passent à la phase clinique, la Société ne s'attend pas à ce que ses fonds propres, augmentés du produit net de l'Offre, lui permettent de mener à terme ces différents programmes de développement clinique, commercialisation comprise. Par conséquent, la Société estime qu'il lui sera sans doute nécessaire de se procurer des fonds supplémentaires à l'avenir.</p> <p>La capacité de la Société de se procurer des financements supplémentaires sera fonction de conditions financières et économiques, de l'état des marchés et d'autres facteurs sur lesquels elle peut n'avoir que peu de prise, voire aucune, et la Société ne peut garantir qu'elle pourra disposer de ces fonds supplémentaires au moment voulu et selon des conditions commerciales raisonnables. Si elle n'a pas accès aux fonds nécessaires, la Société devra éventuellement conclure des accords de collaboration ou de licence pouvant impliquer une réduction ou une renonciation à des droits importants sur ses programmes de recherche et produits candidats, la concession de licences sur ses technologies à des partenaires ou tiers, ou la signature de nouveaux contrats de collaboration dont les modalités pourraient lui être moins favorables que s'ils avaient été passés dans un contexte différent. Si les financements voulus ne sont pas accessibles à des conditions commerciales acceptables au bon moment, la Société pourra devoir reporter, réduire ou annuler le développement ou la commercialisation de tout ou partie de ses programmes de recherche et produits candidats, ou renoncer à exploiter de nouveaux débouchés</p> <p><b><i>Autres risques liés aux activités de la Société</i></b></p> <p>La Société peut être confrontée à une concurrence et à des évolutions techniques importantes et susceptibles de limiter, voire d'éliminer les débouchés commerciaux de ses produits candidats</p> <p>Les brevets et le portefeuille de droits de propriété intellectuelle de la Société sont</p>

Élément	Obligation d'information
	<p>relativement récents et pourraient ne pas protéger suffisamment ses programmes de recherche et produits candidats, nuisant à sa capacité à faire face à la concurrence</p> <p>La Société pourrait violer les brevets ou droits de propriété intellectuelle de tiers et faire l'objet de poursuites en matière de brevet, ce qui pourrait être coûteux en temps et argent</p> <p>La Société a obtenu et va obtenir du financement important des régions Wallonne et Flamande. Les modalités des accords passés avec les régions peuvent limiter les prérogatives de la Société dans la conclusion de partenariats pour tout ou partie de ses produits et dans l'implantation de ses futures unités opérationnelles</p> <p>Le succès commercial futur des produits candidats de la Société dépendra de l'accueil que leur réserveront les médecins, les patients, les payeurs de services de santé et la communauté médicale</p> <p>Le niveau de prix, les possibilités et le niveau de remboursement adéquat par des tiers-payant, notamment les compagnies d'assurance, les organismes publics ou autres payeurs de soins de santé, sont incertains et pourraient nuire à la capacité de la Société de dégager des marges compensant ses frais d'exploitation</p> <p>La capacité de la Société de mettre au point et de commercialiser ses programmes de recherche et produits candidats dépend de la pérennité de son contrat avec la Mayo Clinic</p> <p>Capacité d'attirer un personnel et des managers compétents et dépendance à cet égard</p> <p>La Société a une expérience limitée en vente, marketing et distribution</p> <p>La Société dépend d'un seul site de production</p> <p>La Société va devoir augmenter ses capacités de production</p> <p><b>Principaux facteurs de risques liés aux législations réglementaires et environnementales</b></p> <p><i>Pratiquement tous les aspects de l'activité de la Société tombent sous le coup d'une réglementation lourde. Il n'y a aucune garantie que tout produit candidat de la Société sera conforme aux exigences de la réglementation. Le non-respect de cette réglementation pourrait entraîner retards, suspensions, refus, amendes et retrait des homologations</i></p> <p>Le secteur international de la pharmacie et de la technologie médicale est hautement réglementé par les États (ci-après les « Autorités compétentes »), qui imposent des exigences très lourdes couvrant pratiquement tous les aspects des activités de la Société : recherche et développement, fabrication, essais pré-cliniques et cliniques, étiquetage, marketing, vente, stockage, tenue des dossiers, promotion et coût des programmes de recherche et des produits candidats. Le respect des normes imposées par les Autorités compétentes locales est obligatoire dans tout pays où la Société ou l'un de ses partenaires ou détenteurs de licence mène l'une quelconque desdites activités en tout ou partie. Les Autorités compétentes sont entre autres l'Agence européenne des médicaments (« EMA ») dans l'Union européenne, et la Food and Drug Administration (« FDA ») aux États-Unis (voir section 10.12 « Réglementations »).</p> <p>Il n'y a aucune certitude que les produits candidats de la Société satisferont aux conditions requises pour obtenir l'autorisation administrative nécessaire permettant leur commercialisation. La Société n'est pas non plus en mesure de préciser actuellement la nature exacte, le calendrier précis et les coûts détaillés des activités qui seront nécessaires pour mener à bien ses programmes de recherche et ses produits candidats.</p> <p><b><i>Les programmes de recherche et les produits candidats de la Société doivent subir</i></b></p>

Élément	Obligation d'information
	<p data-bbox="342 233 1435 327"><b><i>des essais précliniques et cliniques stricts dont le démarrage, le calendrier, le nombre et les résultats sont indéterminés et pourraient retarder considérablement, voire empêcher la commercialisation des produits</i></b></p> <p data-bbox="342 342 1435 772">Les essais pré-cliniques et cliniques sont coûteux en temps et en argent, et leurs résultats sont incertains. Il peut arriver que la Société, ses partenaires ou d'autres tiers ne parviennent pas à mener à bien les essais pré-cliniques et cliniques des programmes de recherche et des produits candidats. Un tel échec peut retarder ou empêcher la commercialisation des produits. La Société ne peut garantir que les essais pré-cliniques et cliniques de ses programmes de recherche et produits candidats démontreront des niveaux de sécurité, d'efficacité ou de performance de nature à leur valoir une autorisation de commercialisation dans une région quelconque, et les résultats d'essais pré-cliniques et cliniques déjà effectués ne sont pas nécessairement indicatifs des résultats d'essais pré-cliniques et cliniques ultérieurs. La mise au point d'un programme de recherche ou d'un produit candidat peut être suspendue ou annulée à n'importe quel stade de développement, compte tenu d'une évaluation des données pré-cliniques et cliniques, des coûts estimés de la poursuite du développement, d'une étude de marché et d'autres facteurs.</p> <p data-bbox="342 787 1435 1770">Les essais cliniques peuvent être retardés pour diverses raisons incluant entre autres, des retards dans l'obtention d'autorisations administratives pour débiter un essai clinique, des négociations difficiles avec des organismes de recherche sous contrat ou de fabrication sous contrat ou avec les sites d'essai clinique, l'obtention de l'agrément d'un comité d'éthique, des difficultés de recrutement de patients au profil voulu pour participer à un essai, la difficulté d'avoir des patient pour des test cliniques complets et le suivi de ces tests, le manque de sites adaptés, l'approvisionnement malaisé en fournitures ou matériaux pour les essais cliniques, des sites cliniques renonçant à leur participation, la souscription d'assurances cliniques adaptées par la Société. De tels retards peuvent accroître les coûts et retarder ou mettre en danger la capacité de la Société d'obtenir des autorisations administratives et de débiter la commercialisation dans les délais voulus. De nombreux facteurs ont une influence sur le recrutement des patients notamment, la taille et la nature de la population de patients, la distance à parcourir pour se rendre sur le site clinique, les critères de sélection pour les essais cliniques, la conception de l'essai, l'existence d'essais concurrents, la perception des cliniciens et des patients sur les avantages potentiels du produit par rapport à d'autres thérapies disponibles, y compris tout nouveau produit susceptible d'agrément pour les indications visées par la Société, et si l'organisation des essais cliniques implique une comparaison ou non avec un placebo ou une norme de prudence. Si la Société ne parvient pas à recruter le nombre voulu de sujets pour les essais, les essais pourraient ne pas se réaliser comme prévu, ou pourraient être plus onéreux. La Société et ses partenaires font ou pourraient faire l'objet de nombreuses exigences administratives, comme la protection des données, la législation applicable en matière d'environnement, de santé et de sécurité et des restrictions sur les expérimentations animales et/ou humaines. Le coût de la mise en conformité avec la réglementation, les exigences réglementaires ou les directives applicables peut être considérable, et le non-respect de ce type d'exigences peut valoir des sanctions, dont des amendes, des injonctions, des pénalités civiles, des rejets de demande d'autorisation de commercialisation, des retards, la suspension ou l'annulation d'un agrément, la révocation d'une licence ou la saisie ou le rappel de produits, des restrictions à l'exploitation et des poursuites pénales, susceptibles d'alourdir les coûts supportés par la Société ou ses partenaires ou de retarder le développement et la commercialisation de ses produits candidats.</p> <p data-bbox="342 1780 1435 1812"><b><i>Autres facteurs de risques liés aux législations réglementaires et environnementales</i></b></p> <p data-bbox="342 1822 1435 1885">L'évolution de la réglementation concernant l'homologation, ou l'introduction d'exigences additionnelles en la matière, pourraient retarder, voire empêcher la</p>

<b>Élément</b>	<b>Obligation d'information</b>
	<p>commercialisation des produits candidats</p> <p>La Société fait l'objet d'inspections et fera l'objet d'une surveillance de marché de la part de la FDA, de l'EMA et d'autres Autorités compétentes en matière de conformité avec les règles interdisant toute publicité de ses produits dans un but autre que celui faisant l'objet de l'homologation</p> <p>Maintien d'une haute qualité de fabrication conformément aux bonnes pratiques de fabrication et autres règles industrielles.</p>
<b>D.3</b>	<p><b>Principaux risques liés aux titres</b></p> <p>L'émission future d'actions ou de warrants peut influencer sur le cours des actions et diluer les participations des actionnaires existants.</p> <p>Le cours des actions peut fluctuer considérablement sous l'effet de divers facteurs.</p> <p>Certains gros actionnaires de la Société pourraient avoir des intérêts divergents de ceux de la Société et se trouver en mesure de la contrôler, y compris par le biais du vote des actionnaires</p> <p>Les actionnaires hors Belgique et France pourraient ne pas être en mesure d'exercer leur droit de préemption (avis aux investisseurs ne résidant pas en Belgique).</p> <p>Toute vente, tout achat et tout échange d'actions peut tomber sous le coup de la taxe sur les transactions financières.</p> <p>La Société n'entend verser aucun dividende dans un avenir prévisible</p>

## Section E - L'émission

<b>Élément</b>	<b>Obligation d'information</b>
<b>E.1</b>	<p><b>Produits et dépenses nets liés à l'émission des Nouvelles Actions</b></p> <p>Le produit brut de l'émission des Nouvelles Actions était de €25 millions. Le produit net de l'émission, déduction faite des honoraires et autres dépenses, s'élève à €23,9 millions.</p>
<b>E.2a</b>	<p><b>Utilisation du produit net de l'émission</b></p> <p>L'émission des Nouvelles Actions avait pour finalité principale de soutenir le développement du programme clinique de C-Cure de la Société.</p> <p>La Société entend affecter aux postes suivants les produits de l'Offre :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- lancement de CHART-2, étude clinique internationale de phase III de C-Cure, conduite sous l'égide de la Food and Drug Administration, autorité de la santé américaine ;</li> <li>- poursuite du développement préclinique et lancement éventuel du développement clinique de certains produits candidats pour le traitement de l'IAM ;</li> <li>- le cas échéant, accès à de nouvelles plates-formes technologiques renforçant la position de la Société et contribuant à son expansion, par le biais d'accords de licence, d'acquisition ou de développement conjoint ;</li> <li>- affectation des fonds aux besoins généraux de l'entreprise : frais généraux et administratifs, investissements, fonds de roulement, et élargissement, entretien et défense de la propriété intellectuelle de la Société.</li> </ul>
<b>E.3</b>	<p><b>Termes et conditions de l'offre</b></p> <p>Sans objet.</p>
<b>E.4</b>	<p><b>Intérêt significatif pour l'offre</b></p>

Élément	Obligation d'information																																																																																																																																																			
	Sans objet.																																																																																																																																																			
E.5	<p><b>Entité ayant émis les Nouvelles Actions et « lock-up »</b></p> <p>Les Nouvelles Actions ont été émises par le conseil d'administration de la Société dans le cadre du capital autorisé.</p> <p>Conformément aux dispositions d'un contrat d'investissement conclu le 16 juin 2014 entre la Société et Medisun International Limited, Medisun International Limited a accepté de ne pas céder les Nouvelles Actions pour une période de 12 mois à compter de leur émission (à savoir les 16 et 30 juin 2014) sans le consentement préalable de la Société. Medisun International Limited peut toutefois céder les Nouvelles Actions à l'une de ses sociétés liées, à condition d'en informer à l'avance la Société et pour autant que cette société reste une société liée à Medisun International Limited.</p>																																																																																																																																																			
E.6	<p><b>Dilution liée à l'émission des Nouvelles Actions</b></p> <p>Le tableau ci-après présente la situation de l'actionnariat de la Société suite à l'émission des Nouvelles Actions.</p> <p>Ce résumé doit être lu en même temps que les notes qui y font référence ci-dessous.</p> <table border="1" style="width: 100%; border-collapse: collapse;"> <thead> <tr> <th style="text-align: left;">Actionnaires / Détenteurs de warrants</th> <th style="text-align: right;">Nombre d'actions</th> <th style="text-align: right;">%</th> <th style="text-align: right;">Warrants en nombre d'actions<sup>[1]</sup></th> <th style="text-align: right;">%</th> <th style="text-align: right;">Nombre total des actions et warrants</th> <th style="text-align: right;">%</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td colspan="7"><b>A. Equipe du Management Executif</b> <sup>[2]</sup></td> </tr> <tr> <td>CEO et autres membres du Management Executif</td> <td style="text-align: right;">166.160</td> <td style="text-align: right;">2,36%</td> <td style="text-align: right;">174.725</td> <td style="text-align: right;">48,49%</td> <td style="text-align: right;">340.885</td> <td style="text-align: right;">4,61%</td> </tr> <tr> <td colspan="7"><b>B. Administrateurs indépendants</b> <sup>[2]</sup></td> </tr> <tr> <td>Administrateurs indépendant</td> <td style="text-align: right;">269.521</td> <td style="text-align: right;">3,83%</td> <td style="text-align: right;">15.000</td> <td style="text-align: right;">4,16%</td> <td style="text-align: right;">284.521</td> <td style="text-align: right;">3,85%</td> </tr> <tr> <td colspan="7"><b>C. Autres actionnaires</b></td> </tr> <tr> <td>Tolefi SA <sup>[3]</sup></td> <td style="text-align: right;">2.267.844</td> <td style="text-align: right;">32,26%</td> <td style="text-align: right;">2.504</td> <td style="text-align: right;">0,69%</td> <td style="text-align: right;">2.270.348</td> <td style="text-align: right;">30,72%</td> </tr> <tr> <td>SRIW Techno et Sofipôle</td> <td style="text-align: right;">591.264</td> <td style="text-align: right;">8,41%</td> <td style="text-align: center;">-</td> <td style="text-align: center;">-</td> <td style="text-align: right;">591.264</td> <td style="text-align: right;">8,00%</td> </tr> <tr> <td>PMV NV</td> <td style="text-align: right;">570.571</td> <td style="text-align: right;">8,12%</td> <td style="text-align: center;">-</td> <td style="text-align: center;">-</td> <td style="text-align: right;">570.571</td> <td style="text-align: right;">7,72%</td> </tr> <tr> <td>Mayo Foundation for Education and Research</td> <td style="text-align: right;">211.135</td> <td style="text-align: right;">3,00%</td> <td style="text-align: center;">-</td> <td style="text-align: center;">-</td> <td style="text-align: right;">211.135</td> <td style="text-align: right;">2,86%</td> </tr> <tr> <td>Cardiovasculaire Onderzoek Aalst CVBA et administrateurs</td> <td style="text-align: right;">190.062</td> <td style="text-align: right;">2,70%</td> <td style="text-align: center;">-</td> <td style="text-align: center;">-</td> <td style="text-align: right;">190.062</td> <td style="text-align: right;">2,57%</td> </tr> <tr> <td>Mr Michel Lussier</td> <td style="text-align: right;">196.989</td> <td style="text-align: right;">2,80%</td> <td style="text-align: right;">5.400</td> <td style="text-align: right;">1,50%</td> <td style="text-align: right;">202.389</td> <td style="text-align: right;">2,74%</td> </tr> <tr> <td>Life Science Research Partners VZW</td> <td style="text-align: right;">158.420</td> <td style="text-align: right;">2,25%</td> <td style="text-align: right;">250</td> <td style="text-align: right;">0,07%</td> <td style="text-align: right;">158.670</td> <td style="text-align: right;">2,15%</td> </tr> <tr> <td>Autres actionnaires</td> <td style="text-align: right;">1.839.491</td> <td style="text-align: right;">26,17%</td> <td style="text-align: right;">1.621</td> <td style="text-align: right;">0,45%</td> <td style="text-align: right;">1.841.112</td> <td style="text-align: right;">24,91%</td> </tr> <tr> <td><b>Sous-total</b></td> <td style="text-align: right;"><b>6.025.776</b></td> <td style="text-align: right;"><b>85,72%</b></td> <td style="text-align: right;"><b>9.775</b></td> <td style="text-align: right;"><b>2,71%</b></td> <td style="text-align: right;"><b>6.035.551</b></td> <td style="text-align: right;"><b>81,67%</b></td> </tr> <tr> <td colspan="7"><b>D. Personnel</b></td> </tr> <tr> <td>Personnel <sup>[4]</sup></td> <td style="text-align: center;">-</td> <td style="text-align: center;">-</td> <td style="text-align: right;">160.846</td> <td style="text-align: right;">44,64%</td> <td style="text-align: right;">160.846</td> <td style="text-align: right;">2,18%</td> </tr> <tr> <td colspan="7"><b>E. Résultat de l'Offre</b></td> </tr> <tr> <td>Actions nouvelles</td> <td style="text-align: right;">568.180</td> <td style="text-align: right;">8,08%</td> <td style="text-align: center;">-</td> <td style="text-align: center;">-</td> <td style="text-align: right;">568.180</td> <td style="text-align: right;">7,69%</td> </tr> <tr> <td><b>Total A+B+C+D</b></td> <td style="text-align: right;"><b>6.461.457</b></td> <td style="text-align: right;"><b>100%</b></td> <td style="text-align: right;"><b>360.346</b></td> <td style="text-align: right;"><b>100%</b></td> <td style="text-align: right;"><b>6.821.803</b></td> <td style="text-align: right;"><b>92,31%</b></td> </tr> <tr> <td><b>Total A+B+C+D+E</b></td> <td style="text-align: right;"><b>7.029.637</b></td> <td style="text-align: right;"><b>100%</b></td> <td style="text-align: right;"><b>360.346</b></td> <td style="text-align: right;"><b>100%</b></td> <td style="text-align: right;"><b>7.389.983</b></td> <td style="text-align: right;"><b>100%</b></td> </tr> </tbody> </table>	Actionnaires / Détenteurs de warrants	Nombre d'actions	%	Warrants en nombre d'actions <sup>[1]</sup>	%	Nombre total des actions et warrants	%	<b>A. Equipe du Management Executif</b> <sup>[2]</sup>							CEO et autres membres du Management Executif	166.160	2,36%	174.725	48,49%	340.885	4,61%	<b>B. Administrateurs indépendants</b> <sup>[2]</sup>							Administrateurs indépendant	269.521	3,83%	15.000	4,16%	284.521	3,85%	<b>C. Autres actionnaires</b>							Tolefi SA <sup>[3]</sup>	2.267.844	32,26%	2.504	0,69%	2.270.348	30,72%	SRIW Techno et Sofipôle	591.264	8,41%	-	-	591.264	8,00%	PMV NV	570.571	8,12%	-	-	570.571	7,72%	Mayo Foundation for Education and Research	211.135	3,00%	-	-	211.135	2,86%	Cardiovasculaire Onderzoek Aalst CVBA et administrateurs	190.062	2,70%	-	-	190.062	2,57%	Mr Michel Lussier	196.989	2,80%	5.400	1,50%	202.389	2,74%	Life Science Research Partners VZW	158.420	2,25%	250	0,07%	158.670	2,15%	Autres actionnaires	1.839.491	26,17%	1.621	0,45%	1.841.112	24,91%	<b>Sous-total</b>	<b>6.025.776</b>	<b>85,72%</b>	<b>9.775</b>	<b>2,71%</b>	<b>6.035.551</b>	<b>81,67%</b>	<b>D. Personnel</b>							Personnel <sup>[4]</sup>	-	-	160.846	44,64%	160.846	2,18%	<b>E. Résultat de l'Offre</b>							Actions nouvelles	568.180	8,08%	-	-	568.180	7,69%	<b>Total A+B+C+D</b>	<b>6.461.457</b>	<b>100%</b>	<b>360.346</b>	<b>100%</b>	<b>6.821.803</b>	<b>92,31%</b>	<b>Total A+B+C+D+E</b>	<b>7.029.637</b>	<b>100%</b>	<b>360.346</b>	<b>100%</b>	<b>7.389.983</b>	<b>100%</b>
Actionnaires / Détenteurs de warrants	Nombre d'actions	%	Warrants en nombre d'actions <sup>[1]</sup>	%	Nombre total des actions et warrants	%																																																																																																																																														
<b>A. Equipe du Management Executif</b> <sup>[2]</sup>																																																																																																																																																				
CEO et autres membres du Management Executif	166.160	2,36%	174.725	48,49%	340.885	4,61%																																																																																																																																														
<b>B. Administrateurs indépendants</b> <sup>[2]</sup>																																																																																																																																																				
Administrateurs indépendant	269.521	3,83%	15.000	4,16%	284.521	3,85%																																																																																																																																														
<b>C. Autres actionnaires</b>																																																																																																																																																				
Tolefi SA <sup>[3]</sup>	2.267.844	32,26%	2.504	0,69%	2.270.348	30,72%																																																																																																																																														
SRIW Techno et Sofipôle	591.264	8,41%	-	-	591.264	8,00%																																																																																																																																														
PMV NV	570.571	8,12%	-	-	570.571	7,72%																																																																																																																																														
Mayo Foundation for Education and Research	211.135	3,00%	-	-	211.135	2,86%																																																																																																																																														
Cardiovasculaire Onderzoek Aalst CVBA et administrateurs	190.062	2,70%	-	-	190.062	2,57%																																																																																																																																														
Mr Michel Lussier	196.989	2,80%	5.400	1,50%	202.389	2,74%																																																																																																																																														
Life Science Research Partners VZW	158.420	2,25%	250	0,07%	158.670	2,15%																																																																																																																																														
Autres actionnaires	1.839.491	26,17%	1.621	0,45%	1.841.112	24,91%																																																																																																																																														
<b>Sous-total</b>	<b>6.025.776</b>	<b>85,72%</b>	<b>9.775</b>	<b>2,71%</b>	<b>6.035.551</b>	<b>81,67%</b>																																																																																																																																														
<b>D. Personnel</b>																																																																																																																																																				
Personnel <sup>[4]</sup>	-	-	160.846	44,64%	160.846	2,18%																																																																																																																																														
<b>E. Résultat de l'Offre</b>																																																																																																																																																				
Actions nouvelles	568.180	8,08%	-	-	568.180	7,69%																																																																																																																																														
<b>Total A+B+C+D</b>	<b>6.461.457</b>	<b>100%</b>	<b>360.346</b>	<b>100%</b>	<b>6.821.803</b>	<b>92,31%</b>																																																																																																																																														
<b>Total A+B+C+D+E</b>	<b>7.029.637</b>	<b>100%</b>	<b>360.346</b>	<b>100%</b>	<b>7.389.983</b>	<b>100%</b>																																																																																																																																														
E.7	<p><b>Frais estimatifs facturés aux investisseurs par la Société</b></p> <p>Sans objet.</p>																																																																																																																																																			

# 1 FACTEURS DE RISQUES

*Un investissement dans les actions de la Société comporte des risques importants. Les investisseurs sont invités à analyser l'intégralité du présent Prospectus, avant de décider d'acquiescer des actions. Le présent Prospectus contient une description des Nouvelles Actions et de certains risques. En cas de survenance de l'un des facteurs de risques suivants, des circonstances ou risques décrits, l'activité de la Société, ses résultats d'exploitation, sa santé financière et ses perspectives pourraient en souffrir. Dans ce cas, le cours des actions de la Société pourrait chuter et les actionnaires pourraient perdre tout ou partie de leur investissement. Le présent Prospectus peut être obtenu sans frais au siège social de la Société ou sur demande par téléphone ou par courriel (voir section 4.4 « Informations disponibles »).*

*Un investissement dans les actions de la Société ne convient qu'aux investisseurs capables d'évaluer les risques et les mérites et disposant de suffisamment de ressources pour supporter les pertes qui pourraient en découler. Les investisseurs potentiels sont invités à lire le présent Prospectus dans son intégralité avec discernement et doivent analyser par eux-mêmes les mérites et les risques auxquels ils s'exposent en cas d'investissement au vu de leur situation personnelle. Il est en outre conseillé aux investisseurs de prendre conseil auprès d'un conseiller financier, juridique et fiscal pour étudier avec soin les risques afférents à un tel investissement.*

*Le Prospectus contient par ailleurs des informations prévisionnelles qui comportent des risques et des incertitudes. Les risques et incertitudes que la Société juge importants sont décrits ci-après. Quoi qu'il en soit, ces risques et incertitudes peuvent ne pas être les seuls à menacer la Société, et leur présentation ne leur confère aucun ordre de priorité. D'autres risques et incertitudes, y compris ceux actuellement inconnus, ou des risques et incertitudes réputés négligeables pourraient avoir les effets indiqués ci-dessus.*

## 1.1 Facteurs de risque liés à l'activité de la Société

***Cardio3 BioSciences a un historique de pertes d'exploitation, présente un déficit cumulé, et pourrait ne jamais atteindre la rentabilité***

La Société a subi d'importantes pertes d'exploitation depuis sa fondation en 2007. Ces pertes sont principalement imputables au coût de la recherche-développement, des essais précliniques et du développement clinique des programmes de recherche et des produits candidats, ainsi qu'aux frais généraux et administratifs liés aux activités de la Société. Dans le futur, la Société entend poursuivre les activités de recherche-développement, les essais précliniques et cliniques et les démarches de mise en conformité réglementaire, et lancer des activités de vente et de marketing qui, s'ajoutant aux frais généraux et administratifs prévus, occasionneront probablement de nouvelles pertes significatives pendant plusieurs années.

Il n'y a aucune certitude que la Société sera en mesure de dégager des recettes ou d'atteindre la rentabilité, ce qui pourrait l'empêcher de poursuivre ses activités ou de s'assurer les financements additionnels nécessaires. Que la Société devienne rentable à l'avenir ne veut pas dire qu'elle le restera. Il est probable que la Société connaîtra des recettes, des bénéfices d'exploitation et des flux de trésorerie très variables. En conséquence, des comparaisons de période à période des résultats financiers ne sont pas nécessairement pertinentes, et les résultats d'exploitation des périodes précédentes ne doivent pas être considérés comme des indicateurs fiables de performances futures.

***Pratiquement tous les aspects de l'activité de la Société tombent sous le coup d'une réglementation lourde. Il n'y a aucune garantie que tout produit candidat de la Société sera conforme aux exigences de la réglementation. Le non-respect de cette réglementation pourrait entraîner retards, suspensions, refus, amendes et retrait des homologations***

Le secteur international de la pharmacie et de la technologie médicale est hautement réglementé par les États (ci-après les « Autorités compétentes »), qui imposent des exigences très lourdes couvrant pratiquement tous les aspects des activités de la Société : recherche et développement, fabrication,



essais précliniques et cliniques, étiquetage, marketing, vente, stockage, tenue des dossiers, promotion et coût des programmes de recherche et des produits candidats. Le respect des normes imposées par les Autorités compétentes locales est obligatoire dans tout pays où la Société ou l'un de ses partenaires ou détenteurs de licence mène l'une quelconque desdites activités en tout ou partie. Les Autorités compétentes sont entre autres l'Agence européenne des médicaments (« EMA ») dans l'Union européenne, et la Food and Drug Administration (« FDA ») aux États-Unis.

Il n'y a aucune certitude que les produits candidats de la Société satisferont aux conditions requises pour obtenir l'autorisation administrative nécessaire permettant leur commercialisation. La Société n'est pas non plus en mesure de préciser actuellement la nature exacte, le calendrier précis et les coûts détaillés des activités qui seront nécessaires pour mener à bien ses programmes de recherche et ses produits candidats.

Les lois et réglementations concernées ainsi que les délais nécessaires pour obtenir l'aval des Autorités compétentes varient d'un pays à l'autre, mais les procédures administratives globales européennes et américaines sont comparables. Chaque Autorité compétente peut imposer ses propres exigences, annuler une autorisation, refuser de donner son accord ou exiger un complément d'information avant de donner son aval, indépendamment de l'autorisation accordée par une ou plusieurs autres Autorités compétentes. L'accord d'une Autorité compétente peut être différé, limité ou refusé pour diverses raisons dont la plupart sont indépendantes de la volonté de la Société. Il peut s'agir de la non-conformité d'un processus ou d'un site aux exigences de fabrication des produits réglementés, ou de la non-conformité des produits aux exigences de sécurité et d'efficacité pendant le développement clinique ou la post-commercialisation. Aucune garantie ne peut être donnée concernant l'autorisation par les Autorités compétentes d'un essai clinique ou de la commercialisation d'un produit, quelle qu'en soit l'indication ou la destination. Les Autorités compétentes peuvent contester l'interprétation que fait la Société des données qu'elle leur communique. Tout produit bénéficiant d'une autorisation à des fins d'essais cliniques ou de commercialisation reste assujéti à une réglementation contraignante et à l'évaluation de ses ratios avantages/sécurité ou risque/performance. Une évaluation négative de ces ratios avantages/sécurité ou risque/performance peut déboucher sur une restriction potentielle d'utilisation, voire sur l'annulation de l'agrément d'un ou plusieurs produits. Les Autorités compétentes peuvent à tout moment exiger l'annulation ou l'organisation d'essais cliniques, interrompre une évaluation dans l'attente d'un complément d'information, délivrer une autorisation restrictive ou autoriser des essais cliniques ou une commercialisation d'envergure restreinte par rapport à la demande déposée, ou encore exiger la tenue d'études supplémentaires avant de se prononcer. Il n'y a aucune garantie que de telles données ou études complémentaires confirmeront les données précédentes.

***Les programmes de recherche et les produits candidats de la Société doivent subir des essais précliniques et cliniques stricts dont le démarrage, le calendrier, le nombre et les résultats sont indéterminés et pourraient retarder considérablement, voire empêcher la commercialisation des produits***

Les essais précliniques et cliniques sont coûteux en temps et en argent, et leurs résultats sont incertains. Il peut arriver que la Société, ses partenaires ou d'autres tiers ne parviennent pas à mener à bien les essais précliniques et cliniques des programmes de recherche et des produits candidats. Un tel échec peut retarder ou empêcher la commercialisation des produits. La Société ne peut garantir que les essais précliniques et cliniques de ses programmes de recherche et produits candidats démontreront des niveaux de sécurité, d'efficacité ou de performance de nature à leur valoir une autorisation de commercialisation dans une région quelconque, et les résultats d'essais précliniques et cliniques déjà effectués ne sont pas nécessairement indicatifs des résultats d'essais précliniques et cliniques ultérieurs. La mise au point d'un programme de recherche ou d'un produit candidat peut être suspendue ou annulée à n'importe quel stade de développement, compte tenu d'une évaluation des données précliniques et cliniques, des coûts estimés de la poursuite du développement, d'une étude de marché et d'autres facteurs.

Les essais cliniques peuvent être retardés pour diverses raisons incluant entre autres, des retards dans l'obtention d'autorisations administratives pour débiter un essai clinique, des négociations difficiles avec des organismes de recherche sous contrat ou de fabrication sous contrat ou avec les sites d'essai

clinique, l'obtention de l'agrément d'un comité d'éthique, des difficultés de recrutement de patients au profil voulu pour participer à un essai, la difficulté d'avoir des patients pour des tests cliniques complets et le suivi de ces tests, le manque de sites adaptés, le mauvais approvisionnement en fournitures ou matériaux pour les essais cliniques, des sites cliniques renonçant à leur participation, la souscription d'assurances cliniques adaptées par la Société. De tels retards peuvent accroître les coûts et retarder ou mettre en danger la capacité de la Société d'obtenir des autorisations administratives et de débiter la commercialisation dans les délais voulus. De nombreux facteurs ont une influence sur le recrutement des patients, notamment, la taille et la nature de la population des patients, la distance à parcourir pour se rendre sur le site clinique, les critères de sélection pour les essais cliniques, la conception de l'essai, l'existence d'essais concurrents, la perception des cliniciens et des patients sur les avantages potentiels du produit par rapport à d'autres thérapies disponibles, y compris tout nouveau produit susceptible d'agrément pour les indications visées par la Société, et si l'organisation des essais cliniques implique une comparaison ou non avec un placebo ou une norme de prudence. Si la Société ne parvient pas à recruter le nombre voulu de sujets pour les essais, les essais pourraient ne pas se réaliser comme prévu, ou pourraient être plus onéreux. La Société et ses partenaires font, ou pourraient faire, l'objet de nombreuses exigences administratives, comme la protection des données, la législation applicable en matière d'environnement, de santé et de sécurité et des restrictions sur les expérimentations animales et/ou humaines. Le coût de la mise en conformité avec la réglementation, les exigences réglementaires ou les directives applicables peut être considérable, et le non-respect de ce type d'exigences peut valoir des sanctions, dont des amendes, des injonctions, des pénalités civiles, des rejets de demande d'autorisation de commercialisation, des retards, la suspension ou l'annulation d'un agrément, la révocation d'une licence ou la saisie ou le rappel de produits, des restrictions à l'exploitation et des poursuites pénales, susceptibles d'alourdir les coûts supportés par la Société ou ses partenaires ou de retarder le développement et la commercialisation de ses produits candidats.

***La Société pourrait avoir besoin d'un financement supplémentaire important, qui pourrait ne pas être accessible à des conditions acceptables au moment voulu, voire à aucun moment***

La Société peut avoir besoin d'un financement supplémentaire pour mener à bien ses activités et exploiter de nouvelles opportunités. Ses besoins en financement futurs seront fonction de nombreux facteurs, dont l'état d'avancement, le coût et le calendrier de ses activités de recherche et développement, les essais cliniques, les coûts et délais d'obtention des autorisations administratives, les coûts d'obtention de maintien et de mise en œuvre des brevets et de ses autres droits de propriété intellectuelle, les coûts et délais de fabrication ou de mise en fabrication de ses produits et produits candidats, les coûts et délais de commercialisation et de marketing, et les conditions et calendriers de mise sur pied des collaborations, des accords de licence et d'autres partenariats.

À supposer que le principal produit candidat de la Société, C-Cure, puisse passer au stade de l'enregistrement et éventuellement en arriver à la commercialisation, et que ses programmes précliniques passent à la phase clinique, la Société ne s'attend pas à ce que ses fonds propres, augmentés du produit net de l'Offre, lui permettent de mener à terme ces différents programmes de développement clinique, commercialisation comprise. Par conséquent, la Société estime qu'il lui sera sans doute nécessaire de se procurer des fonds supplémentaires à l'avenir.

La capacité de la Société de se procurer des financements supplémentaires sera fonction des conditions financières et économiques, de l'état des marchés et d'autres facteurs sur lesquels elle peut n'avoir que peu de prise, voire aucune, et la Société ne peut garantir qu'elle pourra disposer de ces fonds supplémentaires au moment voulu et selon des conditions commerciales raisonnables. Si elle n'a pas accès aux fonds nécessaires, la Société devra éventuellement conclure des accords de collaboration ou de licence pouvant impliquer une réduction ou une renonciation à des droits importants sur ses programmes de recherche et produits candidats, la concession de licences sur ses technologies à des partenaires ou tiers, ou la signature de nouveaux contrats de collaboration dont les modalités pourraient lui être moins favorables que s'ils avaient été passés dans un contexte différent. Si les financements voulus ne sont pas accessibles à des conditions commerciales acceptables au bon moment, la Société pourra devoir reporter, réduire ou annuler le développement ou la commercialisation de tout ou partie de ses programmes de recherche et produits candidats, ou renoncer à exploiter de nouveaux débouchés.

***La Société peut être confrontée à une concurrence et à des évolutions techniques importantes et susceptibles de limiter, voire d'éliminer les débouchés commerciaux de ses produits candidats***

Le marché des produits pharmaceutiques est hautement concurrentiel. La Société est en concurrence avec nombre d'établissements bien implantés, dont des entreprises pharmaceutiques et biotechnologiques, des universités, d'autres centres de recherche et des établissements commerciaux dont les ressources financières et de recherche et développement sont souvent bien supérieures aux siennes. Les domaines d'activité de la Société se caractérisent par une évolution technologique et un rythme d'innovation rapides. Il n'y a aucune certitude que la concurrence ne travaille pas actuellement à la mise au point de technologies et de produits d'une efficacité ou rentabilité égale ou supérieure à celle de la Société, ni qu'elle ne le fera pas à l'avenir. Des produits concurrents peuvent s'implanter sur le marché plus rapidement que ceux de la Société, et des avancées médicales ou des développements technologiques rapides par des concurrents peuvent rendre ses produits non compétitifs ou obsolètes avant que la Société ne parvienne à récupérer ses frais de recherche et développement, et de commercialisation. Si la Société ou ses produits candidats ne sont pas concurrentiels, cela pourrait avoir un impact négatif significatif sur les activités de la Société.

***Les brevets et le portefeuille de droits de propriété intellectuelle de la Société sont relativement récents et pourraient ne pas protéger suffisamment ses programmes de recherche et produits candidats, nuisant à sa capacité à faire face à la concurrence***

La réussite de la Société sera en partie fonction de sa capacité à obtenir, protéger et faire respecter ses brevets et autres droits de propriété intellectuelle. Les programmes de recherche et produits candidats de la Société font l'objet de plusieurs dossiers de demande de brevet qui font soit l'objet d'une licence à la Société soit lui appartiennent. Sur les nombreuses demandes de brevet en cours d'examen à la date du présent prospectus, seulement deux brevets nationaux ont été octroyés aux États-Unis et en Belgique respectivement. Les autres demandes sont toujours en attente. La Société ne peut garantir qu'elle sera à l'avenir en mesure d'élaborer de nouvelles inventions brevetables, ni qu'elle-même ou ses concédants de licence seront en mesure d'obtenir de nouveaux brevets ou de protéger les droits existants face à une contestation, par des offices des brevets et d'autres tiers, de leur validité, de leur étendue et/ou de leur applicabilité. La Société ne peut garantir qu'elle est ou a été la première à concevoir une invention et à déposer un brevet ou une demande de brevet, notamment parce que dans la plupart des pays, les demandes de brevet ne sont publiées que 18 mois après la date de dépôt. Par ailleurs, la Société peut ne pas avoir d'emprise ou une emprise limitée sur l'efficacité avec laquelle ses concédants de licence préviennent le détournement de leurs brevets et de leur propriété intellectuelle. Le droit des brevets dans le secteur biopharmaceutique étant très incertain, la Société ne peut garantir que les technologies utilisées dans ses programmes de recherche et ses produits candidats seront brevetables, que ses demandes de brevet actuelles ou futures, ainsi que celles de ses concédants de licence, seront acceptées, que l'étendue de ses brevets suffira à assurer une protection commerciale efficace contre des concurrents disposant de technologies ou de produits comparables, ni que les brevets accordés, à elle ou à ses concédants de licence, ne seront pas contestés, détournés, invalidés ou rendus inapplicables par des tiers, ce qui permettrait à des concurrents de les détourner ou de les exploiter et la priverait de la protection à laquelle elle peut s'attendre contre ses concurrents. Si la Société ou ses concédants de licence n'obtiennent pas les brevets voulus sur leurs technologies, ou si les brevets de la Société ou de ses concédants de licence sont invalidés (par exemple à la suite de la découverte d'une antériorité), des tiers pourraient exploiter ces technologies sans rémunérer la Société. La capacité d'un tiers à exploiter une technologie non brevetée est renforcée par le fait que la demande de brevet publiée comprend la description détaillée de la technologie en question.

La Société ne peut garantir que des tiers, des contractants ou des employés, ne revendiqueront pas la propriété des brevets ou d'autres droits de propriété intellectuelle dont elle serait propriétaire ou détentrice.

La Société fait appel à un savoir-faire exclusif pour la protection de ses programmes de recherche, de ses produits candidats et de sa plate-forme cardiopoiétique. Maintenir et protéger un tel savoir-faire est difficile. La Société met tout en œuvre pour maintenir son savoir-faire, mais ne peut garantir que ses partenaires, employés, experts-conseil, conseillers et autres tierces parties ne divulgueront pas,

sciemment ou non, de l'information confidentielle à la concurrence. Par ailleurs, des concurrents de la Société peuvent acquérir indépendamment des connaissances et un savoir-faire équivalent, ce qui pourrait amenuiser, voire annuler son avantage concurrentiel.

La protection des brevets, savoir-faire et autre propriété intellectuelle est une entreprise hasardeuse, coûteuse en temps et en argent. La Société ne peut garantir qu'elle parviendra à s'opposer au détournement de ses inventions brevetées, de son savoir-faire et d'autres droits de propriété intellectuelle et de ceux de ses concédants de licence, et un échec dans ce domaine pourrait nuire gravement à sa compétitivité.

À la date du présent prospectus, la Société n'a connaissance d'aucune tentative de contestation de sa propriété intellectuelle, sinon de la part des offices des brevets dans le cadre normal de l'examen de ses dossiers, ni d'aucun détournement (à l'exception de la marque C-Cure, concernant laquelle la Société a reçu de la part de SMB SA une lettre l'enjoignant de ne pas commercialiser au Benelux un produit pharmaceutique sous cette marque au cas où elle y serait autorisée par l'EMA. Prenant en compte la connotation thérapeutique du mot C-Cure, il est toutefois peu probable que la Société soit autorisée à utiliser cette marque pour identifier ses produits ou services).

***La Société a obtenu et va obtenir du financement important des régions Wallonne et Flamande. Les modalités des accords passés avec les régions peuvent limiter les prérogatives de la Société dans la conclusion de partenariats pour tout ou partie de ses produits et dans l'implantation de ses futures unités opérationnelles***

La Société a conclu durant l'année écoulée de nombreux contrats de financement avec la Région Wallonne pour financer partiellement l'ensemble de ses programmes de recherche-développement. En vertu de ces contrats, la Société aurait besoin de l'accord de la Région Wallonne pour toute concession sous licence ou vente à un tiers de tout ou partie de ses produits, prototypes ou installations, ce qui pourrait réduire la capacité de la Société à trouver un partenaire ou à vendre tout ou partie de ses produits.

Par ailleurs, dès l'entrée en "phase d'exploitation" des programmes de recherche-développement partiellement financés par la Société, cette dernière doit commencer à rembourser les subventions reçues. La Société pourrait ne pas être en mesure de rembourser ces subventions conformément aux modalités de ces contrats, ou un tel remboursement pourrait nuire au financement de ses activités cliniques et scientifiques.

La Société s'est engagée à (i) commencer endéans 3 ans à date de la clôture de l'Offre la construction d'un site d'exploitation important en Région Flamande, lequel site devant devenir le principal site de production de lots commerciaux jusqu'au terme de la sixième année suivant la clôture de l'Offre et, (ii) maintenir son siège social en Région Wallonne et toutes les activités actuelles de la Société en ce compris (mais sans limitation) la production, les lots cliniques, la R&D, les ventes, le marketing et l'administration, resteront et seront développées en région Wallonne, ce qui restreint la possibilité de la Société de déterminer la localisation la plus pratique et la moins onéreuse pour ses locaux.

Les engagements mentionnés ci-dessus sont des engagements contractuels de la Société. Si la Société devait ne pas respecter ses engagements contractuels, elle pourrait être tenue responsable d'une violation de termes contractuels.

***La Société pourrait violer les brevets ou droits de propriété intellectuelle de tiers et faire l'objet de poursuites en matière de brevet, ce qui pourrait être coûteux en temps et argent***

La réussite de la Société sera en partie fonction de sa capacité de travailler sans violer ni détourner les droits de propriété intellectuelle de tiers. La Société ne peut garantir que ses activités ou celles de ses concédants de licence n'enfreindront pas les brevets ou d'autres droits de propriété intellectuelle détenus par des tiers. La Société pourrait perdre un temps et une énergie considérable, et dépenser beaucoup d'argent, si elle se voit contrainte de se défendre dans le cadre de procès pour violation d'un brevet ou d'autres droits de propriété intellectuelle intentés contre elle-même ou ses concédants de licence, que ces poursuites soient justifiées ou non. Par ailleurs, elle ne saurait garantir que ses concédants de licence ou elle-même sortiront gagnants de telles actions en justice. Si la Société ou ses concédants de licence sont reconnus coupables de violation des brevets ou droits de propriété

intellectuelle de tiers, ils pourraient éventuellement devoir verser des dommages et intérêts considérables, ce qui pourrait avoir de graves conséquences pour la trésorerie et la situation financière de la Société. La Société peut par ailleurs se voir contrainte de cesser le développement, l'exploitation ou la vente du programme de recherche, de produits candidats ou du processus concerné, ou de faire l'acquisition d'une licence sur les droits faisant l'objet de la contestation, ce qui peut être commercialement inabordable, voire impossible. La Société pourrait se trouver dans l'incapacité de développer ou de commercialiser un produit, un produit candidat ou un programme de recherche, ou pourrait mettre fin à certaines activités, ce qui est susceptible d'avoir un effet négatif significatif sur les activités de la Société.

Parallèlement au développement de la propriété intellectuelle de la Société, les brevets concernant la régénération cardiaque et, plus spécifiquement, les brevets de la concurrence font l'objet d'une évaluation périodique visant à éviter toute violation et à délimiter les domaines brevetables. À l'heure actuelle, aucune plainte pour violation de brevet n'a été déposée contre Cardio3 BioSciences ni par Cardio3 BioSciences contre des tiers.

Il n'y a aucune certitude que les efforts de la Société visant à délimiter les droits existants préalablement au lancement d'un programme de recherche et développement sur un produit candidat, une méthode, un processus ou une technologie mettront en lumière l'intégralité des droits des tiers en rapport avec ces derniers.

La Société pourrait perdre beaucoup de temps, d'énergie et d'argent si elle doit se défendre contre toute accusation de violation ou pour défendre ses droits de propriété intellectuelle face à un tiers. Les risques de poursuites par des tiers peuvent s'accroître au fur et à mesure que la Société fait la publicité de ses programmes de recherche et produits candidats. Elle pourrait ne pas parvenir à défendre ses droits face à des poursuites ou plaintes et subir en conséquence des pertes, coûts ou retards dans ses plans de commercialisation considérables.

***Le succès commercial futur des produits candidats de la Société dépendra de l'accueil que leur réserveront les médecins, les patients, les payeurs de services de santé et la communauté médicale***

Les produits candidats de la Société en sont à divers stades de développement, et la Société pourrait ne jamais disposer d'un produit à succès sur le plan commercial. Cardio3 BioSciences n'est pour l'heure agréée pour la commercialisation d'aucun produit. Son principal produit candidat, C-Cure®, en est au stade du développement clinique. C-Cure® ayant donné des résultats cliniques positifs, il devra subir des études cliniques plus poussées ainsi qu'une évaluation administrative, et faire l'objet d'efforts de marketing et d'investissements importants avant de commencer à générer des revenus significatifs pour la Société. Du fait du risque inhérent au développement de produits pharmaceutiques et dispositifs médicaux, il est probable que tous les produits candidats de Cardio3 BioSciences ne parviendront pas au stade de la commercialisation.

La Société ne s'attend pas à pouvoir commercialiser un produit avant plusieurs années. Par ailleurs, une fois des produits de la Société sur le marché, ils pourraient ne pas être prescrits par les médecins, ce qui constituerait un important manque à gagner pour la Société, ou l'empêcherait d'atteindre la rentabilité. L'adoption des futurs produits de la Société par les médecins, patients et payeurs de soins de santé dépendra de plusieurs facteurs, dont bon nombre sont indépendants de la volonté de la Société, parmi lesquelles on compte notamment les facteurs suivants:

- La terminologie employée sur l'étiquette produit ;
- L'acceptation par les médecins, patients et payeurs de soins de santé que le produit est sûr, efficace et rentable;
- Le côté pratique, la facilité d'utilisation et d'administration et autres avantages perçus par rapport à d'autres produits ;
- La prévalence et gravité des événements indésirables ;
- Les restrictions, précautions ou avertissements figurant dans la synthèse des caractéristiques des produits, sur une brochure d'information au patient, sur l'emballage ou sur la notice d'utilisation ;

- Le coût du traitement par des produits de la Société par rapport à des traitements alternatifs ;
- La mesure dans laquelle les produits sont agréés et remboursés dans les listes des hôpitaux et organismes de gestion intégrée des soins ;
- Si les produits sont considérés en traitement de première, de deuxième, de troisième ou de dernière ligne sur la notice et/ou sur la base des conseils au médecin et/ou dans les règles de remboursement.

***Le niveau de prix, les possibilités et le niveau de remboursement adéquat par des tiers-payant, notamment les compagnies d'assurance, les organismes publics ou autres payeurs de soins de santé, sont incertains et pourraient nuire à la capacité de la Société de dégager des marges compensant ses frais d'exploitation***

La performance commerciale de la Société dépendra en partie des conditions pour la détermination du prix de vente de ses produits par les autorités et les organismes publics compétents et les conditions de remboursement déterminées par les autorités de la santé ou les compagnies d'assurance dans les pays où la Société prévoit de commercialiser ses produits. La conjoncture actuelle marquée par un contrôle des coûts en matière de soins de santé et la crise économique et financière à laquelle sont actuellement confrontés la plupart des pays, s'ajoutant à l'augmentation des budgets de soins de santé liée au vieillissement de la population, grèvent encore davantage les dépenses de santé dans la plupart sinon tous les pays. En conséquence, la pression sur les prix de vente et les niveaux de remboursement augmente en raison plus particulièrement :

- Des contrôles des prix imposés par plusieurs Etats;
- Des politiques budgétaires plus restrictives quant au remboursement de certains produits;
- De l'augmentation de la difficulté d'obtenir et de maintenir un niveau de remboursement suffisant pour des médicaments.

Rien ne dit que les tarifs fixés assureront une rémunération des investissements consentis pour le développement de C-Cure et/ou d'autres produits candidats de la Société. La capacité de la Société à adapter ses dépenses et ses structures de coûts à la pression s'exerçant sur les prix n'est pas démontrée et est incertaine.

Tous ces facteurs auront un impact direct sur la capacité de la Société de faire des profits sur les produits en question. Les politiques de remboursement partiel ou de non remboursement des médicaments pourraient avoir des conséquences négatives significatives sur l'activité, les opportunités, la situation financière, les revenus et la croissance de la Société.

***La Société a une expérience limitée en vente, marketing et distribution***

Compte tenu de son stade de développement, la Société n'a encore commercialisé aucun produit, et n'a donc qu'une expérience limitée de la commercialisation, du marketing et de la distribution de traitements. La Société ne dispose actuellement d'aucun service de marketing et de vente. La Société entend se doter d'une équipe marketing et contrats de vente à partir du moment où elle disposera des principaux indicateurs de résultat CHART-1 de C-Cure. En conséquence la Société devra acquérir une expertise en marketing et développer sa propre infrastructure de vente et marketing et devra supporter des dépenses additionnelles, focaliser l'attention du management, mettre en œuvre de nouvelles compétences et prendre le temps nécessaire pour construire l'organisation et la structure appropriées pour commercialiser le(s) produit(s) pertinent(s) conformément aux lois applicables.

Bien que plusieurs des managers de la Société aient participé à la commercialisation ou au lancement de produits médicaux de haute technologie, rien ne dit que cette expérience limitée suffira à assurer l'efficacité de la commercialisation des produits candidats de la Société. La Société pourrait se trouver dans l'impossibilité d'attirer un personnel de vente et de marketing qualifié à des conditions acceptables, ce qui constituerait un obstacle à la concrétisation de ses objectifs commerciaux. Ceci pourrait avoir des conséquences négatives significatives sur l'activité, les opportunités, la situation financière, les revenus et la croissance de la Société.

***La Société compte et continuera à compter sur la collaboration de tiers pour la mise au point de ses programmes de recherche et produits candidats***

La Société est et devrait rester tributaire de collaborations avec divers partenaires dans le cadre du développement et de la commercialisation de ses programmes de recherche et produits candidats actuels et à venir.

La Société collabore actuellement avec la Mayo Foundation for Medical Research and Education (« Mayo Clinic ») et le Centre Cardiovasculaire d'Alost. La Société a mené, mène et va continuer à mener des discussions sur les possibilités de partenariat avec diverses sociétés pharmaceutiques et de dispositifs médicaux. Si elle ne parvient pas à maintenir ou conclure des accords de collaboration raisonnables ou aucun accord du tout, sa capacité de développement de ses programmes de recherche et produits candidats existants et futurs pourrait être retardée, le potentiel commercial de ses produits pourrait changer, et ses coûts de développement et de commercialisation s'accroître.

La dépendance de la Société envers ses partenaires lui fait courir divers risques, dont les risques suivants :

- La Société ne maîtrise pas forcément l'importance des ressources que ses partenaires consacrent à ses programmes de recherche et produits candidats, ni le calendrier s'y rapportant ;
- La Société peut être tenue de renoncer à des droits importants, dont des droits de propriété intellectuelle, de commercialisation et de distribution ;
- Dans le cadre de ses programmes de recherche et produits candidats, la Société dépend de données fournies par des tiers et n'a aucune maîtrise sur les méthodes utilisées par ces derniers pour compiler ces données. Elle peut ne pas bénéficier de garanties officielles ou adéquates de la part de ses partenaires du point de vue de la qualité et de l'exhaustivité des données ;
- Un partenaire peut mettre au point un produit concurrent, seul ou en collaboration avec des tiers, y compris un ou plusieurs concurrents de la Société ;
- La volonté ou la capacité des partenaires de la Société de s'acquitter de leurs obligations contractuelles envers elles peuvent subir l'influence négative de regroupements d'entreprises ou d'une évolution significative de la stratégie commerciale d'un partenaire et/ou ;
- Le développement des programmes de recherche et produits candidats de la Société peut subir des retards ou une augmentation de coûts du fait de la résiliation ou de l'expiration de contrats collaboratifs de recherche et développement.

***La capacité de la Société de mettre au point et de commercialiser ses programmes de recherche et produits candidats dépend de la pérennité de son contrat avec la Mayo Clinic***

L'activité de la Société repose principalement sur des droits de propriété intellectuelle dont elle n'est pas propriétaire, mais qui lui ont été concédés dans le cadre de contrats de licence. Elle est donc tenue de se conformer à certaines conditions précises pour conserver ces droits de propriété intellectuelle.

En particulier, la relation actuelle de la Société avec la Mayo Clinic repose principalement sur le Contrat de Licence Technologique (Technology Licence Agreement) daté du 4 juin 2007, modifié le 1er juillet 2008 (« Première modification ») et le 18 octobre 2010 (« Deuxième modification ») (collectivement, la « Licence Mayo »), grâce auquel la Société s'est assurée la majorité de son portefeuille actuel de propriété intellectuelle et qui fonde une relation à long terme au titre de la recherche avec la Mayo Clinic.

La Licence Mayo confère à la Société une licence mondiale exclusive sur les inventions suivantes : « Cocktail cardiogénique pour la production de cellules cardiaques » et « Traitement de l'insuffisance cardiaque cardiomyopathique non ischémique à base de cellules souches », ainsi qu'une licence non exclusive sur le savoir-faire s'y rapportant. Les conditions à respecter par la Société pour qu'elle conserve ses droits comprennent le versement de redevances de licence sur le chiffre d'affaires net,

l'exécution d'activités de développement et la vente de produits intégrant les technologies sous licence.

Plus spécifiquement, la Licence Mayo comprend des dispositions pouvant déboucher sur une résiliation anticipée, tout particulièrement en cas de non-respect des clauses contractuelles ou d'insolvabilité ou de faillite de la Société.

Tout non-respect de la Licence Mayo par la Société peut entraîner la perte de l'usage des droits de propriété intellectuelle en question. Si la Société devait perdre la Licence Mayo et si elle ne pouvait obtenir, à des conditions raisonnables, de nouveaux droits comparables à ceux qui font l'objet de ladite licence, elle pourrait être dans l'incapacité de développer, produire ou vendre ses produits. Cela pourrait nuire considérablement à son activité, sa situation financière, ses revenus ou sa croissance, et mettre fin par ailleurs les droits des sous-titulaires de licence. Une résiliation partielle ou totale de la Licence Mayo nuirait considérablement à la capacité de la Société de générer des revenus. Toutefois, la Société considère un tel risque comme relativement faible compte tenu des conditions pouvant entraîner une résiliation anticipée de la Licence Mayo.

***L'évolution de la réglementation concernant l'homologation, ou l'introduction d'exigences additionnelles en la matière, pourraient retarder, voire empêcher la commercialisation des produits candidats***

Le processus d'autorisation administrative est long et coûteux et le calendrier de la commercialisation est difficile à anticiper. Après commercialisation, les produits peuvent faire l'objet d'études de sécurité ou d'autres activités de type pharmacovigilance ou vigilance dispositifs, de restrictions d'utilisation - ou être retirés du marché pour diverses raisons, y compris un danger ou une inefficacité démontrée, ou à la suite d'une utilisation au sein d'une population plus large et éventuellement différente de la population ayant fait l'objet des essais pré-commercialisation du produit.

Les produits candidats de la Société peuvent être sujets à l'évolution du cadre réglementaire ou des conditions de marché. Les lignes directrices administratives peuvent changer pendant la période de développement et d'évaluation, invalidant à divers degrés la stratégie de développement. Les conditions de marché peuvent changer également, ouvrant la porte à de nouveaux concurrents ou de nouvelles lignes directrices de traitement pouvant exiger une modification de la stratégie de développement. Ces facteurs peuvent provoquer des retards importants, accroître le coût des essais, modifier considérablement les hypothèses commerciales, voire déboucher sur un refus d'autorisation de commercialisation.

***La Société fait l'objet d'inspections et fera l'objet d'une surveillance de marché de la part de la FDA, de l'EMA et d'autres Autorités compétentes en matière de conformité avec les règles interdisant toute publicité de ses produits dans un but autre que celui faisant l'objet de l'homologation***

S'il est interdit au fabricant d'un produit d'en faire la publicité en vue d'une utilisation autre que celle pour laquelle il est conçu, les médecins sont habilités, dans l'exercice de leur profession, à en faire un usage non agréé par les Autorités compétentes. La réglementation de telles utilisations hors indications approuvées fait l'objet d'interprétations variables et évolutives.

La fabrication et la commercialisation post-autorisation des produits de la Société peuvent présenter des profils d'efficacité et de sécurité différents de ceux illustrés par les données cliniques qui ont fondé l'autorisation de tester ou commercialiser de tels produits. Un tel cas de figure pourrait déboucher sur le retrait ou la suspension de l'agrément, ce qui pourrait avoir un effet négatif significatif sur l'activité de la Société, sa situation financière, ses bénéfices d'exploitation ou ses flux de trésorerie. En outre, les Autorités compétentes peuvent interdire des descriptifs ou des termes publicitaires considérés comme nécessaires ou utiles à une bonne commercialisation des produits de la Société.

Les Autorités compétentes disposent de larges pouvoirs exécutoires, et le non-respect des exigences réglementaires de la part de la Société ou de ses partenaires peut être lourd de conséquences : rappels ou saisies de produits, restrictions à l'exploitation et à la production, annulation d'autorisations de commercialisations, suspension partielle ou totale des agréments administratifs, refus d'avaliser des



demandes en souffrance, lettres de mise en garde ou en demeure, injonction, pénalités ou amendes, poursuites civiles ou pénales, emprisonnement.

***Maintien d'une haute qualité de fabrication conformément aux bonnes pratiques de fabrication et autres règles industrielles***

Cardio3 BioSciences et ses fournisseurs clés actuels et à venir doivent se conformer en permanence aux bonnes pratiques de fabrication (BPF) (dernière mise à jour) et à la réglementation correspondante mise en place par les Autorités compétentes. La mise en conformité avec cette réglementation exige de la Société et de ses fournisseurs un important investissement en temps, en argent et en énergie dans différents domaines de la conception et la mise au point, des essais, de la production, de la tenue des dossiers et du contrôle de qualité, pour faire en sorte que les produits satisfassent aux exigences techniques et administratives applicables. Le non-respect de ces exigences pourrait déboucher sur une exécution forcée à l'encontre de la Société, y compris la saisie de produits et l'interruption de la production. N'importe lequel de ces fournisseurs tiers et la Société elle-même peuvent également faire l'objet d'audits de la part des Autorités compétentes. Si l'un des fournisseurs tiers ou la Société elle-même manque au respect des BPF (dernière mise à jour) ou d'autres réglementations en vigueur en matière de fabrication, la Société pourrait se trouver dans l'impossibilité de développer et de commercialiser les produits.

***La société dépend d'un seul site de production***

La Société est exposée à des risques inhérents à l'exploitation d'un site de fabrication unique. Toute perturbation comme - incendie, catastrophe naturelle, vandalisme, - pourrait grever considérablement ses capacités de production. La Société n'a mis en place aucun plan de production de substitution, et n'a adopté aucune mesure de reprise après sinistre. En cas de perturbation, la Société devra mettre en place une solution de production de substitution. Cela exigerait des capitaux importants de la part de la Société, que la Société pourrait ne pas pouvoir lever à des conditions commercialement raisonnables ou pas du tout. En outre, elle devrait faire face à des mois, voire des années de retards de fabrication, le temps de construire ou de trouver des locaux de remplacement et d'obtenir les autorisations administratives. Dans ce cas, la Société serait dans l'incapacité de répondre dans les temps aux besoins de la fabrication ou pas du tout. Par ailleurs, l'exploitation d'une nouvelle installation peut s'avérer plus coûteuse que celle du site actuel. Enfin, une assurance pertes d'exploitation ne compensera pas forcément les pertes subies, la différence étant alors à la charge de la Société. Pour toutes ces raisons, un événement perturbateur important sur le site de production pourrait être très lourd de conséquences, y compris pour la stabilité financière de la Société.

***La Société va devoir augmenter ses capacités de production***

La Société estime qu'il lui faudra étendre ses capacités de production pour répondre à la demande une fois autorisée la commercialisation de ses produits. La Société pourrait ne pas être en mesure de procéder à cette expansion dans les temps ou les limites du budget, ou ne pas obtenir les autorisations administratives voulues pour une telle expansion à temps ou pas du tout. Dans cette éventualité, elle serait dans l'incapacité de répondre à la demande pour ses produits. La Société envisage actuellement d'exploiter deux sites de production, un en Belgique et un aux États-Unis, pour lequel il lui faudra obtenir l'aval de la Région Wallonne. Elle peut avoir des difficultés à trouver des sites adaptés ou des conditions de location de tels sites qui soient commercialement raisonnables. Elle peut aussi avoir du mal à trouver un partenaire commercial pour la construction ou le financement de ces installations. La Société devra obtenir une certification BPF pour sites de fabrication de produits commerciaux. Cette démarche peut prendre beaucoup de temps, voire ne jamais aboutir.

***Capacité d'attirer un personnel et des managers compétents et dépendance à cet égard***

La réussite de la Société dépend en partie de sa capacité d'attraction, de motivation et de rétention d'un personnel clinique et scientifique hautement qualifié, ainsi que de son aptitude à établir et à entretenir des rapports de qualité avec des établissements d'enseignement, des cliniciens et des scientifiques de premier plan.

Si la Société perd les services de certains membres de son personnel clinique ou scientifique ou de son équipe de direction, ses activités de recherche-développement pourraient en pâtir gravement. Bien que Cardio3 BioSciences n'ait pas jusqu'à présent eu de difficulté particulière pour conserver son personnel clé, ses employés peuvent démissionner à tout moment sur préavis relativement court. Rien ne dit que la Société sera en mesure de retenir un tel personnel, de mettre en œuvre les clauses de non-concurrence ou, le cas échéant, de recruter à des conditions acceptables un tel personnel, que s'arrachent actuellement de nombreuses entreprises biotechnologiques et pharmaceutiques. La croissance prévue de la Société et son expansion dans des secteurs et activités exigeant un savoir-faire supplémentaire tels que les essais cliniques, l'enregistrement, la fabrication et la commercialisation, devraient exiger encore davantage des ressources de la Société. Ces exigences devraient imposer le recrutement d'un personnel et de cadres supplémentaires ainsi que la formation du personnel et des cadres actuels. L'éventuelle incapacité de la Société de s'assurer les services du personnel nécessaire ou de développer le savoir-faire voulu pourrait nuire à ses perspectives de réussite.

### ***Facteurs de risques supprimés depuis 2013***

Depuis la mi-2013 et l'émission du prospectus lié à l'entrée en bourse de la Société, les facteurs de risques suivants ont été supprimés eu égard aux contrats mis en place par la Société :

- La Société pourrait ne pas bénéficier d'une couverture d'assurance adaptée, tout particulièrement en matière de responsabilité produit.
- La fabrication des produits pharmaceutiques de la Société requiert des matières premières d'origine humaine ou animale.

## ***1.2 Facteurs de risques liés aux actions de la Société***

### ***L'émission future d'actions ou de warrants peut influencer sur le cours des actions et diluer les participations des actionnaires existants***

La dilution dérivant de l'exercice de warrants en circulation ou de l'émission et de l'exercice de nouveaux warrants pourrait tirer le cours des actions vers le bas. En outre, la Société peut décider de s'assurer des financements supplémentaires à l'avenir par le biais de l'émission d'obligations convertibles ou titres représentatifs de capital, ou de droits d'acquisition de tels titres, et exclure ou limiter les droits de souscription préférentielle des actionnaires existants. Si la Société réunit une somme de capitaux importante par ces moyens ou d'autres, les détenteurs de ses titres pourraient subir une dilution et le cours de l'action, et le bénéfice par action et la valeur d'actif net par action pourraient en souffrir.

### ***Le cours des actions peut fluctuer considérablement sous l'effet de divers facteurs***

Divers facteurs peuvent influencer sur le cours des actions, y compris l'évolution des bénéfices d'exploitation de la Société et de ses concurrents, des résultats financiers différents des attentes des marchés, des variations des estimations des revenus par les analystes, une évolution du secteur pharmaceutique comme des conditions économiques, financières et commerciales des pays dans lesquels est présente la Société.

D'autres facteurs peuvent provoquer la fluctuation du cours des actions ou influencer sur l'image de marque de la Société, entre autres les facteurs suivants :

- des annonces d'innovations technologiques ou de nouveaux produits commerciaux, ou des annonces de collaborations par les concurrents de la Société ou par cette dernière ;
- l'évolution du droit de la propriété intellectuelle, y compris des brevets ;
- l'information publique concernant les résultats effectifs ou potentiels liés aux produits et produits candidats en cours de développement chez les concurrents de la Société ou chez cette dernière ;
- l'évolution du cadre réglementaire, des prix et des conditions de remboursement des médicaments en Europe, aux États-Unis et ailleurs dans le monde ;

- toute publicité liée à des affaires commerciales, aléas, litiges ou contentieux, à l'actif de la Société (dont l'imposition de tout privilège), à sa direction, ou à ses principaux actionnaires ou partenaires.

En outre, les marchés financiers présentent parfois une volatilité extrême du point de vue des cours comme des volumes, ce qui, compte tenu du contexte économique, financier et politique global, peut influencer sur le cours des actions indépendamment des bénéfices d'exploitation ou de la situation financière de la Société.

***Le cours des actions pourrait chuter à la suite de la vente d'un nombre important d'actions sur les marchés.***

La vente, par la Société ou ses actionnaires, d'un nombre important d'actions sur les marchés publics, ou le sentiment qu'une telle vente pourrait se produire, est susceptible de tirer le cours des actions vers le bas. Par ailleurs, aucun actionnaire actuel ne s'est engagé à le rester, ni à conserver une participation minimum dans la Société après expiration de la période de blocage définie par la Convention de lock-up concernant les titres détenus par [Medisun International Limited]. Pour plus d'information sur la Convention de lock-up, voir 5.5. En conséquence, aucune décision de placement ne doit reposer sur l'hypothèse que les actionnaires actuels conserveront une participation dans la Société à l'issue de la période de blocage.

***Certains gros actionnaires de la Société pourraient avoir des intérêts divergents de ceux de la Société et se trouver en mesure de la contrôler, y compris par le biais du vote des actionnaires***

La Société a un certain nombre d'actionnaires importants. Pour consulter la liste des actionnaires importants de la Société, se reporter à la section 9 « DILUTION ».

À l'heure actuelle, la Société ignore si des actionnaires ont conclu ou vont conclure un pacte d'actionnaires quant à l'exercice de leurs droits de vote. Quoiqu'il en soit, en agissant seul ou conjointement, ces actionnaires pourraient élire ou renvoyer des administrateurs et, selon la composition de l'actionnariat global, prendre d'autres décisions exigeant au moins 50 %, 75 % ou 80 % des voix des actionnaires présents ou représentés à une assemblée générale votant sur ces questions. Inversement, si ces actionnaires ne disposent pas du nombre de voix requis pour imposer certaines résolutions, ils pourraient toutefois être à même de bloquer d'autres résolutions dont l'adoption exige au moins 50 %, 75 % ou 80 % des voix des actionnaires présents ou représentés à une assemblée générale votant sur ces questions. De telles démarches de la part de ces actionnaires pourraient aller à l'encontre des intérêts de la Société ou d'autres actionnaires.

***La Société n'entend verser aucun dividende dans un avenir prévisible***

La Société ne prévoit aucun versement de dividendes dans un avenir prévisible. Le versement de dividendes aux actionnaires fera l'objet d'une décision de l'assemblée générale annuelle de la Société, compte tenu des restrictions légales définies par le droit belge des sociétés. Par ailleurs, des restrictions financières et autres peuvent être posées par de futurs contrats de crédit.

***Les actionnaires hors Belgique et France pourraient ne pas être en mesure d'exercer leur droit de préemption (avis aux investisseurs ne résidant pas en Belgique).***

En cas d'augmentation du capital de la Société en espèces, les détenteurs des actions bénéficient généralement de droits de préemption sans restriction, à moins que ces droits ne fassent l'objet d'exclusions ou de limitations du fait d'une résolution de l'assemblée générale ou du conseil d'administration (si ce dernier a été autorisé par l'assemblée générale, dans le cadre des statuts, à accroître le capital de telle manière). Certains actionnaires en dehors de la Belgique ou de la France pourront se trouver dans l'incapacité d'exercer leurs droits de préemption s'ils n'ont pas pris soin de se conformer à la législation locale sur les titres mobiliers. En particulier, les actionnaires situés aux Etats-Unis pourraient ne pas être en mesure d'exercer leurs droits de préemption si une déclaration d'enregistrement en vertu du Securities Act n'est pas déclarée effective concernant les actions pouvant être émises à la suite de l'exercice desdits droits, ou s'ils ne bénéficient pas d'une exemption au titre des exigences d'enregistrement. La Société n'entend pas se procurer de déclaration

d'enregistrement aux États-Unis, ni répondre aux exigences administratives d'autres pays (que la Belgique et la France) dans l'intention de permettre aux actionnaires qui y sont domiciliés d'exercer leurs droits de préemption (dans la mesure où ceux-ci ne sont pas exclus ou limités).

***Toute vente, tout achat et tout échange d'actions peut tomber sous le coup de la taxe sur les transactions financières.***

Le 14 février 2013, la Commission européenne a publié une proposition de directive (la « Proposition de directive ») sur la mise en place d'une taxe commune sur les transactions financières (la « TTF »). Selon cette Proposition de directive, la TTF devrait être mise en œuvre et entrerait en vigueur dans 11 États membres de l'UE (Allemagne, Autriche, Belgique, Espagne, Estonie, France, Grèce, Italie, Portugal, Slovaquie et Slovaquie, chacun étant « État membre participant ») le 1er janvier 2014.

En vertu de la Proposition de directive, la TTF serait due sur toute transaction financière dont au moins l'une des parties serait établie ou réputée établie dans un État membre participant et à laquelle participerait, en son nom ou au nom d'un tiers, un établissement financier établi ou réputé établi dans un État membre participant. La TTF ne s'appliquerait toutefois pas (entre autres) aux opérations de marché primaire visées par l'article 5(c) du Règlement CE n° 1287/2006, y compris les activités de souscription et d'allocation ultérieure d'instruments financiers dans le cadre de leur émission.

Les taux de la TTF seraient fixés par chaque État membre participant, mais pour des transactions portant sur des instruments financiers autres que dérivés, ils ne seraient pas inférieurs à 0,1 % du montant imposable. D'une manière générale, le montant imposable pour ce type de transaction serait déterminé sur la base de la contrepartie versée ou due pour le transfert. La TTF serait exigible de tout établissement financier établi ou réputé établi dans un État membre participant et qui prendrait part à la transaction financière en son nom propre, pour le compte d'un tiers, ou pour qui la transaction serait effectuée. Si la TTF exigible n'était pas réglée dans les délais imposés, chacune des parties à la transaction financière, et pas seulement des établissements financiers, serait solidairement redevable de la TTF due.

Les investisseurs doivent donc prendre note du fait que toute vente, tout achat ou tout échange d'actions serait assujéti à la TTF au taux minimum de 0,1 % si les conditions préalables précitées sont remplies. L'investisseur pourrait être tenu de payer lui-même cette taxe ou de rembourser un établissement financier qui en aurait fait l'avance. Par ailleurs, cette taxe pourrait influencer sur la valeur des actions. L'émission de nouvelles actions ne devrait pas être assujéti à la TTF.

La Proposition de directive est toujours en cours de négociation entre les États membres participants. Elle est donc susceptible d'être modifiée à tout moment. Un comité du Parlement européen a publié le 19 mars 2013 un rapport préliminaire proposant des modifications de la Proposition de directive. Si ces modifications devaient être intégrées à la directive définitive, la TTF aurait alors un champ beaucoup plus large. De plus, une fois adoptée, la nouvelle directive (la « Directive TTF ») devra être transposée en droit national dans chaque État membre participant, avec le risque que les dispositions nationales transposant la Directive TTF divergent par rapport à la Directive TTF. Il est recommandé aux investisseurs de consulter leurs conseillers fiscaux quant aux effets d'une TTF liée à la souscription, à l'achat, à la détention et à la cession d'actions de la Société.

## 2 AVIS

### *Décision d'investir*

Tout investisseur doit baser sa décision d'investissement sur sa propre analyse de la Société, y compris les mérites et les risques associés tels que décrits dans le présent Prospectus. L'information figurant dans ce Prospectus est fournie à la date mentionnée sur la couverture de ce Prospectus uniquement. Les activités, la situation financière et les résultats d'exploitation de la Société, ainsi que l'information qui y figure peuvent avoir changé depuis cette date.

Aucune information figurant dans ce Prospectus ne doit être considérée comme un conseil financier, juridique ou fiscal. Il est, en outre, conseillé aux investisseurs de consulter leurs propres avocats, comptables et conseillers sur toutes les questions juridiques, fiscales, commerciales, financières et apparentées relatives à l'acquisition d'actions de la Société.

Ce Prospectus est destiné à fournir des informations dans le contexte de l'admission à la négociation des Nouvelles Actions. Il présente une information choisie et synthétique, n'exprime aucun engagement, aucune reconnaissance ou aucune renonciation, et ne crée aucun droit exprès ou implicite vis-à-vis de quiconque en dehors d'un investisseur potentiel. Il ne peut être utilisé qu'en rapport avec l'admission. Le contenu de ce Prospectus ne peut être considéré comme une interprétation des droits et des devoirs de la Société, ni de ses pratiques de marché ou des contrats conclus par la Société.

### **3 RESTRICTIONS CONCERNANT LA DIFFUSION DU PRÉSENT PROSPECTUS**

Le présent Prospectus ne constitue pas une offre de vendre ou d'acheter des actions de la Société.

Le présent Prospectus n'a pas été et ne sera pas soumis à l'approbation d'autorités de contrôle en dehors de la Belgique ou de la France.

En conséquence, les actions de la Société ne peuvent être offertes ou vendues, directement ou indirectement, et le présent Prospectus ne peut être diffusé ou envoyé à une quelconque personne ou dans une quelconque juridiction, sauf dans des circonstances caractérisées par le respect de l'ensemble de la législation et des réglementations en vigueur. Les personnes qui entrent en possession du présent Prospectus doivent s'informer quant à toutes les restrictions de ce type et les respecter. La Société n'accepte aucune responsabilité à l'égard d'une violation par une quelconque personne des restrictions de ce type, qu'elle soit ou non un acquéreur potentiel d'actions de la Société.

Le présent Prospectus ne constitue pas, et la Société ne fait pas, une offre de vendre ou ne sollicite pas une offre d'achat des actions à une quelconque personne dans aucune juridiction dans laquelle une telle offre ou sollicitation n'est pas autorisée.

#### **3.1 *Avis aux investisseurs aux Etats-Unis***

Les actions de la Société n'ont pas été et ne seront pas enregistrées en vertu du Securities Act ni auprès d'une autorité de contrôle quelconque d'un État ou d'une autre juridiction aux Etats-Unis. Par conséquent les actions ne peuvent être proposées, vendues, nanties ou cédées d'aucune autre façon aux Etats Unis, sauf si elles sont enregistrées en vertu du Securities Act ou dans le cadre d'une exemption des exigences d'enregistrement du Securities Act ou d'une transaction n'y étant pas soumise, et dans le respect de la législation en matière de valeurs mobilières de tout État ou autre juridiction des États-Unis.

Les actions de la Société n'ont fait l'objet d'aucune recommandation de la part d'aucune commission fédérale ou étatique des valeurs mobilières ni d'autorités réglementaires aux Etats-Unis. Par ailleurs, lesdites autorités n'ont pas vérifié l'exactitude ni déterminé l'utilité de ce Prospectus. Toute déclaration contraire est une infraction pénale aux États-Unis.

#### **3.2 *Avis aux investisseurs de l'EEE***

Le présent Prospectus ne constitue pas une offre d'actions de la Société.

Concernant chaque État membre de l'EEE qui a transposé cette Directive Prospectus, comme défini ci-dessous, (chacun, un « État Membre pertinent »), une offre au public d'actions ne peut pas être effectuée dans un État Membre pertinent à moins qu'un Prospectus n'ait été approuvé par l'autorité compétente de cet État Membre pertinent et publié conformément à la Directive Prospectus telle que transposée dans cet État Membre pertinent, à moins qu'une telle offre dans un tel État Membre pertinent ne soit effectuée sous le couvert des exemptions suivantes en vertu de la Directive Prospectus, à la condition et dans les limites de la transposition de ces exemptions en vertu de la Directive Prospectus dans cet État Membre pertinent :

- aux investisseurs qualifiés tels que définis par la loi dans cet État Membre pertinent transposant la Directive Prospectus ;
- à moins de 100 ou, si l'État Membre pertinent a transposé la directive 2010/73/EU amendant la Directive Prospectus, 150 personnes physiques ou morales (autres que les investisseurs qualifiés tels que définis dans la Directive Prospectus) à la condition d'obtenir le consentement préalable des Joint Bookrunners à une telle offre ; ou
- dans toutes les autres circonstances prévues par l'article 3(2) de la Directive Prospectus,

à la condition qu'une telle offre ne se traduise pas par une obligation pour la Société de publier un prospectus conformément à l'article 3 de la Directive Prospectus. Aux fins de cette déclaration, l'expression « offre au public » dans un État Membre pertinent signifie la communication, sous quelque forme et par quelque moyen que ce soit, d'une information suffisante sur les conditions de l'offre et des actions de telle sorte à permettre à un investisseur de décider d'acheter des actions, étant donné que cette expression peut varier dans l'État Membre pertinent par n'importe quelle mesure de transposition de cette Directive Prospectus, et l'expression « Directive Prospectus » signifie la Directive 2003/71/CE (et tous ses amendements, y compris la directive 2010/73/UE amendant la Directive Prospectus, dans la mesure où ils sont transposés dans l'État Membre pertinent) et comprend toutes les mesures pertinentes de transposition dans chaque État Membre pertinent.

### **3.3 *Avis aux investisseurs en Suisse***

Les actions de la Société ne peuvent être offertes au public en Suisse et ne seront pas cotées sur le SIX Swiss Exchange ("SIX") ou sur tout autre marché boursier ou système de négociation réglementé en Suisse. Le présent Prospectus a été préparé sans tenir compte des normes de divulgation pour l'émission de prospectus aux termes de l'Article 652a du Code Suisse des Obligations ou de l'Article 1156 du Code Suisse des Obligations ou des normes de divulgation pour les prospectus de cotation aux termes de l'art. 27 ff. des SIX Listing Rules ou des règles de cotation de tout autre marché boursier ou système de négociation réglementé en Suisse. Ce présent Prospectus ne peut être publiquement distribué ou rendu autrement public en Suisse. Il est de la responsabilité de toute personne résidant en Suisse et souhaitant acquérir des actions de la Société de s'assurer que la législation et les formalités en vigueur en Suisse sont respectées.

### **3.4 *Avis aux investisseurs au Japon***

Les actions de la Société n'ont pas été et ne seront pas enregistrées au Japon sous le régime de la Financial Instruments and Exchange Law japonaise (« FIEL ») et ne peuvent être offertes ou vendues directement ou indirectement au Japon, ou à un résident du Japon ou pour le compte de celui-ci (l'expression "résident du Japon" telle qu'utilisée dans ce paragraphe, signifie toute personne résidant au Japon, toute société ou autre entité de droit japonais), ou à toute autre personne pour une nouvelle offre ou une revente, directement ou indirectement au Japon, ou à un résident du Japon ou pour le compte de celui-ci, si ce n'est en vertu d'une exemption à l'obligation d'enregistrement prévue par, ou autrement en conformité avec, la FIEL et toutes autres lois et réglementations en vigueur au Japon.

### **3.5 *Présentation des données financières et autres***

Le présent Prospectus inclut (ou fait référence à) des extraits des états financiers de la Société contrôlés aux 31 décembre 2012 et 31 décembre 2013 et pour les années alors clôturées, préparés en conformité avec les PCGR belges, et les états financiers consolidés contrôlés de la Société aux 31 décembre 2011, 31 décembre 2012 et 31 décembre 2013 et pour les années alors clôturées, préparés en conformité avec les normes IFRS, telles qu'approuvées par l'Union européenne (collectivement, les « états financiers annuels »). Les états financiers annuels (préparés en conformité avec les PCGR belges et les IFRS) ont été vérifiés par le Commissaire de la Société.

Les états financiers consolidés intermédiaires abrégés préparés en date et pour la période de 6 mois terminée au 30 juin 2014 selon les IFRS et présentés dans ces pages n'ont pas été audités par le Commissaire de la Société. Le Commissaire de la Société n'a pas audité les données financières comparatives pour les périodes de 6 mois clôturées au 30 juin 2013, figurant dans les états financiers intermédiaires abrégés IFRS.

Ses comptes-rendus en la matière sont repris à la section 16 « ETATS FINANCIERS PREPARES SELON LES NORMES IFRS ET LES BELGIAN GAAP ».

Dans le présent Prospectus, le symbole « € » se rapporte à la devise des États membres de l'Union européenne qui sont également membres de l'Union monétaire européenne, et le symbole « \$ » se rapporte à la devise des États-Unis.

Certains chiffres présentés dans le présent Prospectus ont été arrondis. En conséquence, les totaux de certains tableaux pourraient ne pas correspondre exactement à la somme arithmétique des chiffres qui les précèdent.

### **3.6 Information concernant les parties tierces**

L'information relative aux marchés et aux données de l'industrie liées à l'activité de la Société figurant dans ce Prospectus provient d'enquêtes internes, de sources industrielles et de données publiques. Les sources industrielles principales étaient des publications telles que celles éditées par Data Monitor (extrait du Data Monitor Report DMHC 2013) et d'autres sources librement consultables. La Société accepte la responsabilité liée à une reproduction fidèle de l'information tirée de diverses publications et sources publiques, et à sa connaissance et dans la mesure où elle a été capable de vérifier l'information publiée par ces publications industrielles ou ces sources publiques, aucun fait n'a été omis qui rendrait incorrectes ou trompeuses les informations reproduites. Néanmoins, la Société n'a pas vérifié de manière indépendante l'information tirée de sources industrielles et publiques. D'autres informations relatives au secteur figurant dans ce Prospectus reflètent les meilleures estimations de la Société fondées sur des données fournies par des organisations et associations de commerce et d'autres contacts au sein du secteur. L'information issue des estimations et enquêtes internes de la Société n'a été vérifiée par aucun organisme indépendant.

### **3.7 Informations prévisionnelles**

Certaines informations dans le présent Prospectus ne sont pas des faits historiques, mais sont des informations prévisionnelles. Des informations prévisionnelles apparaissent en différents points du présent Prospectus, notamment aux sections 11 « REVUE OPÉRATIONNELLE ET FINANCIÈRE ». De temps à autre, la Société peut émettre des déclarations prévisionnelles écrites ou orales dans des rapports aux actionnaires et dans d'autres communications. Les informations prévisionnelles portent sur de nombreux aspects : projets, objectifs et stratégies, initiatives, événement, revenus ou résultats futurs, investissements, recherche-développement, besoins de financement, projets ou intentions d'acquisitions, points forts et points faibles en matière de compétitivité, stratégie commerciale et tendances identifiées par la Société dans les secteurs industriels ainsi que le contexte politique, économique, financier, social et juridique dans lesquels elle mène son activité, ainsi que d'autres types d'information non historique.

Des expressions telles que « croire », « anticiper », « estimer », « s'attendre », « entendre », « prévoir », « projeter », « pourrait », « fera », « planifier », etc. servent à signaler des informations prévisionnelles, mais ne sont pas les seuls moyens utilisés à cette fin.

De par leur nature même, ces informations prévisionnelles comportent des risques et des incertitudes, tant généraux que spécifiques, et il y a un risque bien réel que les prédictions, prévisions, projections et autres déclarations prévisionnelles ne se réalisent pas. Ces risques et incertitudes et autres facteurs sont entre autres ceux énumérés à la section 1 « FACTEURS DE RISQUES », ainsi que ceux décrits en d'autres points du Prospectus. Les investisseurs doivent avoir conscience que du fait d'un certain nombre de facteurs importants, les résultats obtenus pourraient différer de manière importante des projets, objectifs, attentes, estimations et intentions exprimés dans les déclarations prévisionnelles.

Quand ils se fondent sur des informations prévisionnelles, les investisseurs doivent examiner attentivement les facteurs précités ainsi que d'autres éléments et événements incertains, compte tenu du contexte politique, économique, social, industriel et juridique au sein duquel la Société évolue. De telles informations prévisionnelles ne sont valables qu'à la date à laquelle elles ont été exprimées. Dès lors, la Société ne s'engage en aucune façon à les mettre à jour ou à les revoir à la lumière de nouveaux éléments ou d'événements futurs ou autres, sauf dans la mesure où la loi l'exige. La Société ne fait aucune déclaration ou prévision ni ne donne aucune garantie que les résultats évoqués par de telles informations prévisionnelles seront atteints, par ailleurs, ces informations prévisionnelles ne représentent jamais qu'un scénario parmi plusieurs scénarii possibles, qui ne doit en aucun cas être considéré comme le scénario standard, ni le plus probable.



## **4 INFORMATIONS GÉNÉRALES ET INFORMATIONS RELATIVES À LA RESPONSABILITÉ DU PROSPECTUS ET DU CONTRÔLE DES COMPTES**

### **4.1 Responsabilité quant au contenu de ce Prospectus**

La Société, dont le siège social est situé à l'Axisparc Business Center, 12, rue Édouard Belin, 1435 Mont-Saint-Guibert, Belgique, représentée par son Conseil d'administration, assume la responsabilité du contenu de ce Prospectus. La Société, ayant fait tous les efforts raisonnables pour s'assurer que c'est le cas, déclare que les informations figurant dans ce Prospectus sont, à sa connaissance, conformes à la réalité et ne comportent aucune omission de nature à en altérer la portée.

### **4.2 Le commissaire-reviseur**

PricewaterhouseCoopers Réviseurs d'Entreprises SCCRL, société civile de droit belge ayant emprunté la forme d'une société coopérative à responsabilité limitée, ayant son siège social à Woluwedal 18, 1932 Sint-Stevens-Woluwe, Belgique, représentée par Patrick Mortroux, a été désignée Commissaire de la Société le 5 mai 2014 pour une période de trois ans prenant fin immédiatement après l'Assemblée générale Annuelle devant avoir lieu en 2017 et qui aura délibéré et décidé au sujet des états financiers statutaires pour l'exercice se clôturant le 31 décembre 2016. PricewaterhouseCoopers Réviseurs d'Entreprises SCCRL est membre de l'Institut Belge des Réviseurs d'Entreprises (numéro de membre B00009).

Les états financiers statutaires de la Société pour les exercices clôturés les 31 décembre 2010, 31 décembre 2011 et 31 décembre 2012 et les années alors clôturées ont été préparés conformément aux PCGR belges. Les états financiers statutaires de la Société, préparés en conformité avec les PCGR belges, ont été contrôlés par Ernst & Young Réviseurs d'entreprises SCCRL, représentée par Daniel Wuyts, qui a émis des attestations sans réserve avec un paragraphe explicatif. Les états financiers statutaires de la Société pour l'exercice clôturé le 31 décembre 2013 ont été préparés conformément aux PCGR belges. Les états financiers statutaires de la Société pour l'exercice clôturé le 31 décembre 2013, préparés en conformité avec les PCGR belges, ont été contrôlés par PricewaterhouseCoopers Réviseurs d'Entreprises SCCRL, représentée par Patrick Mortroux.

Les états financiers consolidés de la Société pour les exercices clôturés aux 31 décembre 2010, 31 décembre 2011, 31 décembre 2012 et au 31 décembre 2013 et les années alors clôturées ont aussi été préparés, conformément aux IFRS. Les états financiers annuels préparés en conformité avec les IFRS ont été contrôlés pour les exercices clôturés aux 31 décembre 2010, 31 décembre 2011 et au 31 décembre 2012 par Ernst & Young Réviseurs d'entreprises SCCRL, représentée par Daniel Wuyts, qui a émis des attestations sans réserve avec un paragraphe explicatif. Les états financiers annuels préparés en conformité avec les IFRS ont été contrôlés pour l'exercice au 31 décembre 2013 par PricewaterhouseCoopers Réviseurs d'Entreprises SCCRL, représentée par Patrick Mortroux, qui a émis une attestation sans réserve.

### **4.3 Approbation de ce Prospectus**

Le 26 novembre 2014, la FSMA a approuvé ce Prospectus aux fins de l'admission à la négociation des Nouvelles Actions sur Euronext Brussels et Euronext Paris, en conformité avec l'article 23 de la loi du 16 juin 2006 relative aux offres publiques d'instruments de placement et aux admissions d'instruments de placement à la négociation sur des marchés réglementés. L'approbation de la FSMA n'implique aucun jugement quant aux mérites ou à la qualité des actions ou de la Société. La FSMA a notifié ce Prospectus à l'AMF conformément au principe de passeport européen prévu par la Directive Prospectus. Ce passeport n'implique aucun jugement par l'AMF quant aux mérites ou à la qualité des actions ou de la Société.

Ce Prospectus a été préparé et approuvé en français. Le Résumé du Prospectus a été préparé et approuvé en français. Il incombe à la Société de vérifier la consistance entre les différentes versions linguistiques du présent Prospectus et de son Résumé.

Ce Prospectus n'ont pas été soumis à l'approbation d'un organisme de contrôle ou d'une autorité gouvernementale en dehors de la Belgique et de la France.

#### **4.4 Informations disponibles**

##### ***Prospectus***

Le présent Prospectus est proposé en langue française [et un résumé est disponible en néerlandais]. Ce Prospectus sera mis gratuitement à la disposition des investisseurs au siège social de la Société, Axisparc Business Center, Rue Édouard Belin 12, 1435 Mont-Saint-Guibert, Belgique et peut être obtenu sur demande par téléphone au +32 10 39 41 00 et par e-mail ([investors@c3bs.com](mailto:investors@c3bs.com)). Sous certaines conditions, ce Prospectus est également disponible sur le site internet de la Société [www.c3bs.com](http://www.c3bs.com).

La publication de ce Prospectus et du résumé ne constitue pas une offre de vente ou une sollicitation d'offre d'achat, et il n'y aura aucune vente d'actions de la Société aux Etats-Unis d'Amérique ou dans tout autre pays où une telle offre, sollicitation ou vente serait illégale avant son enregistrement ou qualification en vertu de la loi locale, ni à toute personne à laquelle ou pour le compte de laquelle il est interdit de proposer une telle offre, sollicitation ou vente. La version électronique ne peut être ni copiée, diffusée ou imprimée à des fins de distribution. Les autres informations figurant sur le site Internet de la Société ou sur tout autre site Internet ne font pas partie du présent Prospectus.

##### ***Documents de la Société et autres informations***

La Société doit déposer ses statuts (modifiés et adaptés) et tous autres actes qui doivent être publiés aux Annexes du Moniteur belge auprès du greffe du tribunal de commerce de Nivelles (Belgique), où ceux-ci sont disponibles au public. Les statuts sous leur forme la plus récente ainsi que la charte de corporate governance de la Société sont également consultables sur le site Internet de la Société.

En conformité avec le droit belge, la Société doit préparer des états financiers annuels contrôlés. Les états financiers statutaires ainsi que les rapports du Conseil d'administration et du Commissaire y afférents sont déposés à la Banque Nationale de Belgique, où ceux-ci sont disponibles au public.

En outre, en tant que société cotée, la Société doit publier ses états financiers annuels et ses états financiers intermédiaires semestriels (sous la forme prévue par l'Arrêté royal belge du 14 novembre 2007 relatif aux obligations des émetteurs d'instruments financiers admis à la négociation sur un marché réglementé, tel qu'amendé) préparés selon les PCGR belges. Par ailleurs, la Société proposera également ces états financiers annuels et intermédiaires au format IFRS. La Société, dans le cadre de ses obligations permanentes d'information après l'Offre, entend privilégier la discussion de ses états financiers préparés en conformité avec les IFRS, tout en décrivant les différences significatives avec les états financiers PCGR pour chaque période de reporting. Ces informations périodiques seront généralement publiées dans la presse financière en Belgique sous forme de communiqué de presse. Des copies de ce communiqué seront également consultables sur le site Internet de la Société.

La Société doit également rendre publiques diverses informations, dont des informations sensibles par rapport au prix et des informations concernant la structure de son actionnariat. Conformément à l'Arrêté royal du 14 novembre 2007, de telles informations et documentation seront rendues publiques au moyen de communiqués de presse, via la presse financière belge, le site Internet de la Société, les réseaux de communication de Euronext Brussels et Euronext Paris ou une combinaison de ces moyens.

La Directive 2004/109/CE du Parlement européen et du Conseil du 15 décembre 2004 sur l'harmonisation des obligations de transparence concernant l'information sur les émetteurs dont les valeurs mobilières sont admises à la négociation sur un marché réglementé et modifiant la directive 2001/34/CE a été transposée en droit belge par, entre autres, la loi du 2 mai 2007 relative à la publicité des participations importantes dans des émetteurs dont les actions sont admises à la négociation sur un marché réglementé et portant des dispositions diverses et par l'Arrêté royal du 14 février 2008 relatif à la publicité des participations importantes.

L'adresse du site Internet de la Société est [www.c3bs.com](http://www.c3bs.com).

## **5 INFORMATIONS SUR L'EMISSION DES NOUVELLES ACTIONS**

### **5.1 *Information concernant l'augmentation de capital***

Le 16 juin 2014, le conseil d'administration a été décidé d'augmenter le capital de la Société dans le cadre du capital autorisé par le biais d'un apport en numéraire en deux tranches de 25,0 millions d'euros, à savoir une première tranche de 12,5 millions d'euros versée le 16 juin 2014 et une seconde tranche de 12,5 millions d'euros versée le 30 juin 2014 contre l'émission de 568.180 Nouvelles Actions à un prix de 44 € par Nouvelle Action.

Dans le cadre de cette émission, le droit de souscription préférentielles des actionnaires de la Société a été supprimé en faveur de Medisun International Limited. Toutes les Nouvelles Actions ont été entièrement souscrites par Medisun International Limited.

#### ***Forme des Nouvelles Actions***

A toutes les Nouvelles Actions sont associés les droits et avantages qui caractérisent les autres actions ordinaires de la Société et les Nouvelles Actions ont été émises avec les coupons 1 et suivants attachés. Pour plus d'informations sur les actions de la Société et les droits et avantages les caractérisant, référez-vous à la section 14 « DESCRIPTION DU CAPITAL SOCIAL ET DE LA STRUCTURE D'ENTREPRISE »

A la date du présent Prospectus les Nouvelles Actions sont nominatives. A l'expiration de la période de Blocage, les Nouvelles Actions seront dématérialisées par l'intermédiaire d'Euroclear Belgium.

Toutes les actions de la Société ont été entièrement libérées à l'émission et sont librement cessibles, compte tenu des dispositions de la section 5.5 « Conventions de lock-up ».

### **5.2 *Cotation et première négociation***

Une demande d'admission à la cotation et à la négociation sur Euronext Brussels et Euronext Paris des Nouvelles Actions a été déposée par la Société. Les Nouvelles Actions devraient être cotées sous le symbole « CARD » et le numéro de code international BE0974260896.

La négociation devrait commencer autour du [1<sup>er</sup> octobre] 2014.

### **5.3 *Coûts et rémunération des intermédiaires***

Les coûts globaux de l'émission des Nouvelles Actions sont estimés à environ 4,5% de ses produits bruts. Ces coûts comprennent les commissions payées à l'intermédiaire utilisé par la Société, ainsi que les frais juridiques et de communication associés à la transaction.

### **5.4 *Services financiers***

Les services financiers concernant les actions de la Société sont assurés en Belgique et en France par BNP Paribas Securities Services. Si la Société modifie sa politique à cet égard, elle en fera l'annonce conformément à la législation.

### **5.5 *Conventions de lock-up***

Le nombre d'actions en vente au public à la suite de l'admission à la cotation des Nouvelles Actions sera limité par une restriction sur les cessions. Cette restriction est présentée ci-après dans ses grandes lignes.

Conformément aux dispositions d'un contrat d'investissement conclu le 16 juin 2014 entre la Société et Medisun International Limited, Medisun International Limited a accepté de ne pas céder les Nouvelles Actions pour une période de 12 mois à compter de leur émission (à savoir les 16 et 30 juin 2014) sans le consentement préalable de la Société. Medisun International Limited peut toutefois céder

les Nouvelles Actions à l'une de ses sociétés liées, à condition d'en informer à l'avance la Société et pour autant que cette société reste une société liée à Medisun International Limited.

## **6 DIVIDENDES ET POLITIQUE DE DIVIDENDES**

### **6.1 *Dividendes***

Les Nouvelles Actions donnent droit à des dividendes, pour autant qu'un dividende soit déclaré, pour l'exercice se clôturant le 31 décembre 2014 et pour les exercices suivants.

### **6.2 *Politique de dividendes***

La Société n'a jamais déclaré ni versé de dividendes sur ses actions. À la suite de l'Offre, la politique de dividendes de la Société sera définie par son Conseil d'administration, qui peut, ensuite, la modifier de temps à autre. Toute déclaration de dividendes sera fonction des revenus de la Société, de sa situation financière, de ses besoins en capital et d'autres facteurs considérés comme importants par le Conseil d'administration. Les montants à distribuer sous la forme de dividendes ou autre aux actionnaires seront calculés sur la base des états financiers statutaires belges, en prenant en considération les limites fixées par l'article 617 du Code des sociétés.

La loi belge et les statuts de la Société n'exigent pas de la Société qu'elle déclare des dividendes. Le Conseil d'administration prévoit de conserver tous les bénéfices résultant éventuellement des activités de la Société et de les affecter au développement de celles-ci. Il ne prévoit aucun versement de dividendes aux actionnaires dans un futur proche.

## 7 UTILISATION DU PRODUIT NET DE L'ÉMISSION

Le produit brut de l'émission des Nouvelles Actions nouvelles s'élève à €25,0 millions.

L'émission des Nouvelles Actions avait pour finalité principale de soutenir le développement du programme clinique de C-Cure de la Société.

La Société entend affecter aux postes suivants les produits de l'Offre :

- lancement de CHART-2, étude clinique internationale de phase III de C-Cure, conduite sous l'égide de la Food and Drug Administration, autorité de la santé américaine ;
- poursuite du développement préclinique et lancement éventuel du développement clinique de certains produits candidats pour le traitement de l'IAM ;
- le cas échéant, accès à de nouvelles plates-formes technologiques renforçant la position de la Société et contribuant à son expansion, par le biais d'accords de licence, d'acquisition ou de développement conjoint ;
- affectation des fonds aux besoins généraux de l'entreprise : frais généraux et administratifs, investissements, fonds de roulement, et élargissement, entretien et défense de la propriété intellectuelle de la Société.

A la date de ce Prospectus, la Société ne peut pas prévoir avec certitude toutes les utilisations particulières du produit net de l'émission, ni les montants qu'elle affectera effectivement aux projets précités (sans préjudice de ce qui figure au paragraphe précédent). Le Conseil d'administration et la Direction de la Société ont toute latitude pour définir les montants et le calendrier de ses dépenses, qui seront fonction de nombreux facteurs, dont l'élaboration et l'ampleur de la phase III du programme C-Cure et toutes conditions pouvant être imposées par les autorités administratives en la matière, le progrès de ses activités de développement et de recherche, d'éventuels partenariats ou collaborations stratégiques et tous financements en découlant, l'existence de candidats à l'exploitation sous licence ou à l'acquisition, le produit net de l'émission, toutes subventions ou avances récupérables reçues, et les frais et dépenses d'exploitation de la Société. En conséquence, la Direction de la Société disposera d'une grande souplesse dans l'affectation du produit net de l'émission. Néanmoins, la Société ne peut confirmer si le montant net de l'émission (à savoir €23,9 millions) sera suffisant pour financer les affectations précitées dans la section 7 « UTILISATION DU PRODUIT NET DE L'ÉMISSION » et pour mener ses activités au-delà de la période de 24 mois suivant la date du présent Prospectus<sup>1</sup>.

Selon l'usage qui sera effectivement fait du produit de l'Offre, tel que décrit ci-devant ou ailleurs, la Société prévoit d'en investir le produit net dans des titres à court terme portant intérêt et ayant valeur d'investissement ainsi que dans d'autres instruments du marché monétaire.

---

<sup>1</sup> Les coûts et les délais associés au développement de produits et à l'obtention des agréments administratifs, tout particulièrement du point de vue des essais cliniques, sont très incertains, sujets à des risques importants et peuvent changer fréquemment. En conséquence, la Société peut modifier l'affectation du produit de l'émission selon les circonstances : déroulement et résultats de ses essais cliniques et d'autres activités de recherche et de développement, mise en place de collaborations, exigences liées à la fabrication, évolution de la réglementation et de la concurrence.

La Société ne s'attend pas à ce que ses fonds propres, augmentés des produits nets de l'Offre, lui permettent de mener à terme ses différents programmes, jusqu'à (et y compris) la commercialisation. La Société estime qu'il lui sera sans doute nécessaire de se procurer des fonds supplémentaires à l'avenir.

La Société peut chercher à s'assurer des ressources supplémentaires par le biais de contrats de collaboration et financements publics ou privés. De tels financements supplémentaires pourraient ne pas lui être accessibles du tout ou à des conditions acceptables. Par ailleurs, les modalités de tout financement peuvent nuire aux avoirs ou aux droits des porteurs de titres de la Société. Par exemple, si la société se procure des fonds supplémentaires par le biais de l'émission de titres participatifs, une dilution supplémentaire des avoirs des porteurs actuels peut intervenir. Si la Société ne parvient pas à se procurer à temps les financements nécessaires, elle pourrait se voir contrainte de réduire considérablement un, voire plusieurs de ses programmes de recherche et développement. La Société pourrait également devoir solliciter des fonds dans le cadre de contrats avec des collaborateurs ou autres tiers susceptibles d'exiger d'elle qu'elle renonce à ses droits sur certains de ses produits candidats ou technologies, qu'elle aurait sinon pu développer par elle-même.

## 8 CAPITALISATION ET ENDETTEMENT - ÉTAT DU FONDS DE ROULEMENT

### 8.1 *Capitalisation et endettement*

Le tableau ci-dessous présente la capitalisation et l'endettement de la Société au 30 juin 2014. Les chiffres liés à la capitalisation et à l'endettement ont été extraits, sans aucun retraitement significatif, des états financiers consolidés intérimaires de la Société au 30 juin 2014, établis conformément aux IFRS.

Ces informations devront être lues en liaison avec les états financiers consolidés intérimaires revus clôturés au 30 juin 2014, les états financiers consolidés audités clôturés au 31 décembre 2013, 31 décembre 2012, 31 décembre 2011 et les notes correspondantes qui s'y rapportent.

(€'000)	Au 30 juin 2014
<b>Total Actifs courants</b>	<b>496</b>
Garantis	67
Non-garantis	429
<b>Total Actifs non-courants</b>	<b>11.745</b>
Garantis	250
Non-garantis	11.495
<b>Capitaux propres</b>	
Capital social	24.577
Prime d'émission	57.012
Coût du capital	(3.970)
Paiements fondés sur des actions	348
Pertes reportées	(36.388)
Résultat de la période	(5.900)
<b>Total</b>	<b>35.677</b>
Trésorerie et équivalent de trésorerie	40.071
Dettes financières courantes	496
<b>Endettement net courant <sup>[1]</sup></b>	<b>(39.576)</b>
Endettement non-courant	11.745
<b>Endettement net (Trésorerie nette)</b>	<b>(27.830)</b>

[1] Dettes financières courantes - Trésorerie et équivalent de trésorerie

### 8.2 *État du fonds de roulement*

À la date du présent Prospectus, la Société estime que, compte tenu de sa trésorerie disponible au 30 juin 2014, elle dispose d'un fonds de roulement suffisant pour satisfaire à ses besoins actuels et couvrir les besoins de fonds de roulement pour une période d'au moins 12 mois à compter de la date du présent Prospectus.

Il est également fait référence à la section 7 « UTILISATION DU PRODUIT NET DE L'ÉMISSION ».

## 9 DILUTION

### 9.1 Actionnariat avant l'émission des Nouvelles Actions

Le tableau ci-dessous présente la situation de l'actionnariat de la Société avant l'émission des Nouvelles Actions. Il doit être consulté en parallèle avec les notes reprises ci-après.

Actionnaires / Détenteurs de warrants	Nombre d'actions		Warrants en nombre d'actions <sup>[1]</sup>		Nombre total des actions et warrants	
		%		%		%
<b>A. Equipe du Management Executif</b> <sup>[2]</sup>						
CEO et autres membres du Management Executif	166.160	2,57%	174.725	48,49%	340.885	5,00%
<b>B. Administrateurs indépendants</b> <sup>[2]</sup>						
Administrateurs indépendants	269.521	4,17%	15.000	4,16%	284.521	4,17%
<b>C. Autres actionnaires importants</b>						
Tolefi SA <sup>[3]</sup>	2.267.844	35,10%	2.504	0,69%	2.270.348	33,28%
SRIW Techno et Sofipôle	591.264	9,15%	-	-	591.264	8,67%
PMV NV	570.571	8,83%	-	-	570.571	8,36%
Mayo Foundation for Education and Research	211.135	3,27%	-	-	211.135	3,10%
Cardiovasculaire Onderzoek Aalst CVBA et administrateurs	190.062	2,94%	-	-	190.062	2,79%
Mr Michel Lussier	196.989	3,05%	5.400	1,50%	202.389	2,97%
Life Science Research Partners VZW	158.420	2,45%	250	0,07%	158.670	2,33%
Autres actionnaires	1.839.491	28,47%	1.621	0,45%	1.841.112	26,99%
<b>Sous-total</b>	<b>6.025.776</b>	<b>93,26%</b>	<b>9.775</b>	<b>2,71%</b>	<b>6.035.551</b>	<b>88,47%</b>
<b>D. Personnel</b>						
Personnel <sup>[4]</sup>	-	-	160.846	44,64%	160.846	2,36%
<b>Total A+B+C</b>	<b>6.461.457</b>	<b>100%</b>	<b>199.500</b>	<b>55,36%</b>	<b>6.660.957</b>	<b>97,64%</b>
<b>Total A+B+C+D</b>	<b>6.461.457</b>	<b>100%</b>	<b>360.346</b>	<b>100%</b>	<b>6.821.803</b>	<b>100%</b>

[1] La section 14.5 « Warrants » présente une vue complète des warrants émis par la Société.

[2] Pour une présentation détaillée des actions et des warrants détenus par les membres du Conseil d'administration et du Management Executif, il est fait référence à la section 12.8 « Actions et warrants détenus par les administrateurs et le management exécutif ».

[3] Tolefi SA est contrôlée, au sens de l'Article 5 des LCSC, par Mr Serge Goblet, administrateur de la Société. Pour une présentation complète des actions et warrants détenus par Mr Serge Goblet, il est fait référence à la note précédente.

[4] "Personnel" reprend les employés de la Société, les personnes qui offrent des services à la Société sous la forme d'un contrat de services et qui ne sont ni membre du Management Executif, ni administrateurs de la Société.

### 9.2 Actionnariat après l'émission des Nouvelles Actions

Le tableau ci-après présente la situation de l'actionnariat de la Société suite à l'émission des Nouvelles Actions.

Les tableaux doivent être consultés en parallèle avec les notes reprises ci-après.

Actionnaires / Détenteurs de warrants	Nombre d'actions		Warrants en nombre d'actions <sup>[1]</sup>		Nombre total des actions et warrants	
		%		%		%



Actionnaires / Détenteurs de warrants	Nombre d'actions	%	Warrants en nombre d'actions <sup>[1]</sup>	%	Nombre total des actions et warrants	%
<b>A. Equipe du Management Executif</b> <sup>[2]</sup>						
CEO et autres membres du Management Executif	166.160	2,36%	174.725	48,49%	340.885	4,61%
<b>B. Administrateurs indépendants</b> <sup>[2]</sup>						
Administrateurs indépendant	269.521	3,83%	15.000	4,16%	284.521	3,85%
<b>C. Autres actionnaires</b>						
Tolefi SA <sup>[3]</sup>	2.267.844	32,26%	2.504	0,69%	2.270.348	30,72%
SRIW Techno et Sofipôle	591.264	8,41%	-	-	591.264	8,00%
PMV NV	570.571	8,12%	-	-	570.571	7,72%
Mayo Foundation for Education and Research	211.135	3,00%	-	-	211.135	2,86%
Cardiovasculaire Onderzoek Aalst CVBA et administrateurs	190.062	2,70%	-	-	190.062	2,57%
Mr Michel Lussier	196.989	2,80%	5.400	1,50%	202.389	2,74%
Life Science Research Partners VZW	158.420	2,25%	250	0,07%	158.670	2,15%
Autres actionnaires	1.839.491	26,17%	1.621	0,45%	1.841.112	24,91%
<b>Sous-total</b>	<b>6.025.776</b>	<b>85,72%</b>	<b>9.775</b>	<b>2,71%</b>	<b>6.035.551</b>	<b>81,67%</b>
<b>D. Personnel</b>						
Personnel <sup>[4]</sup>	-	-	160.846	44,64%	160.846	2,18%
<b>E. Résultat de l'Offre</b>						
Actions nouvelles	568.180	8,08%	-	-	568.180	7,69%
<b>Total A+B+C+D</b>	<b>6.461.457</b>	<b>100%</b>	<b>360.346</b>	<b>100%</b>	<b>6.821.803</b>	<b>92,31%</b>
<b>Total A+B+C+D+E</b>	<b>7.029.637</b>	<b>100%</b>	<b>360.346</b>	<b>100%</b>	<b>7.389.983</b>	<b>100%</b>

[1] La 14.5 « Warrants » présente une vue complète des warrants émis par la Société.

[2] Pour une présentation détaillée des actions et des warrants détenus par les membres du Conseil d'administration et du Management Executif, il est fait référence à la section 12.8 « Actions et warrants détenus par les administrateurs et le management exécutif ».

[3] Tolefi SA est contrôlée, au sens de l'Article 5 des LCSC, par Mr Serge Goblet, administrateur de la Société. Pour une présentation complète des actions et warrants détenus par Mr Serge Goblet, il est fait référence à la note précédente.

[4] "Personnel" reprend les employés de la Société, les personnes qui offrent des services à la Société sous la forme d'un contrat de services et qui ne sont ni membre du Management Executif, ni administrateurs de la Société.

## 10 ACTIVITÉ ET RÉGLEMENTATION

### 10.1 Introduction

Cardio3 BioSciences est une société biopharmaceutique axée sur la recherche, le développement et la commercialisation de thérapies innovantes et propriétaires, régénératives, reconstructives et protectrices pour une variété de maladies cardiovasculaires<sup>ii</sup>. Ces thérapies visent à protéger le cœur en cas de lésion myocardique, à réduire le volume de la cicatrice et à reconstruire le tissu cardiaque endommagé ou déficient. La société s'attache à mettre au point des thérapies régénératives innovantes pour traiter ces maladies caractérisées par la perte de tissu cardiaque occasionnée par des atteintes chroniques, des lésions aiguës ou des défauts congénitaux.

La pathologie cardiaque à laquelle la Société s'intéresse en priorité est l'insuffisance cardiaque (IC). La Société travaille par ailleurs sur les maladies cardiaques congénitales, plus précisément les malformations de la chambre de chasse du ventricule droit (CCVD) et l'infarctus aigu du myocarde (IAM). L'IC est une pathologie fréquente dont l'incidence est actuellement en hausse [1-4]<sup>iii</sup>, dans les pays développés comme dans les pays en développement. Les données disponibles permettent à la Société d'estimer à plus de 117 millions le nombre de personnes souffrant d'IC dans le monde<sup>iv</sup>, un chiffre qui devrait doubler d'ici 2040. Ces estimations sont basées sur des données publiées [5, 6], et une analyse interne réalisée par la Société. Parmi ces patients, 53,5 millions de personnes présentent des symptômes modérés à graves, avec un dysfonctionnement systolique pour 38,1 millions d'entre eux. L'IC est d'origine ischémique pour 22,3 millions de ces patients, et d'origine non ischémique pour 15,9 millions.

En ce qui concerne l'IAM, la Société estime sur base des études épidémiologiques [7] que 11,8 millions de personnes subissent chaque année un événement aigu dans le monde (voir section 10.3 « Un besoin médical non satisfait : des perspectives commerciales significatives »).

Les cardiopathies congénitales représentent le gros des anomalies congénitales (8-12/1.000 naissances). Selon EUROCAT, sur 3,3 millions de naissances annuelles dans l'Union européenne, près de 36.000 nouveau-nés présentent une cardiopathie congénitale [8-12]. Plus du tiers de ces anomalies congénitales (Tétralogie de Fallot, atrésie pulmonaire, truncus arteriosus, etc.) exigent une reconstruction de la CCVD.

Cardio3 BioSciences développe actuellement sa plate-forme Cardiopoiétique propriétaire, programme reposant sur une recherche académique menée à la Mayo Clinic, Rochester, USA. Cette plate-forme sert à initier le programme de différenciation cardiaque des cellules souches multipotentes. La plate-forme Cardiopoiétique a permis à la Société de générer un nombre de programmes de recherche et de produits candidats dont les plus importants sont :

- C-Cure<sup>®</sup> (ou C3BS-CQR-1) est un produit candidat de thérapie cellulaire, en développement pour le traitement de l'IC, avec deux modes d'action identifiés : un mode direct dans lequel la réparation des tissus cardiaques intervient par greffe, prolifération, et différenciation terminale des cellules transplantées, et un mode indirect obtenu grâce à l'effet positif des facteurs sécrétés par les cellules greffées. Ces facteurs facilitent la concentration locale des cellules souches circulantes, leur prolifération et leur différenciation terminale (l'effet paracrine);

---

<sup>ii</sup> Certains termes techniques sont définis dans l'Annexe B.

<sup>iii</sup> Les références se trouvent, sous forme de liste à l'Annexe D, à la fin du document.

<sup>iv</sup> Le terme « monde » est utilisé dans le sommaire et dans la section 10 « ACTIVITÉ ET RÉGLEMENTATION » pour indiquer un territoire dont la population s'élève à 5,2 milliards de personnes et qui est composé par les pays généralement visés par les entreprises pharmaceutiques et de dispositifs médicaux.

- Anticorps (C3BS-GQR-4) qui protègent les tissus cardiaques des lésions aiguës causées par une reperfusion post-ischémique consécutives à la recanalisation d'une artère occluse et à la réoxygénation intensive des tissus anoxiques. C3BS-GQR-4 est un anticorps qui vise le mécanisme à l'origine de la réaction toxique causée par les concentrations d'oxygène trop élevées.

La plate-forme Cardiopoïétique est polyvalente : elle peut en effet être appliquée aux cellules souches adultes (tirées de la moelle osseuse ou de tissus adipeux), aux cellules souches embryonnaires (CSE) ou aux cellules souches pluripotentes induites (CSPI).

Le potentiel de la plate-forme Cardiopoïétique est illustré par les résultats des études cliniques et précliniques menées par la Société, y compris les résultats de la Phase II, qui montrent une augmentation de 25 % de la fraction d'éjection du ventricule gauche (FEVG) par rapport à la situation avant traitement pour les patients du groupe traitement (C-Cure), et une réduction de 65 % de la taille de l'infarctus dans un essai sur un modèle porcins d'IM (C3BS-GQR-1).

La Société collabore également avec l'Assistance Publique - Hôpitaux de Paris (APHP), d'autres partenaires universitaires et des PME en vue de la création d'une prothèse CCVD biodégradable ensemencée par des cellules ou des facteurs de croissance et destinée au traitement des malformations cardiaques congénitales. La Société a été nommée Responsable d'exploitation du consortium européen constitué pour développer cette technologie (TEH-TUBE). TEH-TUBE fait partie des sélectionnés du premier tour dans le cadre du 7<sup>e</sup> programme-cadre (7<sup>e</sup> PC) de la Commission européenne. La deuxième sélection interviendra au deuxième semestre 2013.



Figure 1: Présentation du portefeuille de produits de Cardio3 BioSciences.

Le produit candidat le plus avancé de la Société est C-Cure. Les données précliniques relatives à C-Cure indiquent que les cœurs de rongeurs en IC ischémique ont été anatomiquement « réparés » ou reconstruits à l'aide de cellules souches provenant de patients cardiaques, et ont entraîné une amélioration cardiaque fonctionnelle et une durée de survie prolongée [13]. Ces travaux ont fait l'objet d'une publication dans le « Journal of the American College of Cardiology » (août 2010)<sup>v</sup>, accompagnée dans le même numéro d'un éditorial qui souligne le caractère éminemment novateur de cette découverte [14]<sup>vi</sup>. Ces recherches universitaires ont aussi été récompensées par l'attribution du

<sup>v</sup> L'article est téléchargeable gratuitement depuis le site du « Journal of the American College of Cardiology » (JACC) : <http://content.onlinejacc.org/article.aspx?articleid=1143089>. On peut se procurer gratuitement un exemplaire de ce document au siège social de la Société, 12, rue Edouard Belin, 1435 Mont-Saint-Guibert, Belgique, tél. : +32 10 39 41 00, courrier électronique : [info@c3bs.com](mailto:info@c3bs.com).

<sup>vi</sup> L'article est téléchargeable gratuitement depuis le site du « Journal of the American College of Cardiology » (JACC) : <http://content.onlinejacc.org/article.aspx?articleid=1143085>. On peut se procurer gratuitement un exemplaire de ce document au siège social de la Société, 12, rue Edouard Belin, 1435 Mont-Saint-Guibert, Belgique, tél. : +32 10 39 41 00, courrier électronique : [info@c3bs.com](mailto:info@c3bs.com).

prestigieux Herman K. Gold Young Investigator Award lors de la session scientifique 2010 de l'« American College of Cardiology ».

Fort de ces résultats, la Société a mené un essai de Phase II contrôlé et randomisé très prometteur. L'augmentation de la fraction d'éjection ventriculaire gauche (FEVG) était de 25 %, ce qui est statistiquement hautement significatif ( $p < 0,0001$ ), tout comme est l'augmentation de l'aptitude à l'exercice physique, mesurée par le test de marche de six minutes (+77 m à 6 mois de différence avec le groupe de contrôle ( $p < 0,01$ )). Ces résultats ont fait l'objet d'une publication dans un récent numéro du « Journal of the American College of Cardiology » [15]<sup>vii</sup>, et ont été accompagnés par un éditorial de Charles Murry indiquant : « Six mois après traitement, le groupe ayant bénéficié de la thérapie cellulaire présentait une amélioration absolue de 7 pour cent de la FE (fraction d'éjection) par rapport à la référence, le changement dans le groupe de contrôle étant non significatif. Cette amélioration de la FE est rien moins que spectaculaire compte tenu du temps écoulé entre l'incident ischémique et la thérapie cellulaire. Elle soutient favorablement la comparaison avec nos meilleurs traitements de l'insuffisance cardiaque [16]<sup>viii</sup>. »

Ces bons résultats ont valu à la Société l'autorisation de lancer son programme CHART de Phase III (Congestive Heart Failure Cardiopoietic Regenerative Therapy). L'essai CHART-1 a été autorisé en Belgique, au Royaume-Uni, en Serbie et en Israël, et la Société a déposé des demandes d'autorisation dans d'autres pays en dehors des États-Unis. La Société prévoit par ailleurs de démarrer l'essai CHART-2 aux États-Unis dès qu'elle en aura l'autorisation de la FDA. Les deux programmes CHART sont conçus de manière à obtenir des autorisations de commercialisation en Europe et aux États-Unis, respectivement seuls ou en combinaison avec d'autres essais cliniques.

La Société a également mis au point une technologie propriétaire visant à maximiser l'efficacité de l'administration de produits thérapeutiques dans le cœur. C-Cath<sub>ez</sub><sup>®</sup> est un cathéter d'administration intra-myocardique conçu pour améliorer la rétention des agents thérapeutiques dans le myocarde. La demande de marquage CE déposée par la Société a été approuvée en avril 2012 par l'organisme notifié irlandais NSAI. La commercialisation de C-Cath<sub>ez</sub> est donc autorisée dans l'EEE, et le cathéter fait actuellement l'objet de tests de la part de quelques entreprises et partenaires universitaires en vue de son utilisation en combinaison avec d'autres traitements actuellement en cours de développement. C-Cath<sub>ez</sub> n'atteindra son potentiel de vente qu'à partir du moment où la commercialisation d'un produit avec administration intramyocardique sera autorisée.

La Société bénéficie de recherches menées en collaboration avec des partenaires aux États-Unis et en Europe. Aux États-Unis, le principal partenariat en la matière est établi avec la Mayo Clinic, dont la Société développe la plate-forme Cardiopoïétique sous licence. Aux USA, la Mayo Clinic est classée troisième principal hôpital, derrière le Massachusetts General Hospital et John Hopkins, et deuxième en cardiologie et chirurgie cardiaque, derrière la Cleveland Clinic<sup>ix</sup>. Le principal domaine de coopération avec la Mayo Clinic concerne l'étude du développement et de la biologie cardiaque. En Europe, le principal collaborateur de la Société est le centre cardiovasculaire d'Alost (Belgique), l'un des hôpitaux européens de pointe en matière de pathologies cardiaques et de chirurgie cardiaque. Avec les professeurs Jozef Bartunek et William Wijns, le centre cardiovasculaire d'Alost a pris part au cours de la dernière décennie à de nombreux essais de thérapie cellulaire, soit comme centre participant ou comme centre d'essai principal. Le docteur Wijns est l'auteur de plus de 300

---

<sup>vii</sup> L'article est téléchargeable gratuitement depuis le site du « Journal of the American College of Cardiology » (JACC) : <http://content.onlinejacc.org/article.aspx?articleid=1679525>. On peut se procurer gratuitement un exemplaire de ce document au siège social de la Société, 12, rue Edouard Belin, 1435 Mont-Saint-Guibert, Belgique, tél. : +32 10 39 41 00, courrier électronique : [info@c3bs.com](mailto:info@c3bs.com).

<sup>viii</sup> L'article est téléchargeable gratuitement depuis le site du « Journal of the American College of Cardiology » (JACC) : <http://content.onlinejacc.org/article.aspx?articleid=1679532>. On peut se procurer gratuitement un exemplaire de ce document au siège social de la Société, 12, rue Edouard Belin, 1435 Mont-Saint-Guibert, Belgique, tél. : +32 10 39 41 00, courrier électronique : [info@c3bs.com](mailto:info@c3bs.com).

<sup>ix</sup> US News, Meilleurs hôpitaux 2013

publications dans des revues à comité de lecture et occupe divers postes au sein d'organisations professionnelles et scientifiques nationales et internationales. Le docteur Wijns est par ailleurs membre du conseil d'administration de la « World Heart Federation » et de la « European Society of Cardiology ». La Société collabore sur d'autres programmes avec le Karolinska Institut de Stockholm, en Suède (essai de C-Cure chez les patients équipés de dispositif d'assistance ventriculaire gauche - DAVG), et a été nommée responsable d'exploitation du Programme européen TEH-TUBE (7e Projet Cadre Communauté Européen) le programme de développement pré-clinique de C3BS-PQR-1, auquel participent également l' Assistance Publique - Hôpitaux de Paris (AP-HP), le University College of London (UCL) et l'hôpital de la Charité de Berlin. La Société prend aussi part à d'autres programmes de recherche collaborative dans le cadre du 7ème Projet Cadre.

Cardio3 BioSciences détient les droits (en propriété ou licence exclusive) d'un portefeuille complet de propriété intellectuelle couvrant neuf catégories de demandes de brevet concernant des méthodes de production de cellules Cardiopoïétiques à partir de divers types cellulaires, des demandes de brevet portant sur la caractérisation des cellules Cardiopoïétiques, y compris des indices de mesure de leur capacité réparatrice, et des demandes de brevet dans le domaine des systèmes d'administration de substances biothérapeutiques par voie intramyocardique ou intracoronaire.

Depuis sa création, la Société (y compris Cardio3 SA, sa société prédécesseur) a obtenu un financement global de €114,2 millions (€93,5 millions en capitaux propres et €20,7 millions en instruments de financement public régionaux non dilutifs). Elle dispose d'installations de recherche à Mont-Saint-Guibert, Belgique. Au 30 juin 2014, la Société employait 65 personnes.

### **Historique de la Société**

<b>Année</b>	<b>Description</b>
2004	Cardio3 SA (prédécesseur de Cardio3 BioSciences) créée pour exploiter le concept de différenciation de cellules souches en cardiomyocytes
2005	Christian Homsy nommé PDG Financement Série A de €3,5 millions
2006	Début de la collaboration entre Cardio3, le centre cardiovasculaire d'Alost et la Mayo Clinic
2007	Preuve de concept obtenue <i>in vitro</i> et sur petits animaux de la technologie de la Mayo Clinic de programmation des cellules souches pour différenciation en cellules cardiaques Dissolution de Cardio3 et création de Cardio3 BioSciences afin d'incorporer la technologie de la Mayo Clinic <sup>x</sup>
2008	Financement Série B de €7,2 millions Emménagement dans les nouveaux locaux de Mont-Saint-Guibert Certification BPF (Bonnes pratiques de fabrication) pour l'essai C-Cure de Phase II et autorisation de l'essai clinique C-Cure de Phase II en Belgique
2009	Premier patient recruté dans le cadre de l'essai C-Cure de Phase II Autorisation de l'essai clinique C-Cure de Phase II en Serbie, au Royaume-Uni et en Inde, autorisation conditionnelle en Suisse Dernier patient recruté dans le cadre des essais C-Cure de Phase II Triplement de la rétention cellulaire avec C-Cath <sub>ez</sub> par rapport au cathéter de référence lors d'essais sur modèle porcin
2010	Financement Série C de €12,1 millions Extension de la Licence Mayo élargissant le domaine d'utilisation ainsi que le champ de collaboration pour la recherche Résultats préliminaires de l'essai clinique C-Cure de Phase II : faisabilité et sécurité - résultats positifs

<sup>x</sup> Certains actifs et passifs de Cardio3 SA ont été transférés à la Société en octobre 2007.

Année	Description
	<p>efficacité - résultats positifs (25 % d'augmentation de la FEVG par rapport au groupe de référence)</p> <p>Résultats précliniques positifs d'une étude animale préclinique concernant le programme protéinique (C3BS-GQR-1) - 65 % de réduction de la taille de l'infarctus</p> <p>Finalisation de la conception de C-Cath<sub>ez</sub></p>
2011	<p>Avis scientifique de l'EMA concernant l'essai de Phase III</p> <p>Validation des critères de libération améliorés</p>
2012	<p>Validation de la cryopréservation</p> <p>Certification BPF de l'essai de Phase III du site de Mont-Saint-Guibert</p> <p>Marquage CE accordé à C-Cath</p> <p>Autorisation de l'essai CHART-1 en Belgique</p> <p>Présentation des résultats définitifs de l'essai de Phase II de C-Cure à l'occasion d'un congrès de la European Society of Cardiology consacré à l'IC</p>
2013	<p>Financement Série D de €19 millions</p> <p>Enrôlement du premier patient dans l'essai CHART-1</p> <p>Validation de la décongélation automatisée sur site des cellules avant injection (en hôpital)</p> <p>Publication des données définitives de la Phase II des essais de C-Cure dans le « Journal of the American College of Cardiology »</p> <p>Entrée en bourse sur le premier marché de Bruxelles et Paris (symbole CARD)</p>
2014	<p>Premier contrat commercial de C-Cath</p> <p>Augmentation de capital de €25 millions</p> <p>Création d'une co-entreprise (Cardio3 BioSciences Asia Ltd) à Hong-Kong afin de poursuivre le développement clinique de C-Cure en Chine</p>

## 10.2 *Mission et stratégie de la Société*

Cardio3 BioSciences a pour objectif de découvrir, mettre au point et commercialiser, par elle-même ou en partenariat, des thérapies régénératives, reconstructives et protectrices pour le traitement des maladies cardiovasculaires. La plate-forme de technologie Cardiopoïétique et son savoir-faire dans le domaine des protéines et de la manipulation des cellules sont à la base des programmes de recherche et des produits candidats actuels de la Société. Les éléments clés de la stratégie de la Société sont les suivants :

### ***Tirer parti des résultats positifs de la Phase II en vue de l'autorisation de commercialisation de C-Cure***

La Société entend exploiter les résultats positifs de l'essai de Phase II, publiés dans le « Journal of the American College of Cardiology » [15], en conduisant son programme clinique de C-Cure en Europe, aux USA et en Asie.

Si les résultats des essais cliniques le justifient, la Société prendra contact avec les autorités réglementaires de ces géographies (EMA, FDA, CFDA) en vue du dépôt d'une demande d'autorisation de commercialisation sur ces territoires.

Sur base des informations reçues de l'EMA et de la FDA, ainsi que de l'information publique concernant le dépôt de dossiers ATMP (« Advanced Therapy Medicinal Product », Médicament de Thérapie Avancée), la Société a élaboré le programme CHART avec pour objectif de répondre aux recommandations de ces agences en termes de démonstration de bénéfice clinique direct pour les patients. La population cible du programme CHART se compose des patients souffrant d'IC d'origine ischémique, modérée à sévère, avec dysfonctionnement systolique. L'essai CHART-1 visera en premier lieu à répondre aux recommandations de l'EMA, l'essai CHART-2 étant lui axé sur les recommandations de la FDA. Cette démarche est destinée à réduire les risques réglementaires en cherchant à satisfaire chacun des deux organismes, ce qui devrait réduire les délais de commercialisation en permettant le dépôt d'une demande d'autorisation dans chaque zone, indépendamment ou conjointement avec les données obtenues dans l'autre zone.

Le critère d'évaluation principal des essais IC de Phase III doit démontrer un bénéfice clinique, potentiellement en combinaison avec un bénéfice fonctionnel. Le critère d'évaluation principal de CHART-1 est donc un critère hiérarchique composite constitué des éléments suivants : mortalité, morbidité, état fonctionnel (6MWD), qualité de vie (questionnaire MLHF) et fonction cardiaque (FEVG et VTSVG). Le critère d'évaluation principal de CHART-2 sera, lui, sans doute axé sur l'amélioration de la capacité fonctionnelle mesurée à l'aide du test des six minutes de marche. Chacun des deux essais de Phase III porte sur un minimum de 240 patients avec une randomisation de 1:1, ce qui veut dire qu'une moitié des sujets serait affectée au groupe C-Cure, et l'autre au groupe de contrôle (ce groupe ne recevant pas C-Cure). Les deux essais seront en aveugle (le patient et le médecin évaluateur), les laboratoires centraux d'analyse travaillant également en aveugle. Des mesures de coût / efficacité, et d'utilisation de ressources seront collectées avec pour but l'obtention de données utiles à la justification d'un niveau de remboursement du produit.

Au vu d'études de même type que CHART-1 menées dans le même domaine, la Société est d'avis qu'une période de recrutement de 18 mois faisant suite à 12 mois pour l'évaluation du critère d'évaluation principal constitue un objectif réaliste. Comme pour tout programme clinique, il s'agit là d'estimations pouvant varier en fonction de divers facteurs, dont l'efficacité du recrutement des sujets.

La Société a obtenu un certificat BPF (bonnes pratiques de fabrication) pour l'installation des zones de production de Mont-Saint-Guibert, délivré par les autorités réglementaires belges (voir section 10.11 « Fabrication »). Lors de cette certification, la Société a intégré tous les processus optimisés et validés : durée de vie utile du produit étendue grâce à une nouvelle technique de cryoconservation, méthodes de contrôle qualité améliorées, etc.

La Société va chercher à obtenir auprès de l'EMA la certification CMC et pré-clinique avant dépôt des données CHART-1, de manière à faciliter le processus d'autorisation de commercialisation une fois les données cliniques obtenues. La Société entamera un dialogue avec les autorités de santé une fois que les données de coûts efficacité seront disponibles, et en amont d'une autorisation de mise sur la marché.

La Société pense que C-Cure est le premier produit candidat destiné à la régénération des tissus cardiaques suite à une IC ischémique à faire l'objet d'un programme de Phase III. La Société entend maintenir cette position de leader et être la première à disposer d'un produit régénératif approuvé pour cette indication.

### ***Stratégie d'industrialisation et de commercialisation de C-Cure***

Lors de la commercialisation de C-Cure, la Société envisage d'exploiter deux sites de production (un aux États-Unis et un en Belgique). Ces deux sites devraient renforcer la souplesse d'exploitation et réduire les coûts logistiques, tout en assurant la redondance nécessaire en cas de problème sur un site, par exemple une catastrophe naturelle ou environnementale.

La Société travaille continuellement à l'optimisation des processus de fabrication afin de réduire le coût du produit.

Elle considère pouvoir de façon réaliste poursuivre en Europe une stratégie commerciale reposant sur le concept de centres de référence et d'établissement de réseaux de référent. Aux États-Unis, d'une manière générale, l'adoption des nouvelles thérapies devrait être plus rapide qu'en Europe. Comme dans le cas de la stratégie EEE, la Société envisage de disposer de son propre réseau de vente aux États-Unis, de manière à être présente dans les grands centres de référence, mais en s'en remettant à un partenaire local pour ce qui est des réseaux référent. Toute commercialisation en Asie reposerait aussi sur une stratégie de collaboration avec des partenaires locaux établis et réputés.

Les cardiologues, et tout particulièrement les cardiologues interventionnels (ceux qui utilisent les cathéters pour traiter les événements aigus) ont une tendance à adopter rapidement les produits et technologies innovants, d'une part parce que le taux d'innovation a été très élevé pendant une longue période dans le secteur, mais également parce que les patients se trouvent dans des situations souvent désespérées.

### ***Continuer à exploiter les possibilités de C-Cure et de la plate-forme Cardiopoïétique***

En octobre 2010, la Société a élargi le champ de la licence prise auprès de la Mayo Clinic et renforcé sa collaboration de recherche à long terme. La Société continuera à poursuivre l'exploitation du savoir-faire exclusif en matière de Cardiopoïèse acquis par elle-même et par la Mayo Clinic.

La Société entend élargir l'indication de C-Cure en étudiant également l'intérêt d'injections séquentielles, pour le groupe de patients souffrant de la forme la plus sévère d'IC, par le biais d'une étude qui sera menée en collaboration avec le Karolinska Institut (Suède) sur des sujets bénéficiant de dispositifs d'assistance ventriculaire gauche (DAVG), déterminer les avantages de C-Cure utilisé concomitamment à une chirurgie de revascularisation par pontage coronarien de patients souffrant de cardiomyopathie ischémique.

Quelques pistes de développement à plus long terme de la plate-forme Cardiopoïétique :

- L'étude de produits mis en combinaison (composés cellulaires et acellulaires) *in vitro* et *in vivo* ;
- La détermination de l'opportunité d'essais de C-Cure dans les cardiomyopathies non-ischémiques.

La Société pourra s'intéresser à d'autres types de cellules (cellules souches mésenchymateuses des tissus adipeux, cellules souches embryonnaires, cellules souches de cordons ombilicaux ou cellules souches pluripotentes induites).

La Société entend demander à la Région Wallonne un financement non dilutif supplémentaire au titre de la recherche-développement sous forme d'avances remboursables ou de subventions, et pourrait également participer à d'autres programmes européens.

Enfin, la Société s'attache, et continuera de s'attacher à identifier des technologies et des sociétés offrant des possibilités de synergies avec la plate-forme Cardiopoïétique et les compétences de la Société, dans le domaine de la régénération, de la reconstruction et de la protection des maladies cardiovasculaires.

### ***Validation BPL préclinique du programme protéinique C3BS-GQR-4, ouvrant la porte aux premiers essais cliniques humains***

Le pronostic clinique de l'infarctus aigu du myocarde (IAM) dû à une ischémie cardiaque s'est beaucoup amélioré grâce aux traitements interventionnels actuels qui réduisent la taille de l'infarctus et sa mortalité en rétablissant la circulation sanguine par thrombolyse ou angioplastie coronarienne percutanée [18-20]. Toutefois, la reperfusion cardiaque d'un myocarde ischémique suite à un infarctus ou à un pontage artériel induit une série complexe d'effets nocifs entraînant la mort cellulaire, à laquelle peut être attribuable une grande partie du volume de l'infarctus, un phénomène appelé lésion de reperfusion post-ischémique (LRpl) [21-23]. La taille de l'infarctus étant un facteur déterminant du risque d'insuffisance cardiaque, le traitement ou la prévention de la LRpl devrait réduire la morbidité et la mortalité et le besoin d'autre médicament régénérateur [24-26]. Les interventions post-IAM visant à rétablir l'irrigation d'un myocarde ischémique - angioplastie, thrombolyse ou pontage coronarien - sont très fréquentes. Le traitement ou la prévention des LRpl constitue donc un objectif clinique crucial au potentiel commercial considérable.

Les effets destructeurs des LRpl sont principalement le fait de dérivés réactifs de l'oxygène (DRO) [27-29] qui déclenchent une réaction inflammatoire complexe dans laquelle l'activation des leucocytes joue un rôle central [22, 30, 31]. Plusieurs études indiquent que CD80 (B7-1) et CD86 (B7-2), qui appartiennent à la voie de co-stimulation B7-CD28-CTLA-4 et sont indispensables à l'activation et à la prolifération des lymphocytes T, subissent une régulation positive après une LRpl innée à domination immunitaire favorisée par les lymphocytes T CD4 dans le foie [32], et les reins [33]. Les signaux de co-stimulation semblent jouer un rôle dans l'apparition des LRpl, comme le suggèrent de récentes données cliniques liées à l'administration de cyclosporine A lors de la reperfusion de victimes d'un IAM subissant une intervention coronarienne percutanée [34, 35]. On considère donc le blocage de la voie de co-stimulation comme un objectif raisonnable dans le cadre de la mise au point d'un traitement des LRpl.



La Société a lancé les recherches préliminaires en créant des modèles in vitro, par exemple réaction lymphocytaire mixte (RLM), pour la recherche de réactifs bloquant les voies de co-stimulation, tels que les anticorps monoclonaux CTLA4lg et B7-1/B7-2, à des fins d'évaluation in vivo dans le cadre d'un modèle animal de lésion de reperfusion post-ischémique.

### ***Preuve de concept in vivo pour les autres programmes de recherche***

**C3BS-PQR-1** : le programme TEH-TUBE a été sélectionné dans le cadre du 7<sup>e</sup> programme-cadre de la Communauté Européenne. Il est axé sur la mise au point d'une prothèse biodégradable destinée au remplacement de la chambre de chasse du ventricule droit (CCVD) pour le traitement de certaines malformations cardiaques congénitales. La sélection finale est prévue pour juillet 2013. Ces recherches seront menées par un consortium dirigé par l'AP-HP et regroupant des instituts de recherche et des PME réputés. Outre les activités de ce consortium liées à la recherche, à la réglementation et aux essais pré-cliniques, la Société est responsable d'exploitation du programme et gèrera donc la commercialisation des résultats. Ce consortium de recherche va étudier des matériaux biodégradables pour prothèse tissée ou électrofilée en forme de tube,ensemencée ensuite de cellules et/ou de protéines. Le projet en est au stade des essais sur lapins d'échantillons de polymères biodégradables. On devrait pouvoir passer aux essais humains vers la fin 2017. Le parcours réglementaire (dispositif ou produit combiné) constitue actuellement une inconnue et sera fonction des résultats de la phase de recherche. Il serait sans doute bon que le programme fasse l'objet d'une désignation de type « médicament orphelin ».

### ***10.3 Un besoin médical non satisfait : des perspectives commerciales significatives***

Les maladies cardiaques constituent le sous-ensemble le plus important de la classification globale des maladies cardiovasculaires. Les maladies cardiovasculaires comprennent, outre les pathologies cardiaques, des affections liées à un dysfonctionnement du système vasculaire : accidents vasculaires cérébraux, diabète, pathologies vasculaires périphériques ou pathologies des gros vaisseaux telles que les anévrismes. Les maladies cardiovasculaires sont la première cause de mortalité dans le monde. Les chiffres de l'OMS pour 2008 indiquent que près d'un décès sur trois (31,4 %) est le fait d'une pathologie cardiovasculaire, ce qui représente plus de 17 millions de décès chaque année [5]. Les deuxième et troisième causes de mortalité sont les cancers (considérés globalement) et les maladies infectieuses. Chacune de ces dernières causes représente moins de la moitié du taux de mortalité lié aux maladies cardiovasculaires. Par ailleurs, les coûts sociaux et de santé des pathologies cardiaques sont très élevés par rapport aux autres causes de mortalité [36]. Par exemple, 5 % des hospitalisations au Royaume-Uni sont liées à un problème cardiovasculaire [37].

Les maladies cardiaques, qui représentent près de 60 % des maladies cardiovasculaires [5], sont la principale cause de décès dans la population des patients atteints de maladies cardiovasculaires. Les maladies cardiaques se divisent grosso modo en pathologies liées à l'approvisionnement de sang vers le muscle cardiaque (**causes ischémiques**) et en d'autres pathologies non liées à la circulation sanguine vers le muscle cardiaque (**causes non ischémiques**) : hypertension, dysfonctionnements valvulaires et déficiences congénitales et métaboliques. Une maladie cardiaque non traitée peut conduire à l'épuisement du cœur, incapable de pomper suffisamment de sang pour répondre aux besoins métaboliques de l'organisme. On parle alors d'**insuffisance cardiaque (IC)**, qui peut donc être soit d'origine ischémique ou d'origine non ischémique. Selon l'origine géographique, le mode de vie et la prédisposition génétique des patients le rapport entre l'IC d'origine ischémique ou non ischémique varie entre 60/40 et 40/60 [5-7].

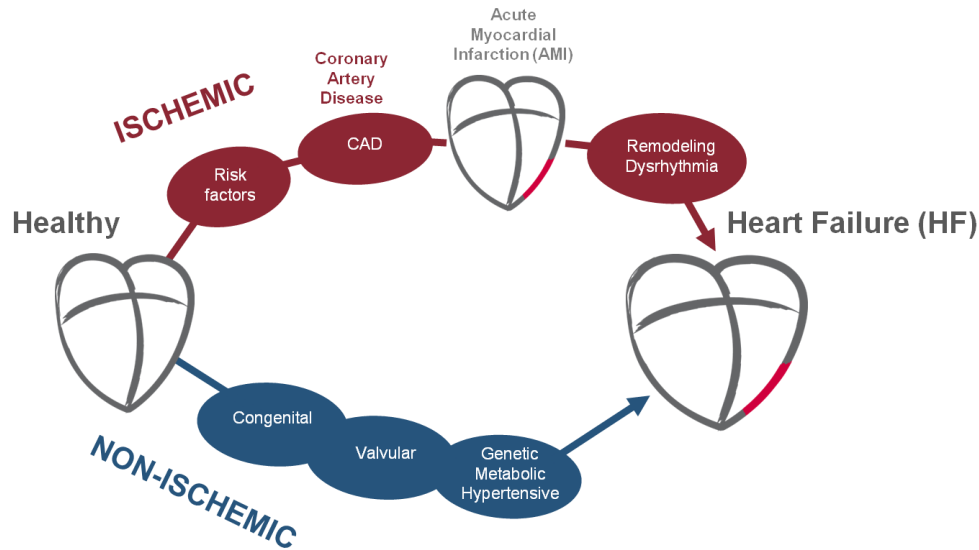


Figure 2: Progression de la maladie cardiaque vers l'IC

### 10.3.1 Insuffisance Cardiaque

L'IC est considérée comme une pathologie très grave. Comme elle constitue l'évolution naturelle de la plupart des maladies cardiaques, elle est très fréquente. La Société estime que, sur une population Mondiale de 5,2 milliards d'individus, 117 millions souffrent actuellement d'IC dans les pays habituellement ciblés par les entreprises pharmaceutiques et de dispositifs médicaux. Ce chiffre repose sur une analyse prudente de données provenant de la « European Society of Cardiology », de l'OMS, d'articles publiés dans des revues scientifiques et de chiffres de recensement indiquant une prévalence de l'IC d'environ 1,5 à 2 % dans la population globale [6, 7, 38]<sup>xi</sup>. Ce chiffre passe à 6-10 % chez les plus de 65 ans [7, 38]. Ainsi, uniquement en Europe, 3,6 millions de cas d'IC sont diagnostiqués chaque année [38]. Une personne à l'âge de 40 ans a une chance sur cinq de développer une IC dans sa vie, et un cas d'IC diagnostiqué sur trois entraîne le décès dans l'année [2, 5, 38].

Les patients souffrant d'IC modérée à grave sont traités à l'aide de thérapies très onéreuses telles que les défibrillateurs implantables, les stimulateurs et défibrillateurs bi-ventriculaires (thérapie de resynchronisation cardiaque - TRC) et les dispositifs d'assistance ventriculaire gauche (AVG). Ces thérapies coûtent de \$25.000 pour une TRC aux États-Unis à €75.000 pour une AVG en Europe (coût des seuls équipements). Le dispositif d'AVG doit être remplacé chaque année, et les équipements TRC tous les cinq ans. À un stade avancé de la maladie, les patients sont admis en soins intensifs une dizaine de fois par an et consomment d'importantes ressources de soins de santé.

Les deux principaux causes de décès chez les patients en IC sont la mort subite cardiaque (ou fibrillation ventriculaire) intervenant subitement alors que le patient vaque à ses activités quotidiennes et l'épuisement de la contraction cardiaque elle-même chez des patients alités.

La classification de l'IC tient compte de la gravité des symptômes ressentis par le patient. La classification la plus couramment utilisée est celle de la New York Heart Association (NYHA). Le stade NYHA I regroupe les patients les moins atteints (symptômes absents à légers), le stade NYHA II regroupe les patients souffrant d'essoufflement lors d'un exercice physique modéré, le stade NYHA III (IC modérée) regroupe les patients souffrant d'essoufflement lors d'un exercice physique léger, et le stade NYHA IV (IC grave) regroupe les patients souffrant d'épuisement même au repos. Le taux de survie dans chacune des classes d'IC est fonction de la sévérité de la maladie. Le taux de survie à un an évolue de

<sup>xi</sup> Données complétées par une analyse interne.

82% pour les patients en classe I-II à 77% pour les patients en classe III alors que les patients en classe IV ont un taux de survie de 41% à un an. Le taux de survie à trois ans est encore plus bas, étant de 52%, 34% et 0% pour les patients en classes I-II, classe III, et classe IV respectivement.

Les chiffres estimatifs de la Société reposent sur les projections 2011 par pays du US Census Bureau [3]. Pour l'IC, la Société prend en compte la prévalence de l'IC, les patients présentant des symptômes modérés à graves et avec dysfonctionnement systolique. Le nombre de patients répondant à ces critères dans les pays où il existe un marché pharmaceutique ou de dispositifs médicaux est estimé à 22,3 millions pour les patients atteints d'IC symptomatique modérée à grave d'origine ischémique avec dysfonctionnement systolique, et à 15,9 millions pour les patients atteints d'IC modérée à grave d'origine non ischémique avec dysfonctionnement systolique. La Société affine encore ces estimations en ne prenant en compte que les patients qui ont accès à des soins de santé onéreux. Cela ramène à 7 millions le nombre de patients souffrant d'IC ischémique, et à 5 millions le nombre de patients souffrant d'IC non ischémique. Pour l'IAM, la Société utilise les données liées à l'incidence, puisque par définition l'indication se limite à des patients ayant subi un événement aigu. Sur la base des projections de l'étude épidémiologique MONICA, la Société estime à 11,8 millions par an les nouveaux cas d'IAM [7, 36]. Cette étude sous-estime la prévalence de l'IAM aux États-Unis et ailleurs par rapport aux chiffres d'autres études, mais la Société a choisi sciemment les données les plus restrictives.

La Société a modélisé des taux d'incidence et de prévalence estimés sur la base des projections du bureau US de recensement pour 2011 de l'accès aux soins de santé par pays et sur base du rapport « Global Competitiveness » 2010-2011 du Forum Mondial Economique, et a ajusté certains de ces chiffres vers le bas pour avoir une vision plus conservatrice.

	Taux d'accès aux soins de santé élevés	USA	Taux d'accès aux soins de santé moyen	Taux d'accès aux soins de santé modéré	Taux d'accès aux soins de santé bas	Total	Indications
Population <sup>xii</sup>	600,3 mio	313 mio	437,8 mio	2.498 mio	1.333 moi	5,2 mrd	
Proportion ayant accès aux soins de santé <sup>xiii</sup>	90%	75%	50%	20%	10%	1,8 mrd	
Prévalence IC <sup>xiv</sup>	14,3 mio	5,8 mio	10,0 mio	57,1 mio	29,8 moi	117 mio	22,3 mio (ischémique) et 15,9 mio (non-ischémique) avec IC modérés à sévère et dysfonction systolique
IC atteignable (Prévalence x accès aux soins de santé)	12,9 mio	4,35 mio	5,0 mio	11,4 mio	3 moi	36,7 mio	7,2 mio (ischémique) et 5,1 mio (non-ischémique) avec IC modérés à sévère et dysfonction systolique
Incidence IAM	1,408 mio	0,9 mio	0,9 mio	5,425 mio	3,235 moi	11,8 mio	
IAM atteignable	1,267 mio	0,68 mio	0,45 mio	1,085 mio	0,323 moi	3,81mio	

On estime que la prévalence de l'IC va doubler d'ici dix ans [36, 38]. L'incidence de l'IC est en croissance pour diverses raisons, certaines étant associées à la progression de l'obésité, à l'évolution des modes de vie ou au diabète, mais aussi parce que les patients atteints d'IC vivent plus longtemps par rapport à un passé récent. Le taux de survie et le nombre de patients vivant avec une insuffisance cardiaque sont en augmentation du fait de l'amélioration des soins et de l'apparition de thérapies vitales telles que les défibrillateurs implantables susceptibles d'éviter une fibrillation ventriculaire mortelle.

Une autre raison de la hausse de l'incidence de l'IC est spécifique à l'IC d'origine ischémique. Dans cette étiologie, la maladie commence par un affaiblissement de l'irrigation du muscle cardiaque lui-même, entraînant une oxygénation insuffisante du cœur. En cas d'anoxie, par exemple lorsqu'un thrombus (caillot) se forme dans une artère coronaire ou qu'une plaque d'athérome se fragmente et bouche une artère coronaire, le muscle dont l'irrigation dépend de cette artère se nécrose. On parle alors d'infarctus du myocarde aigu (IAM). À la lésion initiale succède une inflammation, puis une cicatrice remplace les tissus contractiles sains. Ce tissu cicatriciel est bien entendu non fonctionnel (comme il ne se contracte pas). Le reste du cœur battra plus fort pour compenser la perte fonctionnelle. Peu à peu, le cœur épuise ses propres ressources. Dans un premier temps, il devient incapable de répondre à une augmentation de la demande métabolique, par exemple lors d'un exercice physique intense. La maladie s'aggravant, une activité physique légère dépasse la capacité d'adaptation du cœur. Au stade terminal, le cœur ne pompe plus suffisamment de sang pour répondre aux besoins de l'organisme, même au repos. À ce stade, les fluides s'accumulent dans la circulation distale (œdème) ou dans les poumons, empêchant le patient de vaquer à ses activités quotidiennes et le confinant au lit presque en permanence.

<sup>xii</sup> Projections 2013 du US Census Bureau

<sup>xiii</sup> Proportion ayant accès aux soins de santé issue du World Competitiveness 2010-2011 report du Forum économique mondial, interprété et restreint par la Société

<sup>xiv</sup> Data Monitor Report DMHC 2031

Alors que les patients souffrant d'IAM sont traités plus agressivement grâce à de nouvelles thérapies qui n'étaient pas disponibles précédemment, telles que les agents de dissolution des caillots, les angioplasties et les stents, le taux de survie à la lésion initiale est passé de 16 sur 20 dans les années 1970 à 19 sur 20 en 2010 [5, 6]. Dans les années 1970, pour les patients dont les lésions touchaient plus de 40 g de tissus, la lésion initiale était souvent mortelle. De nos jours, ces patients ont un taux de survie nettement supérieur [5, 39, 40]. Cependant, ces patients qui survivent à l'attaque initiale sont en général rapidement atteints d'IC, et constituent une nouvelle source de patients en vie, mais avec un handicap grave.

Le coût social de l'IC est très élevé. On l'estime à \$32 milliards pour 2012 [36]. Ce chiffre est sans doute très en retrait de la réalité, car tiré de données relatives à l'IC en tant que diagnostic primaire ou cause sous-jacente de la mort [36].

### 10.3.2 Infarctus aigu du myocarde

L'incidence de l'IAM est relativement stable depuis des années dans le monde développé, mais elle est en hausse dans des pays tels que la Chine, l'Inde et le Brésil. Ce phénomène est attribuable à l'évolution des paramètres de santé dans ces pays tels que le tabagisme et l'obésité, ainsi que des pathologies liées comme le diabète. On estime que chaque année, 11,8 millions de personnes sont frappées d'un infarctus aigu du myocarde [7, 36].

### 10.3.3 Cardiomyopathies congénitales

Une étude de l'Organisation mondiale de la santé (OMS) portant sur des données épidémiologiques recueillies entre 1950 et 1994 a conclu que près de 42 % de la mortalité infantile était attribuable à des anomalies cardiaques congénitales. Les anomalies congénitales représentent le gros des anomalies congénitales (8-12/1000 naissances). Selon l'étude européenne EUROCAT1, la prévalence des cardiopathies congénitales en Europe est de 8/1000. Selon EUROCAT, sur 3,3 millions de naissances annuelles dans l'Union européenne, près de 36.000 nouveau-nés sont nés avec une cardiopathie congénitale et 1.250 décès périnataux sont liés à une cardiopathie congénitale. L'impact du diagnostic prénatal sur le nombre de naissances vivantes d'enfants atteints de cardiopathie congénitale est resté stable sur 20 ans [8-12].

Du fait des gros progrès accomplis en matière de gestion médicale et chirurgicale, la survie des enfants atteints d'une cardiopathie congénitale a débouché sur un changement de paradigme au niveau de l'épidémiologie (et donc du traitement) des cardiopathies congénitales, le nombre d'adultes concernés étant désormais supérieur au nombre de nouveau-nés porteurs de cardiopathies congénitales en Amérique du Nord et en Europe occidentale. De 1985 à 2000, la prévalence des cardiopathies congénitales au Québec est passée de 6,88 à 11,89/1000 chez les enfants et de 3,57 à 4,09 chez les adultes [41]. Sur la même période, l'âge moyen des patients souffrant de cardiopathie congénitale a augmenté considérablement, passant de 11 à 17 ans. On estime le nombre total de personnes souffrant de cardiopathie congénitale à 181 000 au Canada et 1 800 000 aux USA. Le tableau ci-dessous présente la prévalence des cardiopathies congénitales dans la population totale (adultes et enfants) de certains pays européens (classées par degré de gravité) [42-44].

	Population	Graves	Modérées	Simplees	Total
Allemagne	82 000 000	34 164	88 184	107 456	230 037
France	64 000,000	26 676	68 856	83 904	179 618
Italie	58 000,000	23 400	81 540	99 360	163 074
Pays-Bas	16 000,000	6 669	17 214	20 976	44 904
Grèce	11 000 000	4 596	12 291	14 977	32 030
Belgique	10 000 000	4 178	11 174	13 616	29 119

Plus d'un tiers de ces anomalies (Tétralogie de Fallot, atrésie pulmonaire, truncus arteriosus, etc.) ainsi que certaines interventions chirurgicales (opération de Ross, etc.) exigent la reconstruction de la chambre de chasse du ventricule droit (CCVD). Les démarches cliniques actuelles pour une telle reconstruction reposent sur l'utilisation de matériaux inertes, non susceptibles de se croître et qui, pour s'adapter à la croissance, exigent des reprises chirurgicales multiples présentant un risque de mortalité (1 à 6 %) et de morbidité (syndrome hémorragique, AVC, artères coronaires endommagées, altérations du rythme cardiaque et infection). Tous les patients actuels ayant subi pendant leur enfance une intervention chirurgicale pour une cardiopathie congénitale liée à la CCVD (implantation d'un tube) auront besoin d'au moins une reprise chirurgicale à l'avenir pour cause de défaillance de l'implant [42-44].

#### **10.4 *L'objectif de Cardio3 BioSciences est de mettre les thérapies régénératives au service de ces besoins médicaux insatisfaits.***

Certaines thérapies régénératives font appel à un type de cellules spécifique nommé cellules souches, qui sont présentes dans beaucoup d'organes humains. Les cellules souches sont nombreuses dans des organes tels que les os (où elles servent à la réparation des fractures) ou le foie, mais on les trouve en quantité beaucoup plus faibles dans des organes tels que le cœur ou le cerveau. La Société estime qu'un grand nombre de patients atteints d'IC (maladie par définition incurable, aujourd'hui, sans régénération) tireraient un bénéfice important d'une thérapie régénérative. De même, la gravité de l'IC ischémique pourrait être nettement réduite si la cicatrice de l'infarctus était réduite grâce à l'injection de C3BS-GQR-1. La lésion de reperfusion (la blessure causée par la restauration de la circulation sanguine, transportant des niveaux toxiques d'oxygène, après l'ouverture de l'artère bloquée) qui en résulte pourrait être réduite grâce à l'utilisation C3BS-GQR-4. De plus, le remplacement des prothèses non résorbables par des matériaux biologiques permettant à la CCVD de se développer au rythme de la croissance du cœur des patients ayant subi une chirurgie correctrice liée à une cardiopathie congénitale pourrait réduire considérablement le poids de la maladie.

Les thérapies régénératives présentent un potentiel très prometteur pour le traitement des organes défaillants. Ces thérapies visent à réparer l'organe en restaurant sa capacité fonctionnelle. De nombreux essais de thérapies régénératives ont été effectués au cours des précédentes décennies. Durant les années 1950 à 1970, des travaux novateurs ont été réalisés en utilisant des cellules extraites de la moelle osseuse par une équipe du Fred Hutchinson Cancer Research Center dirigée par E. Donnall Thomas, travaux qui ont ultérieurement été récompensés par le Prix Nobel de Physiologie et de Médecine. Les travaux de Thomas ont montré que les cellules souches de la moelle osseuse injectées par voie intraveineuse pouvaient reconstituer la moelle osseuse et produire de nouvelles cellules sanguines [45].

Le premier médecin à réussir une greffe de moelle osseuse humaine pour une maladie autre que le cancer est Robert A. Good, en 1968, à l'Université du Minnesota.

Depuis cette première application de la médecine régénérative, plusieurs thérapies autologues ont été homologuées pour la reconstruction de cartilage ou de peau (Carticel® et Epicel® par Sanofi, Dermagraft® et ChondroCelect® par Tigenix), ainsi que pour les greffes d'os et de peau fabriquées dans des laboratoires académiques.

De nos jours, les Sociétés actives dans la thérapie régénérative évoluent dans un domaine en pleine expansion suscitant un intérêt croissant. En 2008, plus de 500 sociétés étaient actives dans le domaine des thérapies cellulaires, alors que le marché des cellules souches devrait atteindre une croissance annuelle de 29,2 % d'ici à 2020. Le marché est actuellement dominé par de petites structures où la composante de recherche-développement est prédominante mais les grandes sociétés pharmaceutiques et de dispositifs médicaux s'intéressent de plus en plus à ce domaine [46].

Des recommandations générales ont été énoncées par les autorités réglementaires, de sorte que le parcours réglementaire est délimité.

Différents modèles industriels se partagent le marché des thérapies cellulaires : autologue, allogénique, protéinique, génie tissulaire, etc.

L'avantage des thérapies autologues est leur faible incidence sur le plan immunitaire ainsi que la durabilité des effets des cellules injectées, le système immunitaire du patient ne les percevant pas comme étrangères. La thérapie autologue est considérée comme plus complexe car elle doit se faire en deux phases : prélèvement et greffe. Par ailleurs, le processus de production est plus lourd, chaque dose du traitement équivalant à un lot de production, avec les difficultés liées à la variabilité d'une personne à une autre et le coût des tests nécessaires à la caractérisation de chaque lot.

Inversement, les solutions allogéniques sont intéressantes dans la mesure où leur mise en œuvre est plus facile, ne nécessitant qu'une seule intervention (la greffe), et se caractérisant par des procédés de fabrication et un contrôle de qualité plus simples, ainsi qu'une meilleure disponibilité du traitement. Seul le procédé allogénique permet le traitement immédiat d'un événement aigu. Les difficultés propres des thérapies allogéniques sont liées aux réactions immunitaires déclenchées par les cellules étrangères après implantation qui peuvent réduire les possibilités de transplantation, mais aussi, ce qui est plus grave, entraîner en quelques semaines, voire en quelques jours, la disparition des cellules injectées.

La Société considère que les thérapies autologues sont les meilleures lorsque la situation exige une régénération, à commencer par l'insuffisance cardiaque, les thérapies allogéniques convenant davantage dans le cas de pathologies dont le traitement est lié à un effet paracrine transitoire.

À la connaissance de la Société, les cinq thérapies cellulaires suivantes ont été agréées pour une exploitation commerciale :

- Provenge®: la première immunothérapie cellulaire autologue à bénéficier d'une autorisation de la FDA pour le traitement des cancers de la prostate métastatiques résistants à la castration et asymptomatiques ou peu symptomatiques. L'autorisation de commercialisation a été délivrée en avril 2010. Le produit est actuellement vendu \$93.000 par traitement. Les résultats d'un essai unique de Phase III ont montré que Provenge a pu prolonger la survie d'une durée médiane de 4,1 mois par rapport au placebo. Provenge est actuellement l'unique produit agréé de la société Dendreon. Les autres produits de Dendreon sont tous en phase de développement préliminaire.
- ChondroCelect®: premier produit de thérapie cellulaire autologue homologué par l'EMA pour le traitement des lésions cartilagineuses du genou. Commercialisé par Tigenix, ce produit a été agréé dans l'EEE en octobre 2009.
- Epicel®: un greffon cutané autologue approuvé par la FDA en 2007 pour le traitement des brûlures graves. Le produit est commercialisé par la société Genzyme (qui fait partie aujourd'hui de Sanofi).
- Dermagraft®: agréé par la FDA en 2001 comme substitut dermique. Il s'agit d'un dérivé de fibroblastes humains allogéniques. Le produit a été mis au point par Advanced Biohealing Inc. rachetée par Shire plc en 2012 pour 750 millions USD un jour avant l'introduction en bourse de la société.
- Carticell®: premier produit de thérapie cellulaire autologue homologué par la FDA, en 1995, ainsi que par les autorités réglementaires de pays européens pour le traitement des lésions cartilagineuses du genou. Le produit est commercialisé par la société Genzyme (qui fait partie aujourd'hui de Sanofi).

## 10.5 *La plate-forme Cardiopoiétique de Cardio3 BioSciences - comment une cellule souche devient une cellule progénitrice cardiaque*

### 10.5.1 Généralités

Les cellules souches adultes (celles présentes chez les individus après le stade fœtal) sont relativement spécifiques de l'organe qui les recèle. En d'autres termes, les cellules souches du foie sont surtout à même de produire des cellules hépatiques, tandis que les cellules souches de la peau sont surtout à même de produire des cellules cutanées. Le cœur (comme le cerveau, le rein ou le pancréas) n'est pas très riche en cellules souches de sorte que contrairement (à des degrés divers) à la plupart des organes, il n'a pas la capacité de s'auto-réparer en cas de lésion importante.

La difficulté est donc d'apporter au cœur des cellules souches capables d'agir comme des cellules souches progénitrices cardiaques, d'où le recours à un réservoir de cellules souches aussi proches que possible du tissu cardiaque en termes de biologie du développement, et pouvant être programmées pour devenir des cellules souches progénitrices cardiaques. On appelle ce processus la Cardiopoïèse .

La création de la société prédécesseur de la Société, « Cardio3 », en décembre 2004, avait pour objectif l'exploitation d'une technologie visant à transformer des cellules souches en cellules progénitrices cardiaques, mise au point par le docteur Ike Lee, de Harvard.

En 2006, après de multiples tentatives de mise au point d'une cardiopoïèse viable par le biais de l'approche du Dr. Ike Lee, Cardio3 a entamé l'étude d'une autre technologie, inventée à la Mayo Clinic par les chercheurs Atta Behfar et Andre Terzic, plus à même de programmer de manière prévisible une cardiopoïèse viable des cellules souches. Cette technologie a alors fait l'objet d'essais sur modèle animal immunodéprimé à base de cellules prélevées sur des patients cardiaques du centre cardiovasculaire d'Alost, essais qui ont démontré la capacité de reprogrammation des cellules ou cardiopoïèse, et l'efficacité de cette cardiopoïèse dans la réparation des cœurs des animaux concernés. Cardio3 a alors été dissoute et Cardio3 BioSciences créée afin d'incorporer la technologie cardiopoïétique de la Mayo Clinic.

### **10.5.2 La plate-forme cardiopoïétique repose sur une recherche fondamentale avancée**

La recherche fondamentale menée à la Mayo Clinic qui a débouché sur la création de la plate-forme de Cardiopoïèse a commencé au début des années 2000 avec pour objectif la découverte des mécanismes par lesquels une cellule embryonnaire pouvait devenir une cellule cardiaque. La deuxième étape consistait à appliquer ces mécanismes à des cellules souches adultes (donc non embryonnaires). Enfin, la troisième étape consistait à utiliser des cellules souches de même type, mais prélevées chez des patients cardiaques, ces cellules n'ayant pas la même capacité de transformation que les cellules de donneurs jeunes et en bonne santé.

Une étude effectuée par la Mayo Clinic entre 2006 et 2008, publiée dans le Journal of the American College of Cardiology (août 2010) et accompagnée par un éditorial élogieux du professeur E. Marban, qui en vantait le caractère éminemment novateur, a confirmé l'hypothèse initiale selon laquelle les cellules ayant subi une reprogrammation cardiaque permettaient une reconstruction cardiaque. Ces recherches académiques ont par ailleurs été récompensées par l'attribution du prestigieux prix Herman K. Gold Young Investigator Award lors de la session scientifique 2010 de l'American College of Cardiology.

La plate-forme de Cardiopoïèse est le produit du savoir-faire acquis dans le cadre de ces recherches.

#### ***Hypothèses préliminaires explorées par divers groupes de recherche - non confirmées par les essais cliniques***

Des thérapies à base de cellules souches pour des applications cardiovasculaires font l'objet d'études précliniques par d'autres groupes de recherche depuis le début des années 1990. D'une manière générale, les résultats des essais sur les animaux avec des cellules souches prélevées dans la moelle osseuse, les tissus adipeux, les muscles ou le sang se sont avérés positifs, débouchant sur les premiers essais humains, à la fin des années 1990. Malheureusement, ces essais cliniques n'ont pas donné les résultats que les essais animaux laissaient espérer parce que les cellules souches utilisées lors des tests précliniques provenaient généralement de donneurs sains ou jeunes (ou d'animaux sains), alors que les cellules souches utilisées dans les essais cliniques provenaient des patients cardiaques eux-mêmes [39, 47].

On en a déduit l'hypothèse que chez l'individu jeune, les cellules souches présentent un certain niveau de plasticité qui leur permet de produire des cellules non identiques à celles de leur organe d'origine. En d'autres termes, les cellules souches du sang ou de la moelle osseuse pouvaient produire des cellules entraînant la formation de nouveaux vaisseaux sanguins, et des cellules provenant de muscles striés pouvaient se différencier en cellules cardiaques. Par contre, ces cellules souches chez le patient cardiaque plus âgé, caractérisé par de nombreux facteurs de co-morbidité tels que le diabète ou



l'hypertension et qui prend de nombreux médicaments, perdent leur capacité de se différencier spontanément en cellules progénitrices cardiaques.

### ***Cellules souches non-réparatrices et réparatrices***

La Société et ses partenaires de recherche ont entrepris une étude scientifique pour tester cette hypothèse au travers d'une meilleure compréhension des mécanismes biologiques sous-jacents. Cette recherche a montré que, dans un modèle de cardiomyopathie ischémique sur rongeurs immunodéficients, des cellules souches provenant de 10 à 20 % des patients cardiaques avaient la capacité inhérente de réparer les cœurs des animaux dans lesquelles elles étaient injectées (réparatrices), les cellules souches des autres 80 à 90 % n'avaient pas cette capacité (non-réparatrices).

Des techniques de caractérisation cellulaires ont permis aux partenaires de recherche de la Société d'établir que les cellules présentant des caractéristiques réparatrices différaient considérablement de celles qui en étaient dépourvues.

En substance, parmi les cellules prélevées chez les patients cardiaques, celles qui ont une capacité réparatrice possèdent des marqueurs latents de différenciation cardiaque et par là un potentiel de « plasticité » ou « multipotence » (cellules réparatrices) absent des cellules qui n'ont pas cette capacité (non-réparatrices).

### ***Découverte de la cardiopoïèse***

En parallèle, la Mayo Clinic a utilisé une méthode spécifique pour décrypter dans l'endoderme de l'embryon les signaux qui déclenchent la formation cardiaque après stimulation au TNF-alpha (facteur onconécrosant- $\alpha$ ). Cette stimulation provoque le développement des tissus cardiaques chez l'embryon par l'activation de signaux endodermiques qui guident la transformation du mésoderme [48, 49].

L'analyse génomique du feuillet endodermique avant et après exposition au TNF- $\alpha$  a donc permis de cartographier les gènes activés dans l'endoderme après stimulation. La carte génomique ainsi établie a été affinée pour déterminer quelles étaient les protéines sécrétées dont l'influence collective guidait la différenciation des cellules souches embryonnaires (CSE) pluripotentes en cellules cardiaques.

Après ces résultats, les profils des récepteurs des CSE ont été comparés à ceux de cellules souches mésenchymateuses humaines (CSMh) en vue d'adapter la cardiopoïèse aux cellules souches adultes. La multipotence des CSMh a été évaluée, démontrant que ces cellules ont la capacité de produire des tissus de tous les feuilletts germinaux *in vivo* [50] et de se différencier en différents types de cellules : cartilage, os, cellules adipeuses ou neuronales *in vitro* [51]. L'hypothèse a donc été émise qu'une exposition à un milieu de culture adapté pourrait permettre la sélection du programme de différenciation cardiaque des CSMh.

Les premières CSMh utilisées provenaient de la moelle osseuse de donneurs en bonne santé. La même démarche a été tentée à l'aide de CSMh tirées de la moelle osseuse de patients cardiaques ayant subi une opération à cœur ouvert. Après une optimisation, les chercheurs de la Société ont démontré, de manière reproductible, leur capacité à obtenir le phénotype cardiopoïétique (précurseurs des cellules cardiaques) à partir des cellules souches des patients.

En résumé, l'exposition de CSMh de patients cardiaques à la cardiopoïèse produit des cellules cardiopoïétiques caractérisées par un potentiel réparateur.

### ***Preuve d'efficacité préclinique***

La phase suivante du programme préclinique visait à confirmer l'hypothèse initiale selon laquelle le phénotype cardiopoïétique des cellules issues de patients cardiaques était associé à la reconstruction et à la régénération cardiaque. La Société et ses partenaires de recherche ont donc procédé à une étude préclinique en 2006-2007 visant à comparer par rapport à un placebo, l'efficacité des cellules Cardiopoïétique préprogrammées avec celle de cellules souches des mêmes patients mais non programmées, dans un modèle préclinique de cardiomyopathie ischémique sur rongeurs immunodéficients. La transplantation de ces cellules Cardiopoïétique a eu un effet bénéfique significatif à long terme pour le cœur lésé, tant d'un point de vue fonctionnel que structurel [13].

### ***Plateforme Cardiopoïétique et modes d'action***

Le mécanisme réparateur mis en évidence par cette étude préclinique fondamentale s'est avéré provenir d'un effet direct sur la cardiogenèse *de novo* et la néovasculogenèse, ainsi que d'un effet paracrine indirect sur les cellules souches cardiaques préexistantes dont l'activation contribue à la régénération des tissus cardiaques lésés et à l'angiogenèse [13].

### **10.5.3 Propriétés de la plate-forme Cardiopoïétique**

La plate-forme cardiopoïétique de Cardio3 BioSciences repose sur une recherche fondamentale validée par diverses publications scientifiques [13, 48, 51-53]. Elle vise à reproduire les processus normaux de développement cardiaque, sans chercher à modifier de manière permanente ou temporaire le génome de la cellule. En voici, dans leurs grandes lignes, les principales propriétés :

#### ***Activer le potentiel réparateur du patient***

Comme il est indiqué dans la section 10.5.2 « La plate-forme cardiopoïétique repose sur une recherche fondamentale avancée », l'étude des capacités réparatrices des cellules souches non modifiées de patients cardiaques dans le cadre d'un modèle animal d'IC a montré que les cellules de 10 à 20 % des patients seulement avaient la capacité de réparer les cœurs d'animaux souffrant d'un infarctus chronique. Tel n'est pas le cas avec la plate-forme Cardiopoïétique qui, dans les essais précliniques et dans la Phase II des essais cliniques de C-Cure, a systématiquement conduit à une reprogrammation effective et homogène (pour tous les patients) des cellules souches de moelle osseuse en cellules cardiopoïétiques, avec en outre, la démonstration du potentiel de reconstruction cardiaque de ces cellules reprogrammées. En outre, chez les patients dont les cellules non modifiées avaient une certaine capacité de réparation (10-20%), les cellules reprogrammées ont présenté une induction Cardiopoïétique plus forte et une capacité de réparation améliorée. En d'autres termes, cela revient à faire passer de 20% à 100 % la population de cellules dotées d'une capacité réparatrice [13, 47, 48, 51].

#### ***Imiter la Nature***

Contrairement aux recherches fondamentales antérieures, l'avantage de la transformation Cardiopoïétique mise au point par la Société, qui repose sur une série de protéines naturelles, a l'avantage de répliquer les processus présents naturellement dans l'embryon en développement pour guider la formation du tissu cardiaque. Ce processus est standardisé, assurant une homogénéité élevée de la culture cellulaire, ce qui n'était pas le cas des tentatives précédentes [13, 47, 48].

Des tentatives de génération de cardiomyocytes ont été réalisées par le passé, mais les risques associés étaient incompatibles avec une utilisation chez l'humain. Il s'agissait par exemple de l'utilisation de la 5-aza, une puissante drogue qui déclenche la cardiogenèse par déméthylation de l'ADN des cellules souches mais qui a le grave inconvénient de favoriser le potentiel oncogène des cellules, ce qui peut se traduire par l'apparition de tumeurs [53, 54].

On a aussi obtenu une différenciation cardiaque par co-culture de cellules embryonnaires souches sur couche nourricière de cardiomyocytes néonataux. Toutefois, l'humanisation est très difficile, car il serait nécessaire d'utiliser des cellules néonatales d'origine animale, avec tous les risques de contamination cellulaire croisée et d'infection que cela comporte [55].

#### ***Unique au monde***

À la connaissance de la Société, la capacité d'engager la reprogrammation des cellules souches adultes dans la lignée cardiaque est une exclusivité de Cardio3 BioSciences car aucune autre entité commerciale ou universitaire n'a encore publié de document présentant une telle technologie susceptible de développement clinique.

#### ***Polyvalence***

La plate-forme Cardiopoïétique est polyvalente : elle pourrait être appliquée aux cellules souches embryonnaires (CSE), à des cellules souches mésenchymateuses (CSM) de diverses origines, aux cellules souches cardiaques (CSC) et aux cellules souches reprogrammées (cellules souches pluripotentes induites - CSPI).

## 10.5.4 Les produits de Cardio3 BioSciences

Cardio3 BioSciences utilise la plate-forme de Cardiopoïèse pour créer différents programmes de recherche et produits candidats visant à répondre aux besoins médicaux non satisfaits associés à l'IC et à l'IAM, ainsi qu'aux cardiomyopathies congénitales. La Société a par ailleurs mis au point « C-Cath<sub>ez</sub> », un cathéter d'injection de conception exclusive destiné à l'administration intramyocardique d'agents thérapeutiques.

Les programmes de recherche et produits candidats suivants sont en phase de développement ou de recherche :

	PRODUCTION	INDICATION	DISCOVERY	DEVELOPMENT	CLINICAL	NEXT
					Ph II	Ph
CELLS	C-Cure	CHF				Complete CHART-1 enrolment end 2014, & Approval CHART-
PROTEIN	C3BS-GQR-	AMI				Target identified, Antibody selection
DRUG/DEVIC COMBINATION	C3BS-PQR-	Congenital Defect				End Pre-Clinical Development 201
DEVIC F	C-Cath	Intramyocardial Inj. Catheter				Available for sale in EEA, Devic Master File submitted to FDA

Figure 3: Présentation du portefeuille de produits de Cardio3 BioSciences.

### 10.5.4.1 Cellules souches autologues de la moelle osseuse – C-Cure

C-Cure est le plus avancé des produits candidats de la Société reposant sur la plate-forme cardiopoïétique. Il consiste en cellules souches, prélevées par aspiration de la moelle osseuse du patient pendant une procédure ambulatoire puis envoyées au site de production de la Société où elles sont cultivées et différenciées avant d'être réinjectées dans le cœur du patient atteint d'IC d'origine ischémique.

#### **Développement préclinique :**

C-Cure est basé sur la première preuve de concept établie lors de la découverte de la plate-forme Cardiopoïétique. Dans un premier temps, des cellules progénitrices cardiaques ont été dérivées des CSM provenant de la moelle osseuse de patients cardiaques. Il s'agissait d'une opération à petite échelle, c'est-à-dire pratiquée sur des volumes réduits de moelle osseuse fournis par le centre cardiovasculaire d'Alost. La Société a ensuite testé les effets de ces cellules Cardiopoïétiques par injection dans un modèle de rongeurs immunodéficients.

Les rongeurs immunodéficients sont des animaux tels que des rats ou des souris, dépourvus d'une partie du système immunitaire fonctionnel, ce qui permet de leur implanter des cellules humaines sans déclencher de réaction de rejet. Le choix de ce modèle permet d'utiliser des cellules cardiopoïétiques humaines (de patients cardiaques) sans courir le risque de rejet après transplantation. L'alternative aurait été d'utiliser des cellules cardiopoïétiques animales et donc d'introduire une autre variable avant de commencer l'application clinique qui est l'extrapolation de la biologie cellulaire entre les animaux et les humains. Dans cette étude, un infarctus a été créé dans un groupe de rongeurs en ligaturant de façon permanente l'artère coronaire gauche. Un mois après, le temps pour l'infarctus de devenir chronique et pour la cicatrice de se structurer, les animaux ont été répartis en trois groupes. Le premier groupe a reçu une injection de placebo (solution saline), le deuxième groupe une injection de cellules non différenciées provenant de patients cardiaques (« CSM naïves ») et le troisième une injection de cellules provenant des mêmes patients cardiaques, mais modifiées pour devenir Cardiopoïétiques (en substance, C-Cure à une dose adaptée à des cœurs de petite taille). [13]

Conclusions de cette étude pré-clinique :

- Le taux de survie à un an des animaux traités à l'aide des cellules cardiopoïétiques était nettement supérieur à celui des animaux ayant reçu les cellules naïves ou la solution saline (78 %, contre 48 et 0 % chez les sujets dont la fraction d'éjection de référence présentait des atteintes significatives (< 45 %)).
- La capacité de pompage (FEVG) des cœurs des rongeurs traités avec les cellules Cardiopoïétiques s'est améliorée en termes relatifs de 28 %  $\pm$  6 % à deux mois, ce qui est bien supérieur aux résultats constatés chez les rongeurs traités avec le placebo (3 %  $\pm$  9 %) ou les CSM non différenciées (-6 %  $\pm$  6 %). Cette amélioration est restée présente à six et à douze mois après la procédure.
- L'examen visuel des cœurs après euthanasie a montré que les tissus cicatriciels créés par l'infarctus chez les animaux traités par cellules Cardiopoïétiques s'étaient considérablement résorbés, alors qu'une cicatrice importante était toujours présente chez les animaux des deux autres groupes.
- L'examen microscopique a montré que les modes de réparation étaient à la fois attribuables aux cellules humaines injectées qui ont reconstitué les tissus cardiaques, ainsi qu'au cœur du rongeur lui-même, dont les mécanismes auto-réparateurs avaient été activés par les cellules Cardiopoïétiques injectées, via la stimulation des cellules souches résidentes.

### ***Développement clinique - Phase II :***

Cette étude préclinique décrite a été suivie d'un essai humain clinique après une période consacrée à la mise au point de méthodes de caractérisation et d'un procédé de production de volumes importants de cellules. Dans le cas de produits biopharmaceutiques complexes tels que C-Cure, la terminologie en usage dans les essais pharmaceutiques n'est pas entièrement adaptée, l'étude type de Phase I avec volontaires sains étant impraticable d'un point de vue éthique dans le cas de procédures invasives. Le premier essai clinique humain pour C-Cure a donc été un essai de Phase II. [15]

### ***Conception de l'essai***

L'essai était initialement conçu comme un essai de Phase II/III dont le stade A (Phase II) faisait appel à 45 patients et le stade B (Phase III) à 195 patients (soit au total 240 patients). Le principal critère d'évaluation de l'essai était la fraction d'éjection ventriculaire gauche (FEVG) à six mois. L'objectif principal de la Phase II de cet essai était d'évaluer la sécurité de la méthode d'injection ainsi que la faisabilité d'une fabrication de C-Cure à grande échelle.

Pour la partie de cet essai qui était de Phase II, 45 patients atteints d'IC d'origine ischémique (NYHA Classes II ou III), FEVG entre 15 et 40%, avec dysfonction systolique), ont été recrutés, et assignés aléatoirement au groupe de contrôle ou au groupe C-Cure. Les deux groupes ont bénéficié des traitements les plus adaptés sur base des recommandations [55] de l'« American College of Cardiology » et celles [1] de la « European Society of Cardiology » (incluant l'implantation d'un défibrillateur implantable si le patients n'en avait pas déjà un). Les patients du groupe C-Cure ont reçu le traitement C-Cure en sus des soins précités.

### ***Critères d'évaluation***

Le principal critère d'évaluation de cet essai clinique de Phase II/III, outre la sécurité et la faisabilité, était la FEVG. La FEVG est le pourcentage de sang pompé hors du cœur à chaque battement. Chez un individu sain, ce pourcentage se situe entre 60 et 70 %.

D'autres critères relatifs à la sécurité, à la faisabilité et à l'efficacité ont également été évalués. Les autres critères comprenaient :

- Sécurité : événements cardiovasculaires, apparition d'arythmies ;
- Faisabilité : réussite clinique aiguë (injection de C-Cure sans décès d'origine cardiaque ni événement indésirable grave), capacité à produire C-Cure ;

- Efficacité fonctionnelle : paramètres échocardiographiques tels que volumes ventriculaires gauches (télédiastolique, télésystolique) ;
- Efficacité clinique : distance de marche en 6-minutes, qualité de vie.

### Résultats

À 6 mois, qui était la durée choisie pour l'évaluation de l'efficacité de la thérapie, le groupe de patients traités avec C-Cure présentait une amélioration relative hautement significative ( $p < 0,0001$ ) de 25 % de la FEVG par rapport à la situation avant traitement, l'amélioration relative constatée pour le groupe de contrôle (patients bénéficiant d'un traitement optimal mais sans C-Cure) n'étant que de 0,7 %. Par ailleurs, d'autres critères de mesure de l'amélioration tels que le volume ventriculaire ou le remodelage cardiaque évoluaient significativement en faveur du groupe C-Cure.

Point important : tous les patients du groupe C-Cure ont bénéficié d'une amélioration de leur FEVG supérieure à celle obtenue par des soins optimaux. L'augmentation absolue est de plus de 3 % pour 76 % des cas et de plus de 5 % pour 57 %.

L'évaluation des critères ci-dessus a été effectuée par un laboratoire central travaillant en aveugle (ne connaissant pas à quel groupe appartient quel patient), de manière à éliminer le biais de partialité de la Société ou des observateurs dans l'analyse des données de l'étude.

En outre, les patients du groupe C-Cure présentaient une aptitude à l'exercice physique bien meilleure, comme l'a montré le test dit de la « distance de marche en six minutes », qui mesure la distance marchée par le patient en six minutes. La distance de marche des membres du groupe C-Cure était supérieure de 77 mètres par rapport au groupe de contrôle ( $p < 0,01$ ).

Le questionnaire validé « Minnesota Living with Heart Failure Quality-of-Life » a servi à évaluer dans quelle mesure la qualité de vie des patients en IC était affectée par leur état. Le résultat du test est une note ; plus la note est élevée, plus la qualité de vie est faible (note maximum : 105). Sur les six mois considérés, la note des patients du groupe C-Cure s'est améliorée de 4,95 points, celle des patients du groupe de contrôle de 0,35 point seulement. En outre, 30% des membres du groupe C-Cure ont présenté une amélioration de 10 points, ce qui n'a été le cas d'aucun patient du groupe de contrôle. Les résultats du questionnaire Minnesota n'étaient pas statistiquement significatifs.

Concernant les aspects sécurité de l'essai, deux patients du groupe de contrôle sont décédés du fait de causes liées à leur IC durant la période de suivi de deux ans, et un patient du groupe C-Cure ayant subi une transplantation cardiaque en raison d'un greffon étant disponible, est mort en soins intensifs en raison d'une infection post-opératoire généralisée. On distingue trois types d'arythmies : tachycardies supra-ventriculaires (TSV), tachycardies ventriculaires (TV) et fibrillation ventriculaire (FV). Le tableau ci-dessous indique le nombre de patients de chaque groupe ayant présenté de nouveaux événements arythmiques (événements apparaissant durant la période de suivi et non présents avant la procédure index) :

	Contrôle (n = 24)	C-Cure (n = 21)
TSV	6 (25%)	6 (28%)
TV	7 (29%)	4 (19%)
FV	1 (4%)	1 (5%)

Après avoir revu les événements indésirables rapportés, le comité externe indépendant qui supervise les aspects de sécurité de l'essai (le « Data Safety and Monitoring Board » - DSMB) a décidé que C-Cure ne suscitait aucune préoccupation particulière en matière de sécurité. Ce comité indépendant composé de trois experts (un spécialiste de pharmacologie clinique, un spécialiste des pathologies cardiaques et un spécialiste en biostatistique) est désigné par la Société, mais ne prend pas part à l'essai. Le DSMB se réunit régulièrement et étudie à huis clos (sans représentant de la Société) tous les événements indésirables signalés par les hôpitaux participants aux essais.

Concernant la faisabilité, l'industrialisation et la production de grandes quantités de cellules pour cette première expérimentation humaine ont été difficiles. La Société a pu produire C-Cure pour 21 des 30 patients concernés, soit un taux de réussite de 70 %. Si la Société considère ce chiffre comme

acceptable pour un essai de Phase II, elle vise un taux de réussite d'au moins 80 % pour la fabrication dans le cadre du programme de Phase III.

Le taux de réussite clinique était de 95 % (20/21 patients). Aucun décès n'a été enregistré et une seule réaction indésirable grave (migraine avec aura (taches dans la vue)) a été constatée le lendemain de l'intervention chez un patient.

Compte tenu de ces résultats positifs, la Société a demandé les autorisations nationales nécessaires pour procéder à des essais cliniques de Phase III au deuxième semestre 2012 après avoir reçu la certification BPF pour le site de Mont-Saint-Guibert. Cette certification comprenait l'agrément des améliorations apportées aux caractéristiques du produit : critères de libération améliorés (sensibilité et spécificité accrues - il s'agit des critères servant à la caractérisation du produit fini) et nouveau processus de cryoconservation (congélation du produit fini qui en prolonge la durée de vie utile).

Les procédés de fabrication sont toutefois en amélioration constante, et la Société étudie des moyens de simplifier la logistique et la fabrication, et d'optimiser les dosages. Elle a validé les améliorations suivantes du processus de fabrication de C-Cure :

- Conversion du mode de stockage réfrigéré du produit en mode de stockage par congélation (cryoconservation). La durée de vie utile du produit a été considérablement allongée, de trois jours pour le produit réfrigéré à deux mois pour le produit cryoconservé. D'autres tests de stabilité actuellement en cours devraient permettre de prolonger au-delà de six mois la durée de vie utile.
- Optimisation des méthodes de test des critères de libération des cellules, pour garantir que les cellules « souhaitées » ne seront pas rejetées pour de mauvaises raisons (« faux négatifs »). La Société a achevé la révision des méthodes d'essai pour tous les critères de libération (pureté, homogénéité, identité) du produit. Elle a par ailleurs élaboré une série de méthodes d'analyse de l'activité à valider au cours de CHART-1 et CHART-2.
- Amélioration du procédé de fabrication pour garantir un nombre de cellules constant. La Société a mis au point des tests prédictifs intervenant en début de processus de fabrication et permettant de rejeter avec une grande précision la moelle osseuse de qualité insuffisante pour donner le nombre requis de cellules.

Ces étapes d'optimisation du procédé ont pour objectif d'améliorer le taux de succès de fabrication de 70% obtenu dans la Phase II à au moins 80% pour les essais de Phase III.

#### ***Développement clinique - Phase III :***

Compte tenu de l'avis obtenu durant les réunions IND d'octobre 2009 et juin 2012 avec la FDA ainsi que de l'avis scientifique de l'EMA d'avril 2008 et de juin 2011, la Société a décidé de découpler les deux étapes de l'essai clinique de Phase II/III tel qu'initialement envisagée et de poursuivre le développement clinique dans le cadre d'un programme complet de Phase III composé de deux essais comprenant soit un critère d'évaluation principal clinique ou un critère combiné clinique/fonctionnel (montrant l'amélioration de l'état clinique ou de l'amélioration de la combinaison clinique et fonctionnelle du patient)

Le programme de Phase III CHART-1 a démarré mi 2013 en Europe avec le recrutement du premier patient CHART-1 en Belgique. Lors de l'essai de Phase II, la Société a utilisé le cathéter d'injection Myostar® (Biologics Delivery Systems, une société du groupe J&J). Pour parvenir à un taux de rétention supérieur des cellules injectées dans le cœur, la Société a mis au point son propre cathéter d'injection, qu'elle a baptisé C-Cath<sub>ez</sub> (10.5.7 « C-Cathez, un système d'administration intramyocardique de conception exclusive »). C-Cath<sub>ez</sub> a obtenu le marquage CE en avril 2012 et a été inclus dans l'essai clinique CHART-1 en Europe.

CHART-1 est un essai prospectif contrôlé randomisé en double aveugle (patient et évaluateur) auquel participent 240 patients au stade NYHA classe III et IV. Il applique un plan de randomisation 1:1 et le principal critère d'évaluation est un critère hiérarchique composite tel que décrit par la méthode statistique de Finkelstein-Schoenfeld. Les éléments de ce critère composite sont les suivants (par ordre hiérarchique) : mortalité, morbidité, test des 6 minutes de marche, qualité de vie, volume

télésystolique ventriculaire gauche et fraction d'éjection ventriculaire gauche. Chaque patient du groupe de traitement sera comparé aux membres du groupe de contrôle (et vice-versa), et un score sera calculée à des fins de comparaison des deux groupes. Compte tenu du temps pris par le recrutement des patients devant prendre part à des essais similaires, la Société prévoit pour CHART-1 une période de recrutement totale d'environ 18 mois (du premier au dernier patient traité).

La Société prend en compte les avis de la FDA et de l'EMA concernant son programme clinique et les exigences réglementaires à satisfaire pour obtenir l'autorisation de commercialisation sur la base de données médicales factuelles (evidence-based medicine), ainsi que l'expérience d'autres essais de Phase III autorisés par la FDA dans ce domaine. L'acceptation des données cliniques de Phase III par les autorités réglementaires sera fonction de l'importance des différences constatées entre les bras de l'étude, ainsi que d'une analyse risques/bénéfices. La FDA a indiqué qu'elle serait susceptible de faire preuve d'une certaine souplesse en matière d'examen et d'acceptation d'un dossier de demande de mise sur la marché si les résultats d'un essai indépendant étaient « cohérents, cliniquement significatifs et hautement convaincants d'un point de vue statistique ».

En janvier 2014, la Société a reçu de la FDA l'agrément pour son second essai clinique CHART-2. Cet essai, qui débutera au cours du 4eme trimestre 2014, se déroulera aux USA et en Europe. Pour la Société, l'autorisation de l'essai CHART-2 par la FDA était indispensable pour faciliter l'examen de la demande Biologics Licence Application (BLA) aux États-Unis après sortie des résultats de CHART-1 et CHART-2. CHART-2 ne pourra être lancé qu'avec le feu vert de la FDA.

#### ***Développements futurs de C-Cure :***

La Société entend par ailleurs tester C-Cure dans le cadre d'injections successives au lieu d'une injection unique, pour déterminer si l'effet positif d'une seule injection pourrait être renforcé en y ajoutant deux ou trois injections à trois ou six mois d'intervalle. Par ailleurs, C-Cure pourrait, en partenariat avec le Karolinska Institut (Suède) et la Mayo Clinic (États-Unis), faire l'objet d'essais sur des patients porteurs de dispositifs d'assistance ventriculaire gauche (DAVG) actuellement en attente de transplantation ou en IC terminale. Ces essais de Phase II de petite envergure sont susceptibles de fournir une information considérable et d'ouvrir des marchés supplémentaires à C-Cure. Les deux démarches pourraient être lancées alors que l'utilisation de C-Cure pour des patients faisant l'objet d'un pontage coronarien ou présentant certaines cardiomyopathies non ischémiques nécessiterait certains essais pré-cliniques supplémentaires.

#### ***Débouchés commerciaux :***

Les débouchés commerciaux potentiels de C-Cure ont été évalués par la Société en prenant en compte les pays dotés de centres d'excellence, l'accès aux soins de santé pour la population générale dans ces pays, la prévalence de l'IC ischémique, et enfin en se limitant aux patients présentant des symptômes modérés à graves avec dysfonction systolique. La Société estime que la population globale correspondant à ces critères est d'environ 7,2 millions de patients [6, 7, 36-38]. Le prix de vente de la thérapie, si elle reçoit les agréments nécessaires, sera déterminé sur la base des données de coût/efficacité collectées durant les essais de Phase III, prenant en compte la réduction de l'utilisation globale de ressources que devrait permettre l'amélioration de l'état des patients que laisse entrevoir la Phase II. La Société estime qu'un niveau de prix situé entre les niveaux actuels des TRC (\$25.000) et AVG (€75.000) se justifierait si la Phase III met en évidence des bénéfices cliniques suffisants.

#### ***Fabrication :***

La Société destine son site de fabrication situé à Mont-Saint-Guibert, en Belgique à la fabrication des ses produits pharmaceutiques, jusqu'à leur lancement commercial. La Société a obtenu en mars 2012 un certificat de bonnes pratiques de fabrication (BPF) pour la production des lots des essais cliniques de Phase III à mener sur son site de Mont-Saint-Guibert (dont la capacité de production correspond à 250 patients par an). La Société envisage dans le futur d'exploiter deux sites de production commerciale (un aux États-Unis pour lequel la Société devra obtenir l'accord de la Région Wallonne, et un en Belgique). Cette solution devrait renforcer la souplesse d'exploitation et réduire les coûts logistiques, tout en assurant la redondance nécessaire en cas de problème sur un site ou en cas de catastrophe naturelle ou environnementale. Par ailleurs, la technologie de Cardiopoïèse ayant été mise

au point par la Mayo Clinic en partie grâce à un financement du « National Institute for Health » (NIH), la Société est tenue par contrat (dérivant d'une obligation légale de la Mayo Clinic) de fabriquer aux États-Unis les produits qui y sont commercialisés. Par ailleurs, dans le cadre des conventions passées avec la Région Wallonne, (voir section 10.8 « Aides et subventions ») la Société doit avoir une activité de fabrication en Région Wallonne/Europe.

Chaque site se composera de modules, chacun distinct des autres, de manière à en permettre la maintenance périodique. Le concept de modules identiques devrait simplifier leur processus de certification, tout en permettant d'affecter à volonté le personnel aux différents modules sans qu'il soit besoin de nouvelle formation ou qualification. Enfin, la solution modulaire devrait permettre à la Société de réduire ses investissements et de répondre à la demande du marché sans mises de fonds initiales importantes. Il est actuellement prévu de faire construire ces installations de fabrication par des sociétés tierces qui les loueront à la Société de manière à réduire les mises de fonds initiales.

La Société travaille continuellement à l'optimisation des processus de fabrication afin de réduire le coût du produit. L'utilisation de systèmes fermés permettant la fabrication de C-Cure dans des flasques isolées, contrairement aux flasques actuelles, ouvertes à l'air de l'environnement de production, devrait permettre de réduire les investissements et les coûts d'exploitation en limitant les besoins en salles blanches de catégorie B (qui doivent satisfaire aux normes environnementales pharmaceutiques les plus strictes). Le recours aux bioréacteurs pourrait également déboucher sur une réduction des investissements en réduisant l'empreinte totale du site de fabrication et les besoins de main-d'œuvre pour la culture des cellules par rapport au procédé utilisé dans la Phase II. L'intégration de ce bioréacteur (un système est actuellement en cours de validation et un autre en cours de mise au point définitive) devrait permettre de réduire considérablement le coût de la commercialisation de C-Cure. Les bioréacteurs en cours d'essai présentant les mêmes surfaces planes destinées à la culture des cellules que les neuf cuves actuelles, les exigences en matière de tests de biocomparabilité devraient être limitées.

#### **Commercialisation :**

La stratégie actuelle de la Société est de fabriquer et commercialiser C-Cure sur la base d'un modèle commercial axé sur les centres d'excellence et les réseaux référant. Ces réseaux sont déjà en place actuellement, les centres d'excellence correspondant en grande partie aux centres d'excellence actuels pour l'angioplastie. La Société pense que C-Cure serait adopté tout d'abord par des centres de référence à grand volume d'intervention, et ensuite progressivement par une plus grande partie du marché. La Société viserait dès lors uniquement des centres d'angioplastie équipés d'au moins deux salles de cathétérisme, tant en Europe qu'aux États-Unis. La Société estime que 50% des centres équipés d'une salle de cathétérisme et que 100% des centres équipés d'au minimum trois salles de cathétérisme seraient en mesure de délivrer des thérapies telles que C-Cure, et que dans chacun de ces centres chaque salle pourrait traiter un ou deux patients chaque mois à moyen ou long terme. La Société considère donc comme réaliste, une stratégie commerciale reposant sur le concept de centres de référence et l'établissement de réseaux référant.

	Centres de cath.	Salles de cath.	Centres équipés d'une salle	Centre équipés de 2 salles	Centres équipés de plus de 3 salles
États-Unis <sup>xv</sup>	2.020	4.090	768	707	545 (moyenne 5)
Europe de l'ouest <sup>xvi</sup>	1.500	2.813	525	750	225 (moyenne 3,5)
Nombre moyen de procédures/centre/an EU			209	418	1,045
Nombre moyen de			409	818	1,431

<sup>xv</sup> Recensement 2009, JP Morgan Interventional Cardiology Research

<sup>xvi</sup> Données de recherche internes



Dans l'EEE, la Société entend constituer un réseau commercial constitué de responsables commerciaux en charge des centres procédant aux interventions et, avec l'aide de responsables d'établissement de réseaux de référant, aider ces centres à établir leurs centres référant. La Société prévoit d'engager également des techniciens de terrain qui aideraient les sites lors de la phase d'apprentissage, pour garantir une adoption sans heurt de la thérapie et éviter les problèmes liés à l'inexpérience. Une stratégie de commercialisation par pays sera élaborée et devrait être lancée dès que les documents et procédures de prise en charge des coûts seront au point dans les divers pays, après agrément.

Aux États-Unis, l'adoption des nouvelles thérapies est généralement plus rapide qu'en Europe. Comme dans le cas de la stratégie EEE, la Société envisage de disposer de son propre réseau de vente aux États-Unis, de manière à être présente dans les grands centres de référence, mais en s'en remettant à un partenaire local pour ce qui est des réseaux référant. Une fois obtenue l'autorisation de commercialisation de C-Cure aux États-Unis, la démarche suivie pourrait reposer sur des partenariats. Toute commercialisation en Asie reposerait aussi sur une stratégie de collaboration avec des partenaires locaux bien établis et réputés.

Les cardiologues, et tout particulièrement les cardiologues interventionnels (ceux qui utilisent les cathéters pour traiter les événements aigus) ont tendance à adopter rapidement les produits et technologies innovants, d'une part parce que le taux d'innovation est très élevé dans le secteur, mais également parce que les patients se trouvent dans des situations souvent désespérées.

Du fait de l'expérience de la direction générale et de certains membres du conseil d'administration, la Société a conscience des difficultés que peuvent poser le remboursement et l'adoption de nouveaux produits complexes et chers dans le domaine de la cardiologie. La direction de la Société a participé directement au processus d'homologation, de remboursement et d'adoption, en Europe et aux États-Unis, de thérapies novatrices telles que les stents à élution médicamenteuse, les défibrillateurs cardiaques implantables, les stimulateurs et défibrillateurs bi-ventriculaires, et les dispositifs d'assistance ventriculaire gauche. C'est pourquoi, la Société entend recueillir des données complètes lors du programme de Phase III, de manière à pouvoir étayer les faits et arguments susceptibles de faciliter le remboursement et l'adoption de la nouvelle thérapie. Étant spécialisée dans un domaine thérapeutique vital, la Société estime que si le programme de Phase III montre les avantages suggérés par la Phase II, le remboursement et l'adoption de la nouvelle thérapie seront considérablement facilités par rapport à d'autres thérapies pour lesquelles des approches alternatives sont déjà disponibles ou qui visent principalement à l'amélioration de qualité de vie.

#### **10.5.5 Produit candidat protéinique pour le traitement des lésions de reperfusion post-ischémique : C3BS-GQR-4**

Le pronostic clinique de l'infarctus aigu du myocarde (IAM) dû à une ischémie cardiaque s'est beaucoup amélioré grâce aux traitements interventionnels actuels qui réduisent la taille de l'infarctus et la mortalité en rétablissant la circulation sanguine par thrombolyse ou angioplastie coronarienne percutanée [18-20]. Toutefois, la reperfusion cardiaque d'un myocarde ischémique suite à un infarctus ou à une greffe de pontage artériel induit une série complexe d'effets nocifs entraînant la mort cellulaire, à laquelle peut être attribuable une grande partie du volume de l'infarctus, un phénomène appelé lésion de reperfusion post-ischémique (LRpl) [21-23]. La taille de l'infarctus étant un facteur déterminant de risque d'insuffisance cardiaque, le traitement ou la prévention de la LRpl devrait réduire la morbidité et la mortalité et le besoin d'autres thérapies régénératives [24-26]. Les interventions post-IAM visant à rétablir l'irrigation d'un myocarde ischémique - angioplastie, thrombolyse ou pontage coronarien - sont très fréquentes. Le traitement ou la prévention des LRpl constitue donc un objectif clinique crucial au potentiel commercial considérable.

Les effets destructeurs des LRpl sont principalement le fait de dérivés réactifs de l'oxygène (DRO) [27-29] qui déclenchent une réaction inflammatoire complexe dans laquelle l'activation des leucocytes joue un rôle central [22, 30, 31]. Plusieurs études indiquent que CD80 (B7-1) et CD86 (B7-2), qui appartiennent à la voie de co-stimulation B7-CD28-CTLA-4 et sont indispensables à l'activation et à la

prolifération des lymphocytes T, subissent une régulation positive après une LRpl innée à domination immunitaire favorisée par les lymphocytes T CD4 dans le foie [32], et les reins [33]. Les signaux de co-stimulation semblent jouer un rôle dans l'apparition des LRpl, comme le suggèrent de récentes données cliniques liées à l'administration de cyclosporine A lors de la reperfusion de victimes d'un IAM subissant une intervention coronarienne percutanée [34, 35]. On considère donc le blocage de la voie de co-stimulation comme un objectif raisonnable dans le cadre de la mise au point d'un traitement des LRpl.

La Société a lancé les recherches préliminaires en créant des modèles *in vitro*, par exemple réaction lymphocytaire mixte (RLM), pour la recherche de réactifs bloquant les voies de co-stimulation, tels que les anticorps monoclonaux CTLA4lg et B7-1/B7-2, à des fins d'évaluation *in vivo* dans le cadre d'un modèle animal de lésion de reperfusion post-ischémique.

Début 2014, la Société a décidé d'arrêter le développement d'un autre programme protéinique destiné au traitement de l'IAM, C3BS-GQR-1. Malgré des premiers résultats animaux très encourageants, ce programme a été interrompu compte tenu des coûts de développement précliniques prohibitifs.

### 10.5.6 Remplacement de la chambre de chasse du ventricule droit (CCVD ) par la prothèse biodégradable C3BS-PQR-1

Ce projet envisage une solution innovante à au moins trois titres :

1. utilisation d'un matériau entièrement résorbable qui devrait déboucher à terme sur la reconstruction complète de la CCVD par un tissu autologue vivant et capable de se développer ;
2. mise au point d'une prothèse composite dont deux composants (tube et valve) seront réalisés dans des polymères aux propriétés mécaniques spécifiques (la valve étant plus flexible que le tube) et présentant des taux de résorbabilité assurant une recolonisation de l'implant optimale et maîtrisée dans le temps, et ;
3. en parallèle, évaluation de deux possibilités d'exploitation des mécanismes endogènes de réparation via la mobilisation de cellules hôtes : (a) ensemencement de la prothèse à l'aide de CSM autologues tenant lieu de capteurs ou (b) greffe de séquences peptidiques biomimétiques jouant le même rôle.

#### **État de développement :**

Notre projet repose sur les résultats préliminaires suivants déjà obtenus :

- Preuve de concept à l'aide d'un échantillon de polymère biorésorbable ensemencé de CSM ;
- Fabrication de prototypes de tubes avec et sans soupape en PLLA (type de biopolymère résorbable) ;
- Création d'une banque de CSM issues de cordons ombilicaux d'ovins et mise au point d'un bioréacteur de maturation *in vitro*, et ;
- sélection des polymères : essais d'ensemencement et évaluation *in vitro/in vivo* d'échantillons de polymères bio-absorbables dans un modèle de remplacement partiel de la veine cave inférieure chez le rat.

L'ensemble des données recueillies grâce à ces différentes études constitue la base du développement du présent projet.

#### **Étapes suivantes :**

- Traitement de trois polymères (PDO, PHA et PEUU) par électrofilage pour produire un tube 3-D bio-absorbable à valve dont les propriétés mécaniques et la bio-compatibilité soient adaptées à une implantation *in vivo*
- Évaluation *in vitro* et *in vivo* des propriétés mécaniques et du potentiel régénérateur de chaque polymère électrofilé dans un petit modèle animal (rat)

- Détermination des méthodes de bio-fonctionnalisation du polymère à l'aide de deux protéines différentes (RGD et SDF1) et évaluation dans un petit modèle animal (rat) de la bio-compatibilité et du potentiel de régénération *in situ* des polymères fonctionnalisés
- Comparaison des propriétés mécaniques et du potentiel de régénération des tubes en polymère bio-absorbable après pré-ensemencement de CSM ou bio-fonctionnalisation par RGD ou SDF1 dans un petit modèle animal (rat) ainsi que dans un nombre limité de grands modèles animaux de croissance (agneau) pour définir la meilleure méthode de fonctionnalisation et la valider en position anatomique (artère pulmonaire) en conditions hémodynamiques compatibles avec la circulation dans l'artère pulmonaire
- création *in vitro* d'une valve à feuillet triple à l'aide d'un ou de plusieurs polymères (PDO, PHA et/ou PEUU) par électrofilage, avec compétence hémodynamique (dès implantation) et potentiel de biorésorption à long terme sans détérioration structurelle
- Remplacement de la CCVD native par une telle structure tubulaire à feuillet triple bio-absorbable, bio-fonctionnalisée à l'aide de CSM ou de RGD/SDF1 (protéine spécifique visant à attirer les cellules souches de passage) dans un grand modèle animal de croissance (agneau)
- Recréation d'une CCVD autologue vivante avec valve et compétence valvulaire sur le moyen et le long terme

Le paramètre d'évaluation global du projet est la validation pré-clinique de ce bio-matériau innovant en vue d'un essai clinique pilote.

#### ***Débouchés commerciaux :***

Une étude de l'Organisation mondiale de la santé (OMS) portant sur des données épidémiologiques recueillies entre 1950 et 1994 a conclu que près de 42 % de la mortalité infantile était attribuable à des anomalies cardiaques congénitales. Les anomalies congénitales représentent le gros des anomalies congénitales (8-12/1000 naissances). Selon l'étude européenne EUROCAT1, la prévalence des cardiopathies congénitales en Europe est de 8/1000. Selon EUROCAT, sur 3,3 millions de naissances annuelles dans l'Union européenne, près de 36.000 nouveau-nés sont nés avec une cardiopathie congénitale et 1.250 décès périnataux sont liés à une cardiopathie congénitale. L'impact du diagnostic prénatal sur le nombre de naissances vivantes d'enfants atteints de cardiopathie congénitale est resté stable sur plus de 20 ans [8-12].

Plus d'un tiers de ces anomalies (tétrade de Fallot, atrésie pulmonaire, truncus arteriosus, etc.) ainsi que certaines interventions chirurgicales (opération de Ross, etc.) exigent la reconstruction de la chambre de chasse du ventricule droit (CCVD). Les démarches cliniques actuelles pour une telle reconstruction reposent sur l'utilisation de matériaux inertes, non susceptibles de se développer et qui exigent des reprises chirurgicales multiples présentant un risque de mortalité (1 à 6 %) et de morbidité (syndrome hémorragique, AVC, artères coronaires endommagées, altérations du rythme cardiaque et infection). Tous les patients actuels ayant subi pendant leur enfance une intervention chirurgicale pour une cardiopathie congénitale liée à la CCVD (implantation d'un tube) auront besoin d'au moins une reprise chirurgicale à l'avenir pour cause de défaillance de l'implant [42-44].

#### **10.5.7 C-Cath<sub>ez</sub>, un système d'administration intramyocardique de conception exclusive**

Cardio3 BioSciences a mis au point C-Cath<sub>ez</sub>, un cathéter percutané propriétaire, unique, à extrémité distale orientable et équipée d'une aiguille d'injection. C-Cath<sub>ez</sub> est destiné à l'injection de solutions liquides ou de suspensions d'agents thérapeutiques dans l'endocarde du ventricule gauche.

La Société estime qu'il existe une corrélation entre l'efficacité des thérapies cellulaires et le système utilisé pour leur administration. Le système d'administration idéal optimiserait le traitement en maximisant la rétention cellulaire sur le site d'injection. Une rétention cellulaire accrue permettrait de réduire les doses administrées, et donc les coûts et délais de production, tout en améliorant l'efficacité du traitement pour le patient et en minimisant les risques liés à l'intervention.

La Société estime que C-Cath<sub>ez</sub> est un cathéter d'administration à la pointe du progrès, conçu en prenant en compte la structure et les propriétés du myocarde en vue d'optimiser la rétention des produits biothérapeutiques au site d'injection.

C-Cath<sub>ez</sub> se compose de trois éléments : une poignée, un système d'injection et un cathéter caractérisé par une extrémité distale orientable. La Société entend commercialiser elle-même ce produit (de la manière décrite dans les pages qui suivent) ou en partenariat. Le système d'injection à aiguille repose sur une conception brevetée de l'aiguille visant à améliorer la rétention des produits injectés. La poignée est également brevetée et C-Cath<sub>ez</sub> peut être guidé par fluoroscopie classique jusqu'au site d'injection.

Le développement futur envisage l'intégration d'un composant d'imagerie au design actuel de C-Cath<sub>ez</sub> qui pourrait déboucher sur la commercialisation d'un système d'administration à part entière destiné aux clients qui exigent ou préfèrent une capacité de visualisation. L'interfaçage de C-Cath<sub>ez</sub> à des systèmes d'imagerie permettrait de visualiser la navigation du cathéter durant l'intervention et la localisation des zones nécrosées pour une administration optimale des cellules ou d'autres substances biothérapeutiques à un endroit choisi. La Société étudie actuellement les technologies proposées par les leaders de l'imagerie pour en déterminer le degré de faisabilité.

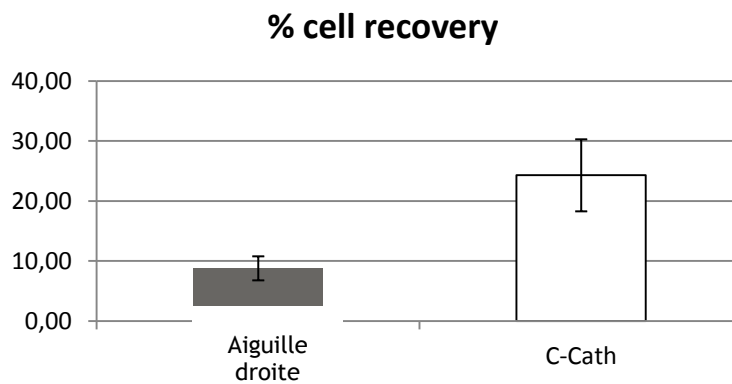
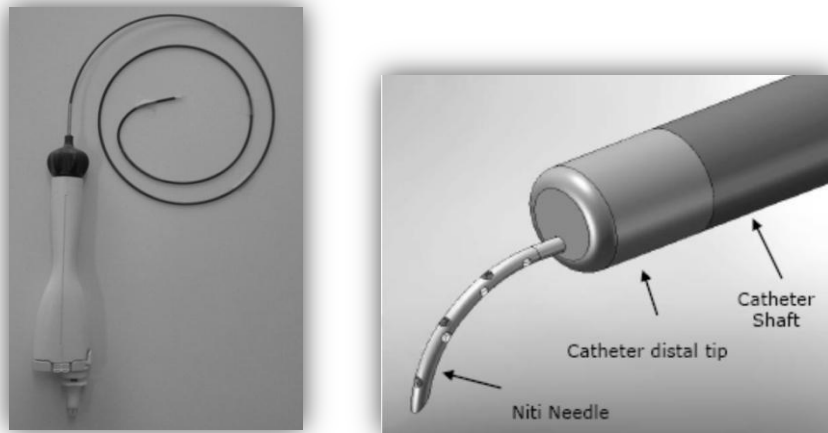
Comme les cathéters existants, C-Cath<sub>ez</sub> est introduit dans le corps du patient par le biais d'une incision pratiquée dans une artère fémorale, et guidé par fluoroscopie jusqu'au ventricule gauche, après avoir traversé la valve aortique. À l'intérieur du ventricule, l'aiguille d'injection est déployée et les injections voulues sont effectuées. Après injection, l'aiguille est rétractée et le cathéter est retiré du corps du patient. Dans son entièreté, l'intervention prend moins de deux heures. Du fait du caractère peu invasif de l'intervention, le patient devrait pouvoir quitter l'hôpital dès le jour suivant la procédure. Ce cathéter est biocompatible et conçu pour accroître la confiance et l'expérience de son utilisateur. C-Cath<sub>ez</sub> présente les avantages suivants :

- Un risque réduit de perforation myocardique ;
- Une stabilité de l'aiguille dans le myocarde battant ;
- Une meilleure dynamique des fluides se traduisant par une diffusion plus importante dans les tissus et donc une rétention supérieure.

#### ***État de développement :***

Plusieurs études précliniques ont été réalisées avec C-Cath<sub>ez</sub> au cours desquelles plusieurs versions du dispositif ont été testées. L'une de ces études précliniques, qui comprenait l'injection de microsphères fluorescentes dans le cadre d'un modèle porcin *ex-vivo* à cœur battant, a démontré que la conception de l'aiguille influence effectivement la rétention du produit injecté. Une autre étude préclinique a montré une amélioration de la rétention de cellules souches embryonnaires de souris marquées à la GFP dans un modèle porcin avec des injections épicardiques. Enfin, l'étude de validation comprenait l'injection de CSM.

Une comparaison point par point entre un cathéter d'injection de référence et le cathéter C-Cath<sub>ez</sub>, a démontré que la rétention d'un produit injecté (proportion de cellules au point d'injection après une heure d'injection) à l'aide de ce dernier était 2,7 fois supérieure à celle obtenue avec le cathéter de référence (voir graphique ci-dessous) :



**Figure 4 : Comparaison des rétentions du produit injecté**

Cardio3 BioSciences s'est alliée à plusieurs partenaires pour achever le développement de C-Cath<sub>ez</sub>. L'un de ces partenaires est Creganna Contract Design Services (CDDS), filiale de la société Creganna Corp. (Galway, Irlande) qui, avec ses plus de 500 employés, est l'un des grands acteurs mondiaux du paramédical, et plus particulièrement des cathéters et des aiguilles. CDDS apporte son assistance dans le cadre des activités de développement produits, d'ingénierie et de fabrication. Toute la propriété intellectuelle créée durant ce projet est la propriété exclusive de Cardio3 BioSciences. Le cathéter C-Cath<sub>ez</sub> s'est vu accorder un marquage CE en avril 2012 par NSAI, organisme notifié irlandais. Sa commercialisation dans l'EEE est désormais possible. Un dossier réglementaire source a été déposé auprès de la FDA en vue d'obtenir une autorisation d'utilisation du cathéter, par la Société comme par des tiers, en combinaison avec leurs produits dans le cadre d'études cliniques. Contrairement à ce qui se fait en Europe, la FDA considère qu'un cathéter tel que C-Cath<sub>ez</sub> ne saurait être agréé indépendamment du produit qu'il doit injecter. En conséquence, Cardio3 BioSciences a déposé auprès de la FDA un Dossier de référence à des fins de validation de son contenu par cette dernière. Toute société désireuse de tester l'injection d'un produit à l'aide de C-Cath<sub>ez</sub> doit faire référence à ce Dossier de référence et fournir en tant qu'information complémentaire les données de compatibilité de leur produit avec C-Cath<sub>ez</sub>.

### Étapes suivantes :

Les données de sécurité tirées d'un sous-ensemble de patients CHART-1 seront présentées à la FDA en vue d'obtenir l'autorisation de lancer CHART-2 aux USA avec C-Cath<sub>ez</sub>.

Si l'autorisation de la FDA de commencer CHART-2 avec C-Cath<sub>ez</sub> tarde à venir, la Société a la possibilité d'effectuer l'essai à l'aide du cathéter Myostar.

Plusieurs fabricants ont manifesté un intérêt pour l'acquisition des droits de C-Cath<sub>ez</sub>. La Société examine chacune des offres qui lui sont faites et pourra décider d'engager un partenariat si les conditions proposées lui conviennent.

### Débouchés commerciaux :

La présentation des données C-Cath<sub>ez</sub> lors de congrès scientifiques (Trans-Catheter Therapeutics - TCT - 2010 ; CRF Stem Cell Meeting en janvier 2013) a suscité un intérêt certain de la part de leaders d'opinion actifs dans ce domaine. Plusieurs médecins et sociétés participant à des programmes de régénération cardiaque par thérapie cellulaire ou génique ont exprimé leur souhait de tester C-Cath<sub>ez</sub> pour l'administration de leurs produits. L'objectif de la Société est de permettre au plus grand nombre de leaders d'opinion d'utiliser le cathéter sur des animaux, puis d'en assurer la promotion. Les débouchés pour un tel produit restent actuellement limités, mais il suffira de l'agrément d'une seule thérapie cellulaire de régénération cardiaque pour ouvrir le marché à des produits tels que C-Cath<sub>ez</sub>. À titre indicatif, le prix catalogue du cathéter Myostar® (Biological Delivery Systems) en Europe est de USD 4.350 (usage unique), la composante d'imagerie coûtant quant à elle USD 3.650 (usage unique). En outre, l'usage du cathéter Myostar nécessite l'acquisition d'un matériel d'imagerie spécifique représentant un investissement de USD 200.000.

## 10.5.8 Développement des procédés

La Société est en permanence à l'affût de possibilités d'optimisation des procédés. Les principales pistes de développement sont les suivantes :

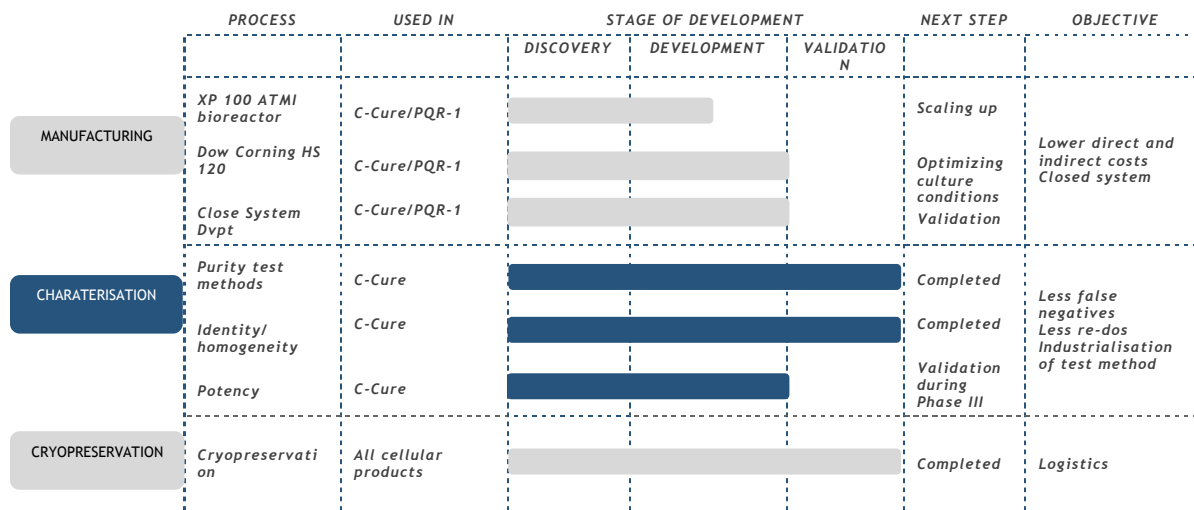


Figure 5 : Développement des procédés

### Optimisation des procédés de fabrication

La Société travaille à l'optimisation des processus de fabrication afin de réduire le coût du produit. L'utilisation de systèmes fermés permettant la fabrication de C-Cure dans des flasques évitant tout contact du produit avec l'extérieur (contrairement aux flasques actuelles, ouvertes sur les salles de traitement et donc susceptibles de contamination aérienne) devrait permettre de réduire les investissements (exigences de filtration des locaux moins strictes) et les coûts d'exploitation (moins de

contrôles microbiens) actuels. Le besoin de salles blanches de cat. B (répondant aux normes les plus strictes en matière d'environnement pharmaceutique) sera donc moindre, réduisant d'autant les investissements. Le recours aux bioréacteurs pourrait par ailleurs réduire les besoins de main-d'œuvre liés à la culture des cellules par rapport au processus de la Phase II étant donné que la manipulation des cellules dans un bioréacteur requiert moins d'interventions manuelles.

Ces développements pourraient à terme être appliqués à tous les programmes de recherche et produit candidats cellulaires de la Société (C-Cure, C3BS-PQR-1).

### ***Test d'activité biologique***

Le mécanisme actif de régénération cardiaque de C-Cure est le fait d'une combinaison d'effets directs et indirects (paracrines). Parmi les effets directs figure la capacité de C-Cure de se transformer en cellules cardiaques après injection : cardiomyocytes (muscle) et cellules endothéliales (vaisseaux sanguins). Parmi les effets indirects (paracrines), C-Cure accroît la production et l'accumulation localisée des cellules souches endogènes et favorise la croissance des cellules dans le myocarde. L'effet paracrine stimule par ailleurs l'angiogenèse (formation de nouveaux vaisseaux sanguins à partir des cellules souches en circulation du patient).

- ***Mode d'action direct***

Le mode d'action direct supposé implique que C-Cure se différencie en cellules musculaires et vasculaires cardiaques fonctionnelles après injection intramyocardique. Toutefois, contrairement aux cellules souches embryonnaires humaines et pluripotentes induites, les cellules souches adultes ne se différencient pas efficacement en cellules cardiaques. Une méthode d'analyse non biologique a été mise au point à titre substitutif sur la base de l'expression nucléaire du facteur de transcription MEF2C (facteur de stimulation des myocytes 2C) pour identifier et caractériser la différenciation d'une cellule souche naïve en cellule cardiaque. Le facteur MEF2C joue un rôle crucial dans la formation du tissu cardiaque et constitue donc un bon témoin de la transformation des cellules en cardiomyocytes.

Une méthode, utilisée lors de l'essai clinique de Phase II, améliorée depuis et enfin validée à l'aide d'un anticorps monoclonal breveté ciblant le facteur MEF2C, a été mise au point pour détecter l'expression nucléaire (présence dans le noyau de la cellule) de MEF2C dans C-Cure. Elle constitue l'un des critères de libération de l'essai clinique de Phase III.

- ***Mode d'action indirect***

La Société a choisi une analyse pro-angiogénique (capacité de favoriser la croissance de nouveaux vaisseaux sanguins) *in vitro* pour documenter l'activité pro-angiogénique de C-Cure et déterminer l'activité angiogénique sur différents substrats de différents lots C-Cure produits dans des conditions différentes, à différents stades de la production et de l'utilisation clinique de C-Cure, p. ex. après décongélation et injection.

L'analyse angiogénique est faite chez Essen BioSciences (Royaume-Uni).

L'analyse pro-angiogénique *in vitro* mise au point pour C-Cure a mis en lumière différents niveaux d'activité pro-angiogénique dans les substrats sur lesquels a été cultivé C-Cure, et s'est avérée suffisamment sensible pour distinguer l'activité pro-angiogénique des différents lots de C-Cure.

### ***Étapes suivantes :***

La quantification de l'expression nucléaire du facteur de transcription MEF2C à l'aide d'une méthode ELISA (autre méthode d'essai plus aisément quantifiable) est en cours d'évaluation. La caractérisation et la quantification de l'induction de l'expression MEF2C doivent donc être considérées non seulement comme un test d'identité (les cellules sont-elles les bonnes?), mais aussi comme une solution substitutive d'analyse de l'activité (le produit a-t-il l'efficacité voulue?). Cette solution va en outre réduire considérablement le coût du contrôle de qualité par rapport à la méthode actuelle (immunofluorescence).

### ***Cryoconservation***

Dans l'essai clinique C-Cure de Phase II, les cellules étaient conditionnées en fin de fabrication, puis stockées et expédiées à une température maintenue entre 2 et 8 degrés Celsius jusqu'à 15 minutes avant injection. On obtenait ainsi un produit cellulaire de bonne qualité mais avec une durée de vie utile de 72 heures, ce qui d'un point de vue logistique était faisable, mais complexe.

La Société a mis au point une solution de cryoconservation qui permet un stockage de longue durée du produit fini. Le stockage d'un produit cellulaire à très basse température (inférieure à -150 °C) interrompt toute activité biologique. Cela permet de fixer la date de l'implantation cellulaire en fonction des impératifs de toutes les parties concernées, y compris le patient et l'équipe hospitalière.

#### ***Étapes suivantes :***

Une durée de conservation de deux mois a été validée. Des essais de stabilité visant à valider une durée de vie utile de six et 12 mois sont actuellement en cours.

### ***Autres applications possibles***

La Société et ses collaborateurs de recherche ont acquis des connaissances méthodologiques significatives dans le domaine de la biologie cellulaire, de la génomique et de la protéomique, ainsi que de la mise en œuvre clinique des découvertes résultant de recherche fondamentale menée en laboratoire.

La Société est d'avis que ces connaissances pourraient être utilisées progressivement au-delà du champ des applications cardiaques, par exemple dans le domaine de la régénération vasculaire dans le cadre de pathologies cérébrales ou vasculaires périphériques et au-delà, dans d'autres domaines tels que la neurologie, la diabétologie, et autres pathologie caractérisées par la destruction d'organe(s). Si la Société a choisi de se concentrer sur les applications cardiaques, les thérapies cellulaires régénératives utilisant des cellules préprogrammées n'en sont qu'à leurs balbutiements et les compétences acquises grâce à l'utilisation de la plate-forme Cardiopoiétique pourraient à terme être appliquées à d'autres organes.

La Société exploite et va continuer à exploiter cette plate-forme pour créer de nouveaux produits candidats thérapeutiques et diagnostiques. Ces produits peuvent être répartis en produits cellulaires (produits candidat à base de cellules vivantes) et non cellulaires (produits candidat exempts de cellules vivantes). Par ailleurs, la Société est convaincue qu'il est possible de mettre au point des test diagnostiques sur la base de cette technologie, ce qui permettrait d'identifier les patients exposés à un plus grand risque d'invalidité permanente suite à un infarctus du myocarde, et donc de mieux comprendre les besoins spécifiques de ces patients. Dans le même domaine, la Société envisage de mettre au point une méthode d'analyse de l'activité des cellules souches cardiaques qui pourrait permettre de prédire les effets de divers agents thérapeutiques sur la régénération cardiaque.

## **10.6 Concurrence**

Le secteur d'activité de Cardio3 BioSciences est en évolution technologique constante et rapide. Cardio3 BioSciences est confrontée à la concurrence de sociétés pharmaceutiques, biopharmaceutiques et de dispositifs médicaux, ainsi que d'établissements universitaires et scientifiques. Certains de ces concurrents s'attachent à mettre au point des médicaments et thérapies visant précisément les pathologies et indications ciblées par la Société.

À la date de ce Prospectus, Cardio3 BioSciences estime avoir de bonnes chances de réussite par rapport à d'autres entités suivant des démarches différentes. Ainsi, en matière de régénération cardiaque, Cardio3 BioSciences est l'unique société à avoir axé ses programmes de recherche et produits candidats sur la différenciation en lignée cardiaque. La Société est convaincue que ces cellules peuvent améliorer l'intégration tissulaire, la transplantation myocardique et l'effet paracrine (indirect) plus permanent sur les tissus hôtes, comme l'indiquent ses travaux précliniques ayant comparé CSM non différenciées et cellules Cardiopoiétiques. La Société considère par ailleurs que son programme C-Cure de traitement de l'IC ischémique est plus avancé que les programmes concurrents. Il s'agit en effet de l'unique programme de médecine régénératrice ayant atteint les essais de Phase III.



Cardio3 BioSciences développe une gamme de programmes de recherche et de produits candidats pour le traitement curatif et non plus palliatif des pathologies cardiaques. La Société ne pense pas que ces programmes de recherche et ces produits candidats entreront directement en concurrence avec les thérapies existantes, qui sont strictement palliatives, c'est-à-dire destinées uniquement à soulager les symptômes des patients.

La Société a identifié plusieurs sociétés actives dans le domaine des produits de thérapie cellulaire de pointe à la date du présent Prospectus. À la connaissance de la Société, ces sociétés utilisent des cellules souches non différenciées de différents types et origines pour le traitement de l'IC ou de l'IAM. Des CSM extraites de la moelle osseuse sont utilisées dans de nombreux essais cliniques, soit en populations mélangées (Aastrom), soit en sous-populations de CSM (Aldagen Athersys, Mesoblast).

Une autre société (Celladon) est active dans la thérapie génique axée sur la régulation positive de SERCA2a (un enzyme clé dont les patients en IC sont carencés).

Les tissus adipeux sont une source substitutive de CSM, solution choisie par Cytori. Les CSM sont tirées de tissus adipeux traités par un équipement placé au lit du patient. En d'autres termes, Cytori propose un équipement plutôt qu'une thérapie proprement dite.

Les tableaux suivants donnent une vue d'ensemble des sociétés actives dans le domaine des médicaments de thérapie innovante destinés au traitement de l'IC.

Société thérapie génique	Produit	Technologie	Catégorie	Indication	Étape clinique	Statut	Résultats
Celladon	Mydicar	SERCA2a	Thérapie génique	IC	Phase IIb	Inscription	Ph IIa stabilisation IC

Sociétés thérapie cellulaire	Produit	Technologie	Type de cellule	Indication	Étape clinique	Données cliniques (1)	Partenaire
BioHeart	MyoCell	Autologue	Myoblaste	IC	Phase III Stoppée	S/O	-
Aastrom	Ixmyelocel-T	Autologue	CSM	DCM	Phase IIb Inscription	Aucun changement dans la fonction cardiaque	-
Aldagen	ALD-201	Autologue	CSM	IC	Phase II Stoppée	S/O	-
Mesoblast	Revascor	Allogénique	CSM	IC	Phase II Complétée	MACE ?	Teva

Sources : sites internet des sociétés et clinicaltrials.gov

## 10.7 Collaborations

### 10.7.1 Collaborations industrielles

La Société a conclu des accords de collaboration industrielle avec Creganna, pour le développement de C-Cath<sub>ez</sub> (voir section 10.5.7 « C-Cathez, un système d'administration intramyocardique de conception exclusive »). Creganna Contract Design Services (CDDS) est une filiale de la société Creganna Corp. (Galway, Irlande) qui, avec ses plus de 500 employés, est l'un des grands acteurs mondiaux du

paramédical, et plus particulièrement des cathéters et des aiguilles. CDDS apporte son assistance dans le cadre des activités de développement produits, d'ingénierie et de fabrication.

### 10.7.2 Collaborations avec des établissements universitaires et cliniques

La Société entretient d'étroits rapports de collaboration avec la Mayo Clinic et le centre cardiovasculaire d'Alost.

#### *Relation avec la Mayo Clinic*

##### *Généralités*

Depuis 2007, Cardio3 BioSciences collabore étroitement sur le plan académique, de la recherche et d'accord de licence avec la Mayo Foundation for Medical Education and Research (la « Mayo Clinic »). Aux USA, la Mayo Clinic est classée troisième hôpital, derrière le Massachusetts General Hospital et John Hopkins, respectivement numéro un et numéro deux. La Mayo Clinic est classée deuxième en cardiologie et chirurgie cardiaque, derrière la Cleveland Clinic<sup>xvii</sup>.

La plate-forme Cardiopoiétique repose sur une technologie découverte dans le laboratoire de pharmacologie moléculaire et de thérapie expérimentale (« Molecular Pharmacology and Experimental Therapeutics »), dirigé par le professeur Terzic. En 2007, la Mayo Clinic a vendu sous licence la technologie Cardiopoiétique à la Société. Cette licence a été considérablement étendue en 2010. En outre, la Société finance des programmes de recherche menés dans ce domaine à la Mayo Clinic sous la direction du professeur Terzic. Certains résultats de ces recherches sont automatiquement intégrés à la licence accordée à la Société, d'autres entrants dans le cadre du droit de première négociation pour licence exclusive de la Société (voir « La Licence Mayo »).

##### *La Licence Mayo*

La relation actuelle de la Société avec la Mayo Clinic repose principalement sur un contrat de licence technologique daté du 4 juin 2007, modifié le 3 juillet 2008 (le « Premier Amendement ») qui est entré en vigueur le 1<sup>er</sup> juillet 2008 et le 18 octobre 2010 (le « Deuxième Amendement ») (collectivement, la « Licence Mayo »), grâce auquel la Société s'est assuré, sans établir de lien de dépendance, la majorité de son portefeuille de propriété intellectuelle et qui soutient la relation de recherche à long terme avec la Mayo Clinic.

La Licence Mayo confère à la Société une licence mondiale exclusive sur les inventions suivantes : « Cocktail cardiogénique pour la production de cellules cardiaques » et « Traitement de l'insuffisance cardiaque cardiomyopathique non ischémique à base de cellules souches » (y compris les brevets qui s'y rapportent, soit individuellement, un « brevet sous licence ») (individuellement, une « Invention sous licence ») ainsi qu'une licence non exclusive sur le savoir-faire en rapport avec les Inventions sous licence, y compris le droit pour la Société (sous certaines conditions) d'accorder des sous-licences. À la connaissance de la Mayo Clinic, les Inventions sous Licence englobent toutes ses inventions et droits de propriété intellectuelle concernant la Cardiopoièse programmée à la date du Deuxième Amendement. La concession accordée à la Société concerne la « régénération ou protection cardiovasculaire » (la « Concession »), ce qui lui permet d'exploiter les Inventions sous licence à des fins de régénération cardiovasculaire, par exemple dans le cadre de programmes autologues, allogènes et non cellulaires (protéïques), par exemple pour le traitement de l'IC et de l'IAM. La licence autorise la Mayo Clinic à exploiter les Inventions sous licence et le Savoir-faire sous licence dans le cadre de ses propres programmes, pour autant que lesdits programmes soient à usage interne uniquement (de recherche ou clinique, mais non commercial) et qu'ils ne prévoient la cession d'aucun droit à aucune tierce partie.

En contrepartie, la Société versera à la Mayo Clinic un droit de 2 % (sur les ventes commerciales nettes faites par elle-même ou tout sous-licencié) pour tous les produits qui, en l'absence de la Licence Mayo, constitueraient une contrefaçon de Brevet sous licence (individuellement, un « Produit sous licence »),

---

<sup>xvii</sup> US News - meilleurs hôpitaux 2012-2013 : <http://health.usnews.com/best-hospitals/rankings/cardiology-and-heart-surgery>

pour une période (chaque Produit sous licence étant considéré individuellement) commençant à la date de la première vente commerciale dudit Produit sous licence et se terminant dans le premier des cas de figure suivant à se produire : (i) 15 ans après la première vente commerciale ; (ii) à la date à laquelle ledit Produit sous licence cesse d'être couvert par un Brevet sous licence dans ses territoires de commercialisation ; (iii) la fin de la licence Mayo. Les frais d'achat exigibles dès l'entrée en vigueur du contrat de licence initial et de son Deuxième amendement, €9.500.000 et \$3.193.125 (€ 2.344.438) respectivement, ont été intégrés au capital de la Société le 31 août 2007 et à l'occasion de la campagne de financement de série C, soit le 29 octobre 2010, respectivement. En outre, la Société a versé \$337.000 (€231.392) à la Mayo Clinic dans le cadre d'un achat de matériel qui doit de préférence servir aux recherches financées par la Société.

Pour les années 2012-2014, dans le cadre de l'ensemble des dispositions, en vertu du Deuxième Amendement, la Société s'est engagée pour un budget de recherche dirigée de \$500.000 par an (qui doit l'aider à progresser vers la commercialisation et/ou à poursuivre le développement de produits candidats existants ou nouveaux). Tous les résultats de ces recherches tomberont automatiquement sous le coup de la licence Mayo. Par ailleurs, La Société financera des activités de recherche à la Mayo Clinic dans le domaine de la Concession à hauteur de \$1.000.000 par an pendant quatre ans à partir de 2015 ou d'une date ultérieure, soit dès qu'elle aura concrétisé sa première vente commerciale d'un Produit sous licence et qu'elle aura bénéficié d'une trésorerie d'exploitation positive pour l'exercice précédent. La Société disposera d'un droit exclusif de priorité dans la négociation de l'acquisition d'une licence exclusive sur les inventions résultant directement des travaux réalisés grâce à ces budgets. Si la Société exerce son droit de négocier mais n'aboutit pas à un accord dans un certain délai, Mayo Clinic ne pourra conclure de convention de licence avec un tiers dans les neuf mois qui suivent.

Outre les résultats des recherches financées par elle, la Société dispose (sous réserve de toutes obligations préexistantes) jusqu'au 18 octobre 2015 d'un droit de première négociation lui permettant de s'assurer une licence exclusive de la Mayo Clinic sur toute technologie de Cardiopoièse développée par le professeur André Terzic ou développée ou co-développée par le docteur Atta Behfar, principal chercheur responsable de découverte de la technologie Cardiopoiétique. Si la Société exerce son droit de négocier mais n'aboutit pas à un accord dans un certain délai, Mayo Clinic ne pourra conclure de convention de licence avec un tiers dans les neuf mois qui suivent.

La Société s'est engagée, par obligation de diligence, à tout mettre en œuvre, compte tenu de toutes circonstances, pour mener avec diligence un programme exhaustif de développement (et à terme, de commercialisation) d'au moins un produit reposant sur une Invention sous licence, et de fabriquer dans une large mesure aux États-Unis les produits destinés à la vente aux États-Unis. La Société estime avoir jusqu'ici respecté ses obligations de diligence et confirme que la Mayo Clinic ne lui a fait part d'aucune préoccupation à ce titre.

La Licence Mayo a une durée de 10 ans ou davantage si la Mayo Clinic conserve des droits dans les Inventions sous licence.

Les motifs de résiliation anticipée par la Mayo Clinic, énoncés dans la Licence Mayo, se limitent aux clauses suivantes :

- Si la Société manque à une obligation de paiement dû et exigible, ou si elle présente un compte rendu entaché d'inexactitude (et si elle ne remédie pas à ce défaut de paiement ou de compte rendu dans les 120 jours à dater de la réception d'une notification écrite de la Mayo Clinic, ou ne présente pas un compte rendu corrigé dans les 120 jours à dater de la réception d'une notification écrite de la Mayo Clinic), ou encore si elle présente un compte rendu volontairement entaché d'inexactitude, la Mayo Clinic peut résilier la Licence Mayo (a) produit par produit (si la violation concerne un produit donné en cours de développement ou de commercialisation) ou (b) Invention sous licence par Invention sous licence (si la violation concerne une Invention sous licence spécifique, mais non pas un produit en cours de développement ou de commercialisation) ;
- La Mayo Clinic peut résilier la Licence Mayo en cas de faillite de la Société (ou de circonstances indiquant son insolvabilité) ;

- La Mayo Clinic peut notifier la Société de son intention de résilier le Contrat de licence si la Société enfreint les obligations de diligence précitées à tout moment après janvier 2011 ; la Mayo Clinic et la Société s'efforcent au préalable et de bonne foi de résoudre le litige ; si ce dernier perdure, la Mayo Clinic et la Société conviennent de se soumettre à un arbitrage exécutoire sur la violation présumée des obligations de diligence et le droit de la Mayo Clinic de résilier le Contrat de licence ; en cas d'arbitrage, toute résiliation du Contrat de licence ne prend effet que sur décision définitive de l'instance arbitrale (et à la date de ladite décision, qu'une période de recours contractuel soit ou non en cours).

La résiliation de la Licence Mayo met fin aux droits des sous-licenciés. Une résiliation partielle ou totale de la Licence Mayo nuirait considérablement à la capacité de la Société de dégager des revenus.

#### *Autres relations avec la Mayo Clinic*

Outre la relation qui résulte de la Licence Mayo, la Société a conclu plusieurs contrats de transfert de matériel avec la Mayo concernant la livraison de lysat plaquettaire, un produit entrant dans le procédé de production de C-Cure et de tous les produits cellulaires. Le lysat plaquettaire peut aussi être fourni par d'autres sources. Enfin, des contrats de recherche spécifiques définiront individuellement les budgets, délivrables et calendriers des recherches financées par la Société décrites précédemment. En vertu de telles conventions, toutes les inventions conçues sur la base de lysat plaquettaire fourni par Mayo Clinic seront la propriété exclusive de la Mayo Clinic.

#### *Relation avec le centre cardiovasculaire d'Alost*

Le service de cardiologie du centre cardiovasculaire de l'hôpital Onze-Lieve-Vrouw d'Alost apporte un soutien scientifique et clinique à la Société dans les domaines suivants : méthodologie clinique, conception des protocoles, évaluation et interprétation des données, et publications scientifiques. Un contrat passé entre la Société et le centre cardiovasculaire d'Alost fixe la rémunération associée à cette collaboration. La rémunération est fonction des travaux effectués, est facturée à un tarif horaire convenu de €200. Ces tarifs horaires et journaliers sont de l'ordre de ceux pratiqués par le centre cardiovasculaire d'Alost dans ses rapports avec d'autres sociétés comme de ceux pratiqués par la Société dans ses rapports avec ses conseillers scientifiques ou cliniques.

### **10.8 Aides et subventions**

Depuis sa création, la Société a bénéficié d'un soutien financier non dilutif de la part de la Région Wallonne (la « Région ») à hauteur de €20.721.388. Ce financement a pris la forme d'avances récupérables (« AR ») d'un montant de €18.732.642, dont €16.951.287 avaient effectivement été versés à la Société au 30 juin 2014, et de subventions d'un montant de €1.982.479, dont €1.687.433 avaient effectivement été versés à la Société au 30 juin 2014. La Société entend déposer d'autres dossiers de demandes d'AR et de subventions pour financer ses programmes de développement et de recherche.

#### **10.8.1 Avances récupérables (« AR »)**

Les AR sont destinées au financement de programmes de développement spécifiques. Toutes les conventions portant sur des AR se décomposent en trois phases : la « phase de recherche », la « phase décisionnelle » et la « phase d'exploitation ». Durant la phase de recherche, la Société reçoit des fonds de la part de la Région sur la base d'état de dépenses. Au terme de la phase de recherche, la Société doit décider dans les six mois si elle va ou non exploiter les résultats du programme de recherche (phase décisionnelle). La phase d'exploitation a une durée de 10 ans. Si la Société décide d'exploiter des résultats d'une AR, l'AR en question devient remboursable. Les remboursements des AR à la Région se composent de deux éléments, soit un remboursement lié au CA (pourcentage du chiffre d'affaires) et un remboursement indépendant du CA (un forfait annuel indépendant du CA de la Société).

Cardio3 BioSciences détient tous droits de propriété intellectuelle issus des programmes de recherche. À certaines exceptions près, la Société ne peut concéder à des tiers, sous licence ou d'aucune autre façon, le droit d'exploiter les résultats, sans l'aval préalable de la Région. Un accord préalable similaire

de la Région est nécessaire en cas de cession par la Société d'un droit de propriété intellectuelle issu des programmes de recherche, ainsi qu'en cas de cession ou de concession sous licence d'un prototype ou d'une installation. L'obtention d'un tel accord de la Région pourrait donner lieu à une révision des termes financiers applicables.

Si la Société décide de ne pas exploiter de résultats relevant d'une AR (ou d'en cesser l'exploitation), ladite AR ne devient pas remboursable (ou cesse de l'être à partir du début de l'année civile faisant suite à cette décision), et les droits liés à ces résultats doivent être cédés à la Région. Dans ce cas, Cardio3 BioSciences peut également concéder (ou faire concéder) à la Région une licence exclusive sur le ou les brevets sous-jacents. Par ailleurs, si Cardio3 BioSciences devait décider de renoncer à ses droits sur les brevets pouvant être issus de la recherche, ces droits devraient être cédés à la Région.

Les résultats de la recherche obtenus grâce à de nombreuses AR pourraient reposer sur des brevets de la Mayo Clinic. Dès lors, la cession d'une PI nouvellement produite lors de la phase de recherche d'une AR ou d'une licence à la Région du ou des brevets sous-jacents pourrait créer un conflit entre les droits de la Mayo Clinic et ceux de la Région. Concernant les AR 5160 et 5731, la Région, Mayo Clinic, la Société et Cardio3 SA ont conclu une « convention quadripartite » le 23 mai 2008 qui règle ce conflit éventuel. En vertu de cette convention quadripartite, Mayo Clinic s'est engagé à accorder à la Région une licence si un conflit entre les droits de la Mayo Clinic et ceux de la Région devait se faire jour.

Les AR contiennent également des dispositions interdisant la Société de mener des recherches pour toute personne qui entrerait dans le cadre d'un programme de recherche ou de l'une de ces AR. La plupart des AR indiquent que cette interdiction s'applique pendant la phase de recherche et la phase décisionnelle, mais certaines d'entre elles vont au-delà de ces phases.

Certaines AR sont régies par la réglementation wallonne en vigueur (les « Nouveaux contrats ») et d'autres sont régies par une ancienne réglementation wallonne (les « Anciens contrats »). Les Anciens contrats et Nouveaux contrats diffèrent par certains aspects.

Les caractéristiques spécifiques des Anciens contrats (contrats 5160, 5731, 5914, 5915 et 5951) sont les suivantes:

- Le financement par la Région couvre 70 % du coût budgété pour le projet ;
- Certaines activités doivent être effectuées au sein de la Région ;
- En cas de concession sous licence ou de vente à un tiers, Cardio3 BioSciences devra payer en principe à la Région 10 % du prix perçu (hors TVA) ;
- Les remboursements indépendants du CA, les remboursements liés au CA et les sommes dues en cas de vente, sous licence ou non, à une tierce partie sont globalement limités (intérêts non compris) à 100 % des sommes versées par la Région ;
- Les remboursements dépendants du chiffre d'affaires payables durant une année donnée peuvent être compensés par les remboursements indépendants du chiffre d'affaires déjà payés durant l'année en question ;

Les caractéristiques spécifiques des Nouveaux contrats (tous les autres contrats) sont les suivantes :

- Le financement par la Région couvre 60 % du coût budgété pour le projet ;
- Certaines activités doivent être effectuées dans l'Union européenne ;
- Le total des remboursements forfaitaires indépendants du chiffre d'affaires représente 30 % du principal ;
- Les remboursements liés au CA correspondent de 50 % à 200 % (intérêts cumulés compris) du principal de l'AR, selon les résultats du projet par rapport aux résultats envisagés à l'époque de l'attribution de l'AR (inférieurs ou supérieurs aux prévisions) ;
- Les intérêts (au taux Euribor à 1 an (à partir du premier jour du mois où est prise la décision d'octroyer l'AR + 100 points de base) s'accumulent à partir du 1<sup>er</sup> jour de la phase d'exploitation ;
- Le total des remboursements indépendants du chiffre d'affaires et des remboursements dépendants du chiffre d'affaires (intérêts cumulés compris) est plafonné à 200 % du principal payé par la Région ;

- En cas de faillite, les résultats de recherches menées par la Société dans le cadre des Nouveaux contrats reviennent automatiquement à la Région.

La Société a passé les contrats AR suivants avec la Région :

Numéro de contrat	Description	Date de l'AR	Montant en €
5160	Programme préclinique initial C-Cure	Décembre 2005	2.920.000 <sup>xviii</sup>
5731	Programme clinique C-Cure de Phase II (partie 1)	Décembre 2007	3.400.000
5914	Développement de la culture cellulaire en bioréacteur (partie 1)	Novembre 2008	700.000
5915	Mise au point d'un système d'administration de conception exclusive	Novembre 2008	910.000
5951	Programme de recherche Mayo	Novembre 2008	1.470.000
6003	Essais précliniques supplémentaires demandés par l'EMA	Novembre 2009	1.729.200
6230	Programme clinique C-Cure de Phase II (partie 2)	Décembre 2009	1.083.442
6363	Essais précliniques sur CSM adipeuses	Novembre 2010	1.140.000
6548	Développement de la culture cellulaire en bioréacteur (partie 2)	Juin 2011	660.000
6633	C-Cath ; travaux pré-cliniques supplémentaires pour agréments UE et US	Décembre 2011	1.020.000
6646	Études pré-cliniques pour programmes GQR-1	Décembre 2011	1.200.000
7027	Commercialisation du C-Cath aux USA	Décembre 2013	2.500.000
<b>Total</b>			<b>18.732.642</b>

<sup>xviii</sup> Accordé à Cardio3 SA et transféré à Cardio3 BioSciences. Le régime de remboursement du contrat n° 5160 a été annulé et intégré au régime de remboursement du contrat n° 5731.

Numéro de contrat	Phase de recherche	Pourcentage du coût total du projet	Remboursement lié au CA [1, 3]	Remboursement indépendant du CA [1, 3]	Intérêts cumulés [2]	Sommes dues en cas de vente sous licence (par an) par rapport à une vente sèche [1]
Montants en milliers d'euros						
5160	01/05/05-30/04/08	70%	0,18%	Regroupé avec 6363	S/O	Regroupé avec 5731
5731	01/05/08-31/10/09	70%	0,18%	Regroupé avec 6363	S/O	10 % avec un minimum ou 210
5914	01/09/08-30/06/11	70%	5,00%	30 en 2012 et 70 pour chaque année ultérieure	S/O	10 % avec un minimum ou 100
5915	01/08/08-30/04/11	70%	5,00%	40 en 2012 et 70 pour chaque année ultérieure	S/O	10 % avec un minimum ou 100
5951	01/09/08-31/08/11	70%	5,00%	100 en 2014 et 150 pour chaque année ultérieure	S/O	10 % avec un minimum ou 200
6003	01/01/09-30/09/11	60%	0,18%	Regroupé avec 6363	À partir du 01/10/11	S/O <sup>[4]</sup>
6230	01/01/10-31/03/12	60%	0,18%	Regroupé avec 6363	À partir du 01/04/12	S/O <sup>[4]</sup>
6363	01/03/10-30/06/12	60%	0,18%	De 103 à 514 à partir de 2013, jusqu'à remboursement de 30 % de l'AR	À partir du 01/07/12	S/O <sup>[4]</sup>
6548	01/01/11-31/03/13	60%	0,01%	De 15 à 29 à partir de 2014, jusqu'à remboursement de 30 % de l'AR	À partir du 01/10/13	S/O <sup>[4]</sup>
6633	01/05/11-30/11/12	60%	0,27%	De 10 à 51 à partir de 2013, jusqu'à remboursement de 30 % de l'AR	À partir du 01/06/13	S/O <sup>[4]</sup>
6646	01/05/11-30/04/13	60%	0,01%	De 12 à 60 à partir de 2015, jusqu'à remboursement de 30 % de l'AR	À partir du 01/01/14	S/O <sup>[4]</sup>
7027						

[1] Les remboursements indépendants du CA et les remboursements liés au CA, ainsi que les sommes dues dans le cadre de contrats de licence ou de vente à une tierce partie, sont globalement limités à 100 % du principal dans le cas des contrats 5160, 5731, 5914, 5915 et 5951. Les remboursements indépendants du CA et les remboursements liés au CA sont globalement limités (intérêts cumulés compris) à 200 % du principal dans le cas des nouveaux contrats.

[2] Le taux d'intérêt annuel pour les nouveaux contrats est égal au taux Euribor 1 an + 100 points de base sur le principal. Comme indiqué au point (1) ci-dessus, les sommes totales à rembourser dans le cadre de ces contrats, intérêts compris, sont limitées à 200 % du principal.

[3] Les montants des remboursements indépendants et dépendants du chiffre d'affaires peuvent être modifiés en cas de concession sous licence, de vente à un tiers ou d'exploitation industrielle d'un prototype ou d'une installation pilote, l'obtention du consentement de la Région peut donner lieu à une telle révision.

Sur les douze avances récupérables accordées à la date de ce prospectus portant sur un montant total de €18.732.642, €16.951.287 ont été effectivement payés. Le solde de €1.781.355 sera encaissé en 2014 et 2015.

## 10.8.2 Subventions

Les subventions accordées par la Région sont destinées au financement des programmes de recherche et des dossiers de demande de brevet. Les subventions accordées par la Région pour un montant de €1.982.479 concernent donc les demandes de brevet (contrats 920547, 920548, 920549, 920550, 920551, 920552, 920553, 920588 1120131, 1120132, 1120133, 1120135, 1320075 et 1320138 - collectivement les « Subventions brevets ») ainsi que les programmes de recherche. À la date de ce Prospectus, la Société s'est vue accorder des subventions pour demandes de brevet à hauteur de €888.206, €715.570 étant effectivement versés. Le solde sera versé en fonction de justificatifs de dépenses à présenter à la Région. La Société a également bénéficié d'une subvention destinée au financement de 70 % des coûts des essais de faisabilité des programmes protéinique (C3BS-GQR-1) et allogénique (C3BS-AQR-1), à hauteur de €1.100.540 (contrat n° 6305 ; « Études de faisabilité d'un programme allogénique et non cellulaire (protéinique) pour le traitement de l'infarctus aigu du myocarde »). Toutes les subventions ne sont pas remboursables.

Sur les subsides contractés à la date de ce Prospectus, €1.687.433 ont été payés. Le solde sera perçu en 2014 et 2015.

La Société détient les droits de propriété intellectuelle issus des programmes de recherche ou concernant un brevet obtenu grâce à une subvention. Sauf exceptions, la Société ne peut concéder à un tiers, par le biais d'une licence ni de toute autre manière, le droit d'exploiter les brevets (relatifs aux Subventions brevets 920547, 920548 et 920549) ou les résultats (contrat 6305) sans l'accord préalable de la Région. Par ailleurs, certaines subventions comportent l'obligation pour la Société d'exploiter le brevet dans les pays où la protection a été accordée et de faire une exploitation industrielle de l'invention sous-jacente.

En cas de faillite ou de liquidation, les droits sur les brevets couverts par des Subventions brevets reviendront automatiquement à la Région à moins que ces subventions ne soient remboursées. Si la Société perd le statut de « petite ou moyenne entreprise », il sera mis fin au versement des subventions dites Subventions brevets, et plus aucune autre dépense ne sera prise en charge dans ce cadre.

## 10.9 *Propriété intellectuelle*

### 10.9.1 Brevets et demandes de brevet

Les brevets, demandes de brevet et autres droits de propriété intellectuelle sont de première importance dans le secteur d'activité de la Société. La Société étudie au cas par cas la nécessité de déposer des demandes de brevet en vue de protéger certains procédés techniques et produits candidats innovants, les composés pharmaceutiques présents dans ces produits candidats, et certaines méthodes de traitement médical. Elle peut aussi prendre une licence ou acquérir les droits sur des brevets, demandes de brevet ou autres droits de propriété intellectuelle appartenant à des tiers, partenaires universitaires ou sociétés commerciales, qui présentent de l'intérêt pour elle.

Dès sa création, la Société a mis en place une politique de protection de la propriété intellectuelle afin de faire bénéficier sa plate-forme Cardiopoïétique d'une large protection. (voir tableau ci-dessous) Outre les droits exclusifs de licence de la propriété intellectuelle générée à la Mayo Clinic (laboratoire du professeur Terzic) dans le domaine de la régénération ou de la protection cardiovasculaire, conformément aux dispositions du contrat de licence Mayo décrit à la section 10.7.2 « Collaborations avec des établissements universitaires et cliniques », la Société a choisi de protéger ses technologies de base et ses produits candidats par le biais de diverses demandes de brevet tout en cherchant à sécuriser certains des procédés clés entrant en jeu dans la production des cellules et dans les programmes de recherche propriétaire en les classant comme savoir-faire exclusif. Le portefeuille de brevets, de demandes de brevet de la Société et des autres questions liées à la propriété intellectuelle sont gérés en interne avec l'aide des conseillers externes suivants, spécialisés dans les brevets européens : Keltie LLC (Royaume-Uni), Gründ IPG (Allemagne) et Field Fisher Waterhouse LLP (Royaume-Uni), ainsi que du cabinet-conseil américain Fish and Richardson (MN, US), spécialisé dans les brevets, et du cabinet Distinctive IP (Luxembourg), spécialisé dans les marques déposées.



Certains des droits de propriété intellectuelle de la Société sur ses produits candidats actuels prennent leur source dans le contrat de licence Mayo décrit à la section 10.7.2 « Collaborations avec des établissements universitaires et cliniques ». D'autres éléments des droits de propriété intellectuelle de la Société sur ses programmes de recherche et produits candidat sont issus de contrats passés avec des parties tierces chargées par la Société de développer les technologies d'intensification de procédés, y compris la culture des cellules et les bioréacteurs jetables.

À la date de ce Prospectus, le brevet de portefeuilles de Cardio3 BioSciences se compose de neuf groupes de demandes de brevet en attente. Trois demandes de brevet ont été déposées par la Mayo Clinic et lui appartiennent (Demande de brevet « A », « B » et « C » dans le tableau ci-dessous), une conjointement par la Société et la Mayo Clinic, attribuée à cette dernière (Demande de brevet « D » dans le tableau ci-dessous), et cinq par la Société (« E », « F », « G », « H » et « I » dans le tableau ci-dessous). La demande de brevet A a été accordée aux États-Unis en 2012 et la demande de brevet E a été accordée en Belgique en 2011. Cardio3 BioSciences détient les droits mondiaux exclusifs sur les familles de brevet A, B, C et D déposées par la Mayo Clinic dans le domaine de la régénération et de la protection des applications cardiovasculaires. Les demandes de brevet/brevets en question sont présentés dans le tableau ci-dessous.

La Société détient également tous les droits de propriété intellectuelle découlant du contrat avec Artelis (ATMI) concernant le développement du bioréacteur. Artelis (ATMI) et la Société conservent leur propriété intellectuelle sous-jacente, la propriété intellectuelle générée dans le cadre du contrat appartenant à la Société. La Société a concédé à Artelis (ATMI) une licence mondiale non exclusive, exempte de redevance, pour l'utilisation par Artelis (ATMI) de la propriété intellectuelle générée. Cette licence exclut toute utilisation que ferait Artelis (ATMI) de la propriété intellectuelle générée, directement ou indirectement, au bénéfice des concurrents de la Société, définis comme des parties tierces menant des activités de transplantation cellulaire à des fins de traitement de pathologies cardiovasculaires.

#### **Portefeuille de brevets et de demandes de brevet de la Société en propriété ou en licence à la Société**

<b>Demande de brevet</b>	<b>N° de publication</b>	<b>Description</b>	<b>Détenteur</b>	<b>Date de dépôt de la demande internationale<sup>xix</sup></b>	<b>Territoire</b>
A	WO2006/05127	Méthodes et matériaux pour le traitement des tissus cardiovasculaires	Mayo Foundation for Education and Research	29 juillet 2005	US <sup>[1]</sup> , EP
B	US2008/0019944	Méthodes et matériaux pour l'approvisionnement en cellules cardiaques	Mayo Foundation for Education and Research	13 février 2007	US
C	WO 2009/151907	Compositions et méthodes d'utilisation des cellules pour le traitement des tissus cardiaques	Mayo Foundation for Education and Research	20 mai 2009	AU, BR, CA, CN, EP, HK, IN, IL, JP, MX, NZ, RU, SG, ZA, KR, US, TH

<sup>xix</sup> La Date de dépôt de la demande internationale correspond au dépôt de la demande de brevet par le biais du Système du Traité de coopération en matière de brevets (qui rend possible le dépôt d'une demande de brevet dans de nombreux pays). Sous réserve de leur approbation, les brevets sont protégés pour une durée de 20 ans à compter de la date de dépôt de la première demande de brevet (selon si la date de dépôt du brevet national, européen ou international est utilisé en priorité).

<b>Demande de brevet</b>	<b>N° de publication</b>	<b>Description</b>	<b>Détenteur</b>	<b>Date de dépôt de la demande internationale<sup>xix</sup></b>	<b>Territoire</b>
D	WO 2010/135555	Méthode de détermination du potentiel cardio-générateur des cellules de mammifères	Mayo Foundation for Education and Research et Cardio3 BioSciences	20 mai 2010	AU, BR, CA, CN, EP, IL, JP, NZ, RU, KR, US, TW
E	WO 2010/125166	Cathéter d'injection pour administration d'un agent thérapeutique dans un substrat	Cardio3 BioSciences	29 avril 2010	BE <sup>[1]</sup> , AU, BR, CA, CN, EP, HK, IN, IL, JP, MX, NZ, RU, SG, KR, US, TW
F	WO 2010/133686	Composition pharmaceutique pour le traitement des pathologies cardiaques	Cardio3 BioSciences	20 mai 2009	AU, BR, CA, CN, EP, HK, IN, IL, JP, MX, NZ, RU, SG, KR, TH, US, TW
G	WO 2011/067317	Compositions pharmaceutiques pour stimulation de cellules souches	Cardio3 BioSciences	2 décembre 2010	AU, BR, CA, CN, EP, HK, IN, IL, JP, MX, NZ, RU, SG, KR, US, TW
H	UK 1223058.7	Méthodes et compositions pour bio-marqueur	Cardio3 BioSciences	20 décembre 2012	(UK, PCT Priority)
I	UK 1306341.7	Mécanisme de guidage pour cathéter	Cardio3 BioSciences	8 avril 2013	(UK, PCT Priority)

[1] Cette demande est co-détenue par le Mayo Clinic et la Société, qui a transféré ses droits à la Mayo Clinic, qui en retour a donné la licence d'exploitation de ses droit à la Société. L'enregistrement par les bureaux de brevets dans les pays mentionnés pour ce transfert et les licences sous-jacentes n'est pas encore complet.

[2] Accordé

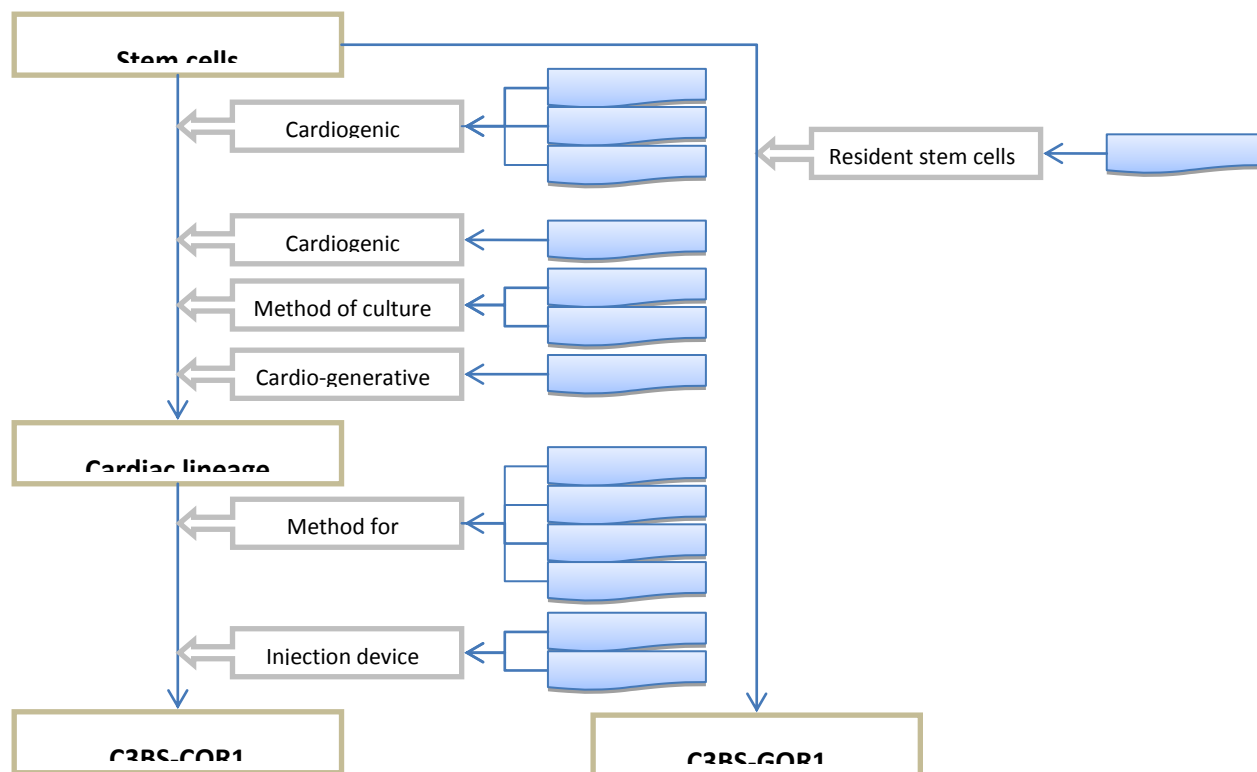


Figure 6 : Représentation schématique du portefeuille de propriété intellectuelle de la Société

**Invention A :** (WO 2006/015127), intitulée « Traitement des tissus cardiovasculaires », porte sur les méthodes et matériaux nécessaires au traitement des tissus cardiovasculaires. Par exemple, cellules souches, compositions nécessaires à la génération de cellules souches exprimant des marqueurs donnés, et méthodes de réparation des tissus cardiovasculaires.

**Invention B :** (US2008/0019944), intitulée « Méthodes et matériaux pour l’approvisionnement en cellules cardiaques », porte sur des méthodes et matériaux en rapport avec les cellules cardiaques. Ce document décrit par exemple des méthodes et matériaux pouvant servir à générer des cellules capables de se différencier en cardiomyocytes. De telles cellules peuvent permettre de réparer des tissus cardiaques endommagés. Ainsi, les cellules pouvant se différencier en cardiomyocytes peuvent servir à la réparation ou à la régénération des tissus cardiaques des patients souffrant d’une pathologie cardiaque (cardiomyopathie ischémique, infarctus aigu du myocarde, insuffisance cardiaque, etc.).

**Invention C :** (WO 2009/151907), intitulée « Compositions et méthodes d’utilisation des cellules pour le traitement des tissus cardiaques », porte sur des compositions à base de facteurs cardiogéniques, des méthodes de génération de cellules par culture de cellules initiales en présence de tels facteurs, et des méthodes d’administration des cellules ainsi obtenues dans les tissus cardiaques.

**Invention D :** (WO 2010/135555), intitulée « Méthode de détermination du potentiel cardio-générateur des cellules de mammifères », porte sur une méthode permettant de définir le potentiel cardio-générateur des cellules de mammifères et comprenant une évaluation d’un indice de potentiel de génération cardiaque en tant que fonction de la quantification de l’expression des gènes des cellules en question. Elle se rapporte également à une méthode d’évaluation quantitative de la modification du potentiel cardio-générateur ainsi que du potentiel cardiogénique d’un traitement axé sur la différenciation cellulaire.

**Invention E :** (WO 2010/125166), intitulée « Cathéter d’injection pour administration d’un agent thérapeutique dans un substrat », porte sur un cathéter d’injection permettant l’administration d’un agent thérapeutique dans un substrat. Le cathéter comporte plusieurs lumières et un élément d’administration, les lumières servant au guidage de l’élément d’administration hors du substrat.

L'élément d'administration comprend des orifices sur son extrémité distale, laquelle se compose d'une zone distale et d'une zone proximale. Le cathéter d'injection se caractérise par le fait que la surface spécifique de la zone distale de l'extrémité distale de l'élément d'administration est supérieure à la surface spécifique de la zone proximale. L'invention porte également sur un procédé d'administration dans un substrat.

**Invention F :** (WO 2010/133686), intitulée « Composition pharmaceutique pour le traitement des pathologies cardiaques », porte sur une composition pharmaceutique de cellules programmées pour la génération de tissus cardiaques, sur au moins un excipient pharmacologiquement acceptable produit selon des normes internationales régissant la fabrication d'un produit pharmaceutique, sur un procédé de fabrication de cette composition pharmaceutique et sur un kit d'administration de cette composition pharmaceutique se composant d'un conteneur dans lequel se trouve la composition.

**Invention G :** (WO 2011/067317), intitulée « Composition pharmaceutique pour stimulation de cellules souches » porte sur une composition pharmaceutique humaine ou vétérinaire destinée à la stimulation des cellules souches et comprenant au moins deux agents de stimulation et un excipient pharmacologiquement acceptable.

**Invention H :** (UK 1223058.7, dépôt prioritaire), intitulée « Méthodes et compositions pour bio-marqueur », porte sur des méthodes et compositions permettant d'identifier un bio-marqueur, en particulier à des fins d'identification d'un bio-marqueur de cellules cardiovasculaires obtenues par différenciation de cellules souches.

**Invention I :** (UK1306341.7, dépôt prioritaire), intitulée « Mécanisme de guidage pour cathéter », concerne le domaine des cathéters à pointe orientable et des dispositifs de guidage pour cathéter, en l'occurrence les cathéters à pointe orientable et leurs poignées de guidage, à des fins d'administration d'un agent thérapeutique dans un substrat.

### 10.9.2 Évaluations de la liberté d'exploitation

La Société a procédé à des évaluations de type « liberté d'exploitation » pour déterminer si une démarche commerciale particulière, telle que la concession sous licence, l'essai ou la commercialisation de ses produits ou processus étaient faisables sans violation de droits de propriété intellectuelle valides de tiers. En 2007/2008 la Société a demandé au cabinet-conseil en propriété industrielle Regimbeau (France) d'évaluer si l'utilisation des brevets de la Mayo Clinic de l'invention A (WO 2006/015127), intitulée « Méthodes et matériaux pour le traitement des tissus cardiovasculaires » et de l'invention B (US2008/0019944), intitulée « Méthodes et matériaux pour l'approvisionnement en cellules cardiaques » pouvaient porter atteinte à deux brevets appartenant à une tierce partie. Les résultats de cette étude ont été pris en compte dans le cadre des demandes de traitement de ces deux brevets ainsi que des dossiers suivants. À la connaissance de la Société, aucune autre entité (universitaire ou commerciale) n'a publié de résultats de recherche sur la Cardiopoïèse des cellules souches adultes. La société a fait évaluer sa demande de brevet E (WO 2010/125166), intitulée « Cathéter d'injection pour administration d'un agent thérapeutique dans un substrat » en 2010 et sa demande de brevet G (WO 2011/067317), intitulée « Composition pharmaceutique pour stimulation de cellules souches » en 2011 par les cabinets-conseil Pecher Consultant (Belgique) et Keltie LLC (Royaume-Uni), respectivement, les deux avis ont été pris en compte dans la stratégie de demande de brevet. Jusqu'à présent, aucune plainte pour contrefaçon de brevet n'a été déposée contre Cardio3 BioSciences et Cardio3 BioSciences n'a pas déposé de plainte pour contrefaçon à l'encontre de tierces parties. La Société a pour politique de faire réaliser des études de liberté d'exploitation prenant en compte l'état d'avancement de ses produits candidats. Aucune autre étude de liberté d'exploitation complète et officielle n'a été effectuée. À sa connaissance, la Société ne fait aucun usage abusif d'un savoir-faire ou d'une information privilégiée en rapport avec ses technologies pharmaceutiques et paramédicales qui soit susceptible de déboucher sur une violation de contrat ou d'autres droits de propriété intellectuelle. La Société entamera des poursuites contre tout produit ou processus tiers, breveté ou non, susceptible d'être considéré comme une contrefaçon et mettra tout en œuvre pour protéger ses droits de propriété intellectuelle.

### 10.9.3 Marques et modèles

À la date de ce Prospectus, la Société a notamment fait protéger les marques « C-Cure », « C-Cath » et « C-Cath<sub>ez</sub> » ainsi que sa raison sociale et son logo par le biais d'un enregistrement de marques déposées dans la plupart des pays où elle l'estime utile, y compris tous les États Membres de l'Union européenne (marque déposée UE) et les États-Unis. Le dépôt de la marque " C-Cure " a été demandé et rejeté en Russie et en Chine. La Société a aussi déposé en avril 2013 une demande pour un droit de conception pour la Communauté européenne pour sa poignée exclusive pour cathéter C-Cath<sub>ez</sub>.

Le nom « C-Cure », choisi par la Société pour désigner le premier essai clinique de thérapie à base de cellules cardiopoïétiques autologues pour le traitement de l'IC et, par extension, le programme thérapeutique cardiopoïétique lui-même, n'est utilisé pour la commercialisation d'aucun produit. Dans la plupart des pays, y compris l'Union européenne et les États-Unis, une approbation préalable de la dénomination commerciale d'un produit pharmaceutique par les autorités compétentes est obligatoire. Au vu de la connotation thérapeutique du mot « C-Cure », la Société ne devrait pas recevoir l'autorisation d'utiliser cette marque pour identifier ses produits ou services.

À la date du présent Prospectus, à la connaissance de la Société, sa propriété intellectuelle n'a fait l'objet d'aucune contestation, sinon de la part des offices des brevets dans le cadre normal de l'examen de ses demandes de brevet, ni d'aucun détournement. Concernant la marque C-Cure, la Société a reçu de la part de SMB SA (Belgique) une lettre l'enjoignant de ne pas commercialiser au Benelux un produit pharmaceutique sous cette marque au cas où elle y serait autorisée par l'EMA.

### 10.9.4 Secrets commerciaux

Les inventions de Cardio3 BioSciences sont fondées sur le savoir-faire de la Société dans le domaine des cellules souches et de la biologie cardiaque. Elles mettent en œuvre des techniques d'isolation et de culture cellulaire qui font dans certain cas exclusivement appel à des outils et méthodes courants. L'expérience des chercheurs de Cardio3 BioSciences a démontré que les protocoles d'isolation, les conditions de culture, la densité des cellules et les protocoles de repiquage sont des aspects cruciaux de la fabrication de produits tels que C-Cure couvert par des processus de contrôle qualité. Pour certaines de ces procédures, un brevet (et donc une publication) peut ne pas être souhaitable. Quoi qu'il en soit, il s'agit là d'éléments du savoir-faire exclusif de Cardio3 BioSciences qui sont traités comme tels au sein de la Société. Des procédures visant à protéger la confidentialité de cette information sont en place. Dans le cadre de ces procédures, tous les chercheurs et associés internes et externes clés signent un contrat de confidentialité avec la Société. Par ailleurs, le savoir-faire en question est fragmenté entre différentes personnes conformément à la pratique standard du secteur, de manière à optimiser la protection des tels secrets.

## 10.10 *Installations*

La Société loue un complexe de bureaux et de laboratoires de 1.120 mètres carrés à la société Immobilière Belin 12, située dans l'Axis Business Center de Mont-Saint-Guibert, dans le cadre d'un bail datant du 31 octobre 2007 qui expirera le 30 septembre 2017. En outre, des salles blanches sont mis à la disposition de la Société par BMS dans le même immeuble en vertu d'un contrat de service en date du 11 Avril 2011, qui expire le 31 Décembre 2015.

La Société envisage d'étudier, à partir de fin 2014, les possibilités d'aménagement de son futur site industriel européen. Lors de son entrée en bourse, la Société s'est engagée à débiter la mise en place d'un site opérationnel important situé dans la Région Flamande de la Belgique endéans les 3 ans à dater de juillet 2013, lequel site devant devenir le principal site de production de lots commerciaux européens de la Société jusqu'en 2019. La Société s'est en outre engagé à maintenir son siège social en Région Wallonne et convenu que toutes les activités actuelles de la Société en ce compris (mais sans limitation) la production des lots cliniques, les activités cliniques, la R&D, les ventes, le marketing et l'administration, resteront et seront exécutées développées en Région wallonne.

Les engagements ci-dessus sont des engagements contractuels de la Société. Si la Compagnie ne respectait pas ses engagements contractuels, la Société pourrait être tenue responsable par PMV ou Sofipôle pour tout dommage subi par PMV ou Sofipôle résultant de l'inexécution du contrat.

### 10.11 *Fabrication*

En matière de fabrication, la démarche de la Société vise trois objectifs :

- Protéger la propriété intellectuelle et le savoir-faire en minimisant les besoins de faire appel à des sous-traitants ;
- Améliorer des processus pour en permettre l'extensibilité ; et
- Disposer d'une unité de production validée en Europe si ou dès l'obtention de l'autorisation de commercialisation.

La capacité de production vise à répondre aux besoins des différentes phases cliniques et à un éventuel lancement commercial. La production est aussi axée sur la gestion des investissements dans les installations et les ressources humaines, pour assurer la qualité des produits, des procédés et le respect des exigences réglementaires telles que les bonnes pratiques de fabrication (BPF).

La Société destine son site de fabrication situé à Mont-Saint-Guibert, en Belgique à la fabrication des ses produits pharmaceutiques. Cette installation s'est vu décerner en avril 2012 la certification BPF par les autorités belges.

Cardio3 BioSciences travaille activement à l'industrialisation du procédé de production de C-Cure, avec les objectifs suivants :

- minimiser les risques de type BPF en matière de sécurité et de consistance en mettant au point un système à utilisation unique entièrement clos, y compris aux niveaux amont (culture des cellules) et aval (récolte, nettoyage, remplissage et emballage), et
- limiter les investissements et coûts d'exploitation par le biais d'une intensification des processus reposant sur des technologies innovantes, pour réduire tant la complexité des installations de production que les interventions humaines.

Une fois la commercialisation lancée, la Société entend disposer d'une unité de production en Belgique et d'une autre aux États-Unis pour mieux répondre à la demande locale, accroître la redondance et limiter l'exposition au risque réglementaire.

Au cours du premier semestre 2014, la Société a interrompu le projet d'industrialisation du procédé de production de C-Cure initié avec la Société ATMI faute de résultats probants avec la technologie de bioréacteurs développée par ATMI. La Société poursuit ce projet d'industrialisation avec d'autres technologies, plus proches technologiquement des containers de production utilisés lors des études cliniques.

#### ***Relation avec Biological Manufacturing Services SA***

Le 20 avril 2009, certains actionnaires de Cardio3 BioSciences ont pris part à une augmentation de capital lancée par Biological Manufacturing Services SA (BMS) à des fins d'équipement et de mise à disposition de laboratoires (qui devront être certifiés BPF) à la Société. Ces espaces de laboratoires sont situés dans le bâtiment dans lequel les bureaux de la Société sont situés. Le 11 avril 2011, la Société a passé avec BMS un contrat de trois ans portant sur la location de salles blanches (environ 200m<sup>2</sup>) par BMS à la Société, jusqu'en décembre 2012, contre un montant journalier forfaitaire de €500 payé par la Société à BMS. Ce contrat a été renouvelé automatiquement en décembre 2012 pour une nouvelle période de trois ans. En contrepartie de leur investissement dans BMS, les actionnaires de BMS ont reçu des warrants de la Société au prorata de leur part dans BMS, (voir la section 14.5 « Warrants »). L'accord initial relatif à l'augmentation de capital de BMS (dans lequel la Société constituait l'une des parties), contient également un accord de principe par rapports à une option d'achat et de vente entre les actionnaires de BMS et la Société sur les actions de BMS. Sur la base de cet accord, une convention d'achat-vente a été conclue le 9 décembre 2011 entre les actionnaires de BMS et la Société.

Le 31 mai 2013, tous les actionnaires de BMS et la Société ont donné leur accord pour abandonner leurs droits sur ces options d'achat et de vente dans le cas où la Société serait cotée. Compte tenu de cette renonciation, la Société et BMS ont accepté une série de modifications au contrat de prestation de service original.

- Premièrement, le terme de l'accord avec BMS concernant la location des salles blanches aura un terme fixe jusqu'au 30 septembre 2017.
- En second lieu, la Société agrandira la portée du contrat de service en cours avec BMS concernant les laboratoires BPF dont dispose cette dernière (100 m<sup>2</sup> jusqu'au 30 septembre 2017), pour un prix au m<sup>2</sup> comparable au loyer qu'elle paie actuellement pour les laboratoires BPF qu'elle loue déjà à BMS.
- Troisièmement, dans le cas où BMS acquiert le bâtiment dans lequel les bureaux de la Société ainsi que l'espace laboratoire BPF sont situés, la Société :
- Conclura un bail à terme fixe de 9 ans, débutant à la date d'acquisition, et couvrant l'entièreté de l'espace administratif présentement occupé (rez-de-chaussée et premier étage) à un montant annuel correspondant à un rendement additionnel de 1 % minimum en plus du rendement sur le prix d'achat tout compris payé pour ces bâtiments, calculé en proportion du prix d'achat pro rata à la proportion de l'espace disponible utilisés par les surfaces administratives louées par la Société ;
- Remplacera le contrat de prestations actuel entre BMS et Cardio3 BioSciences par un contrat fixe de 9 ans entre les deux sociétés, débutant à la même date que le nouveau bail décrit au paragraphe précédent, aux mêmes termes et conditions que le contrat de prestations actuel ;
- Enfin, un droit de premier refus, avec un terme de cinq ans renouvelable par consentement mutuel, a été octroyé à BMS pour servir de promoteur pour tout site de production que la Société souhaiterait établir. Ce droit prendra la forme d'un droit pour BMS d'offrir des conditions équivalentes à d'autres promoteurs, et au cas où les conditions sont équivalentes à la meilleure offre reçue par la Société d'une tierce partie, BMS sera considéré comme le partenaire privilégié pour servir de promoteur du projet.

## 10.12 *Réglementations*

Dans chaque pays où elle mène des recherches et entend commercialiser ses produits et produits candidats, la Société doit se conformer aux lois de nature réglementaire et aux réglementations (ci-après collectivement les « règles réglementaires »), y compris les réglementations mises en place par les agences et autorités nationales et internationales (ci-après, les « autorités compétentes »), ainsi que les standards industriels développés par ces règlements qui régissent pratiquement tous les aspects de son activité. Ces autorités compétentes sont entre autres l'EMA dans l'UE et la FDA aux États-Unis.

### 10.12.1 **Réglementations en matière de médicaments**

Les produits candidats pharmaceutiques de la Société font l'objet de toute une batterie d'exigences : essais, fabrication, contrôle de qualité, sécurité, efficacité, étiquetage, stockage, tenue des dossiers, autorisation de commercialisation, publicité, promotion et tarification. Le respect permanent des exigences administratives représente un gros investissement en temps et argent.

Les Autorités compétentes ont conscience des spécificités des produits candidats cellulaires, et accordent une grande attention à leur caractérisation et au développement de méthodes de mesure de leur activité biologique (activité). Les parcours cliniques et pré-cliniques sont grosso modo les mêmes dans l'EEE et aux États-Unis. D'abord, des études non cliniques visent à évaluer le mode d'action, et des essais *in vivo* ont lieu jusqu'à ce qu'une démonstration suffisante soit faite de l'innocuité du produit. Une fois les études non cliniques achevées et concluantes, une demande d'autorisation pour un essai clinique humain (RfA, dans l'UE) ou une demande Investigational New Drug (IND aux États-Unis), doit être approuvée par les autorités concernées pour que de tels essais puissent débiter. Les essais cliniques se composent généralement d'une série de phases (I, II et III), les études de phase IV intervenant post-autorisation de commercialisation. Les études de phase IV concernent généralement

des produits ayant bénéficié d'une autorisation sous conditions et/ou d'une procédure accélérée. Certaines de ces phases peuvent être combinées, se chevaucher, voire être omises dans certaines circonstances.

Le taux d'aboutissement des essais clinique de la Société peut souffrir sous l'effet de divers facteurs, dont un recrutement de patients moins rapide que prévu ou des événements indésirables en cours d'essai. Ces activités pré-cliniques et cliniques peuvent prendre plusieurs années, le temps nécessaire à leur exécution étant impossible à quantifier par avance. Par ailleurs, les données issues d'activités pré-cliniques et clinique sont sujettes à interprétation, ce qui peut retarder, limiter ou compromettre l'obtention des autorisations administratives. Rien ne dit que les essais cliniques de la Société pourront être menés à bien, dans les temps ou non, et/ou que les autorités compétentes autoriseront des essais cliniques complémentaires.

Les Autorités Compétentes disposent généralement de six mois à compter de la date de réception de la demande d'autorisation d'un essai clinique d'un médicament candidat pour soulever des objections, et ont souvent toute latitude de prolonger cette période d'examen. Elles peuvent exiger la communication de données complémentaires avant de donner leur accord, et peuvent mettre fin aux essais à tout moment, par exemple pour des questions de sécurité. Outre les autorisations des autorités compétentes, les essais cliniques doivent recevoir l'aval du comité d'éthique (dans l'UE) (ou conseil d'évaluation, « Institutional Review Board », « IRB », aux États-Unis) de chaque hôpital participant.

Lorsque Cardio3 BioSciences a entamé la conception du programme de développement clinique de C-Cure, le cadre réglementaire visant les produits cellulaires en était à ses premiers pas en Europe. La Société a donc rapidement demandé l'avis de l'EMA, dans l'espoir de prendre les devants par rapport à toutes exigences administratives et de pouvoir mener son premier essai clinique prospectif entièrement contrôlé et randomisé en conformité avec les BPF (bonnes pratiques de fabrication) et les BPC (bonnes pratiques cliniques), ainsi qu'avec toutes mesures et règles de mise en œuvre pertinentes. La Société a pu jusqu'ici conserver son avance sur une réglementation en cours de durcissement. Elle a été autorisée à mener immédiatement un essai clinique de Phase II consistant à étudier chez un groupe de patients restreint l'efficacité initiale du produit candidat, les éventuels effets indésirable, les risques pour la sécurité et la faisabilité globale. Ayant atteint ses objectifs de Phase II, la Société s'attache maintenant à déterminer le degré d'efficacité et de sécurité dans le cadre d'études de Phase III. Parfois appelées études d'enregistrement ou études pivots, ces études interviennent dès lors que les données de Phase II indiquent que le produit candidat est efficace et présente un profil de sécurité acceptable, après définition d'une dose efficace. Elles visent à déterminer statistiquement, de manière définitive, le degré de sécurité et d'efficacité du produit candidat par rapport à un placebo ou à un traitement standard agréé, comme dans le cas de C-Cure, sur un groupe défini et important de patients présentant une pathologie donnée, à un stade de maladie donné.

Si la terminologie peut varier, les exigences de collecte de données, de respect global des BPF et BPC et de la réglementation, ainsi que le processus d'évaluation et de prise de décision en vue d'une autorisation de commercialisation sont comparables dans l'UE et aux États-Unis. Une fois connues les données de l'essai clinique de Phase III (confirmation), la Société peut déposer une demande d'autorisation de commercialisation auprès des autorités compétentes (demande d'autorisation de commercialisation auprès de l'EMA pour l'UE et « Biologics Licence Application » (BLA) auprès de la FDA pour les États-Unis). La FDA et l'EMA peuvent accorder l'autorisation demandée, la rejeter ou exiger des études ou données supplémentaires. Une fois dûment autorisé, le produit peut être commercialisé dans les pays concernés. Rien ne dit qu'une telle autorisation sera accordée ou maintenue. En pratique, la commercialisation n'est souvent possible qu'après la conclusion de négociations sur les prix et la prise en charge des remboursements avec les autorités nationales ou régionales compétentes en matière de dépenses sanitaires et pharmaceutiques.

En accordant une autorisation de commercialisation, les Autorités Compétentes peuvent imposer à la Société l'obligation de procéder à des essais cliniques supplémentaires, parfois dénommés essais cliniques de Phase IV ou autres engagements post-autorisation, afin d'assurer un suivi du produit après sa commercialisation. Par ailleurs, les indications thérapeutiques autorisées du produit peuvent être restreintes par les termes de l'autorisation de commercialisation. Par ailleurs, une fois obtenue l'autorisation de commercialisation, le produit commercialisé et son fabricant restent assujettis aux



règles réglementaires et au contrôle d'autorités compétentes. L'autorisation de commercialisation comprend une exigence de conformité du fabricant du produit à la législation en vigueur, y compris BPF, mesures de mise en œuvre et réglementation gouvernant entre autres le contrôle permanent des installations de production et de stockage.

En 2008, C-Cure a été déclaré médicament de thérapie cellulaire par l'EMA et en 2011, C-Cure a été classé médicament de thérapie innovante. Cette désignation établit l'admissibilité de C-Cure dans l'UE à un examen exclusif par l'EMA de sa demande d'autorisation de commercialisation et l'assujettit aux exigences du Règlement (CE) N°1394/2007 concernant les médicaments de thérapie innovante. Si approuvée, une telle autorisation sera automatiquement valide dans l'ensemble des pays de l'UE et reconnue dans les pays de l'EEE, sans préjudice aux réglementations éthiques nationales interdisant ou restreignant l'utilisation de tout type spécifique de cellules humaines, ou la vente, la fourniture ou l'utilisation de médicaments contenant ou étant produits à partir de telles cellules. Cardio3 BioSciences a reçu un avis scientifique de l'EMA en avril 2008 et en juin 2011, et a assisté à une réunion préparatoire au dépôt d'une demande IND auprès de la FDA en octobre 2009, a déposé sa demande IND en janvier 2012, et a assisté à une réunion de suivi en juin 2012. Ces rencontres ont été proposées par la Société, désireuse d'avoir l'avis des autorités réglementaires concernant les données dont elle disposait ainsi que les données complémentaires pouvant être exigées en cas de demande d'autorisation de nouveaux essais cliniques.

Les prix et les remboursements des produits pharmaceutiques ne sont pas harmonisés en Europe, où ils relèvent du ressort exclusif des autorités nationales pour autant que quelques exigences de transparence définies au niveau européen soient respectées, comme indiqué dans la Directive 89/105/CEE concernant la transparence, actuellement en cours de révision. En conséquence, les mécanismes de remboursement auxquels sont assujettis les assureurs privés et publics varient d'un pays à l'autre. Dans le cas des services publics de santé, le remboursement est fonction de règles définies par le législateur ou une autorité nationale compétente. D'une manière générale, la prise en charge d'un produit par un régime de remboursement dépend de son efficacité avérée, du besoin médical et des avantages économiques du produit pour les patients et le système de soins de santé. Cette prise en charge est assortie de restrictions de coût, d'utilisation et souvent de volume, qui là encore ne sont pas les mêmes d'un pays à l'autre. Aux États-Unis, la population cible des produits de la Société se situe entre 18 à 80 ans, population pour laquelle les régimes d'indemnisation des accidents du travail et les compagnies d'assurance sont les principaux payeurs avec Medicare, programme fédéral de soins de santé réservé aux personnes du troisième âge et aux handicapés.

Le prix et le niveau de remboursement de C-Cure seront fonction de la qualité des données cliniques, et comme dans le cas de la plupart des thérapies innovantes, des restrictions peuvent être imposées. Dans la plupart des pays, les Autorités Compétentes veillent à ce que les prix des médicaments enregistrés vendus sur le territoire national ne soient pas excessifs. Pour ce faire, elles comparent généralement le prix envisagé à ceux de traitements existants ou à ceux pratiqués dans d'autres pays, compte tenu du type de traitement (préventif, curatif ou palliatif), le degré d'innovation, l'avancée thérapeutique, les volumes de vente, les prévisions de vente, la taille de la population cible et l'amélioration (y compris les économies réalisées) par rapport à des traitements comparables. Compte tenu du poids croissant des traitements médicaux sur les budgets nationaux de la santé, remboursement et couverture d'assurance constituent un facteur déterminant d'accessibilité aux médicaments. Les différents régimes publics et privés, les restrictions imposées, les politiques de remboursement, les groupes de pression représentant les patients et les exigences de partage des coûts peuvent influencer l'accès aux produits vendus par la Société. Les Autorités Compétentes peuvent également tenter d'influer sur la consommation nationale de médicaments par le biais de diverses politiques et initiatives. En conséquence, la Société intègre à son programme de développement clinique de C-Cure la collecte de données visant à faciliter l'évaluation du bénéfice thérapeutique, en termes d'efficacité et/ou de réduction du profil d'effets secondaires, et de son coût. En parallèle avec le dépôt des demandes d'autorisation de mise sur le marché, la Société engagera un dialogue avec les différents payeurs pour en connaître les préférences et les préoccupations particulières ainsi que les déterminants de la valeur perçue, les obstacles au remboursement et l'élasticité des prix de ses produits candidats.

Le produit C-Cath<sub>ez</sub> est classé comme dispositif médical dans l'UE et aux USA. Comme le prévoit la directive 93/42/CEE sur les dispositifs médicaux (DDM), la Société a été contrôlée par son organisme notifié, qui a certifié la conformité de son système qualité aux normes régissant les systèmes de gestion de la qualité (EN ISO 13485). Par ailleurs, la Société a rassemblé les données techniques, non cliniques et cliniques dont l'organisme notifié lui a indiqué la nécessité au titre des exigences de la DDM. La Société a présenté ces données à son organisme notifié et s'est vue communiquer une caractérisation positive du degré de sécurité et de performances de C-Cath<sub>ez</sub>. L'organisme notifié a autorisé la Société à apposer le marquage CE sur ce produit et à le commercialiser sur le marché au sein de l'EEE (et donc dans tous les autres pays dont la réglementation admet la validité du marquage CE). Ayant obtenu le marquage CE, la Société entend poursuivre le lancement commercial européen de ce produit de conception exclusive qu'est son cathéter d'injection percutanée C-Cath<sub>ez</sub><sup>®</sup>, destiné à l'administration d'un agent thérapeutique dans le myocarde.

La Société est assujettie à une réglementation permanente en vertu de la DDM. Le système qualité fait l'objet de contrôles périodiques avec re-certification à la clé, et tout événement indésirable mettant en jeu une personne humaine doit être signalé aux autorités compétentes du pays concerné. Dans le cas d'un tel incident, la Société pourrait se voir contrainte de prendre des mesures correctrices pouvant aller jusqu'au retrait du produit. La DMM est en cours de révision dans l'UE. Une législation révisée sur les dispositifs médicaux peut imposer des obligations de surveillance du marché et des systèmes d'assurance qualité bien plus stricts à la Société que ceux actuellement en place, ce qui peut faire croître les coûts. La Société n'a qu'une expérience clinique limitée concernant C-Cath<sub>ez</sub>. Le programme de développement clinique de C-Cure en Europe permet d'étoffer cette expérience. En prévision de l'utilisation clinique future de C-Cath<sub>ez</sub> aux États-Unis en combinaison avec des agents thérapeutiques, la Société a déposé auprès de la FDA en avril 2013 un dossier dit « Medical Device Access File » (MAF) en vue de faciliter la mise au point de telles combinaisons si la Société l'estime nécessaire.

### 10.12.2 **Réglementations en matière de dispositifs médicaux**

Le produit C-Cath<sub>ez</sub> est classé comme dispositif médical dans l'UE et aux USA. Comme le prévoit la directive 93/42/CEE sur les dispositifs médicaux (DDM), la Société a été contrôlée par son organisme notifié, qui a certifié la conformité de son système qualité aux normes régissant les systèmes de gestion de la qualité (EN ISO 13485). Par ailleurs, la Société a rassemblé les données techniques, non cliniques et cliniques dont l'organisme notifié lui a indiqué la nécessité au titre des exigences de la DDM. La Société a présenté ces données à son organisme notifié et s'est vue communiquer une caractérisation positive du degré de sécurité et de performances de C-Cath<sub>ez</sub>. L'organisme notifié a autorisé la Société à apposer le marquage CE sur ce produit et à le commercialiser sur le marché au sein de l'EEE (et donc dans tous les autres pays dont la réglementation admet la validité du marquage CE). Ayant obtenu le marquage CE, la Société entend poursuivre le lancement commercial européen de ce produit de conception exclusive qu'est son cathéter d'injection percutanée C-Cath<sub>ez</sub><sup>®</sup>, destiné à l'administration d'un agent thérapeutique dans le myocarde.

La Société est assujettie à une réglementation permanente en vertu de la DDM. Le système qualité fait l'objet de contrôles périodiques avec re-certification à la clé, et tout événement indésirable mettant en jeu une personne humaine doit être signalé aux autorités compétentes du pays concerné. Dans le cas d'un tel incident, la Société pourrait se voir contrainte de prendre des mesures correctrices pouvant aller jusqu'au retrait du produit. La DMM est en cours de révision dans l'UE. Une législation révisée sur les dispositifs médicaux peut imposer des obligations de surveillance du marché et des systèmes d'assurance qualité bien plus stricts à la Société que ceux actuellement en place, ce qui peut faire croître les coûts. La Société n'a qu'une expérience clinique limitée concernant C-Cath<sub>ez</sub>. Le programme de développement clinique de C-Cure en Europe permet d'étoffer cette expérience. En prévision de l'utilisation clinique future de C-Cath<sub>ez</sub> aux États-Unis en combinaison avec des agents thérapeutiques, la Société a déposé auprès de la FDA en avril 2013 un dossier dit « Medical Device Access File » (MAF) en vue de faciliter la mise au point de telles combinaisons si la Société l'estime nécessaire.

### 10.13 *Ressources humaines*

Au 31 décembre 2013, la Société employait 51 personnes. Le tableau ci-dessous présente l'évolution du personnel de la Société depuis 2011.

		Au 31 décembre 31	
	2013	2012	2011
Recherche et développement	45	44	41
Administration	6	6	7
Total	51	50	48

L'effectif de la Société est resté stable sur les trois années écoulées. La Société a recruté massivement en 2014, pour atteindre environ 70 équivalents temps plein d'ici la fin 2014, compte tenu des besoins du programme clinique C-Cure de Phase III ainsi que du développement des produits actuellement à l'étude ou au stade préclinique.

24% du personnel actuel de la Société possède un niveau d'études de 3ème cycle ou est médecin. Les domaines de spécialisation scientifique du personnel de la Société vont de la biologie moléculaire à la chimie, en passant par la biologie cellulaire, l'immunologie et l'ingénierie. Cinq nationalités différentes sont représentées au sein du personnel de Cardio3 BioSciences.

### 10.14 *Litiges*

La Société n'est engagée dans aucun contentieux ou arbitrage ayant eu ou pouvant avoir, à sa connaissance, une incidence déterminante sur sa situation financière ou ses résultats d'exploitation. Elle n'a par ailleurs connaissance d'aucun risque de se voir engagée dans des procédures de ce type dans un avenir proche.

## **11 REVUE OPÉRATIONNELLE ET FINANCIÈRE**

*La revue opérationnelle et financière ci-après doit être lue en parallèle avec les états financiers consolidés audités de la Société et les notes y afférentes, qui figurent dans le Rapport Annuel 2013 de la Société. Certaines positions de la présente section sont des informations prévisionnelles et doivent être lues conjointement avec la section 3.7 « Informations prévisionnelles ». Les états financiers consolidés de la Société ont été préparés et retraités conformément aux IFRS, tels qu'acceptés par l'UE, et aux PCGR belges. Les chiffres présentés dans cette section se rapportent aux états financiers préparés conformément aux IFRS, tels qu'acceptés par l'UE.*

### **11.1 Généralités**

Cardio3 BioSciences est une société biopharmaceutique belge spécialisée dans la découverte, le développement et la commercialisation de thérapies régénératives et protectrices propriétaires et innovantes pour le traitement des maladies cardiovasculaires.

Cardio3 BioSciences a débuté ses activités en juillet 2007. Elle est basée à Mont-Saint-Guibert en Région Wallonne, en Belgique. Depuis juillet 2007, la Société a consacré le principal de ses efforts au développement de C-Cure, solution de traitement de l'insuffisance cardiaque, et à d'autres programmes précliniques axés sur le traitement de l'infarctus du myocarde. Lorsque jugé approprié, la Société entend passer des accords de collaboration avec des sociétés biopharmaceutiques en vue de générer des revenus pour la poursuite du développement de sa plate-forme tout en partageant les risques et en accroissant les probabilités de réussite technologique et commerciale.

La Société a initié en 2013 son premier essai clinique de Phase III avec son produit candidat, C-Cure. C-Cure est une thérapie cellulaire autologue pour le traitement de l'insuffisance cardiaque d'origine ischémique.

### **11.2 Facteurs influant sur les résultats d'exploitation**

La réussite des programmes de recherche et des produits candidats est incertaine, et la Société s'attend à de nouvelles pertes d'exploitation dans un futur proche, le temps de mettre au point C-Cure et ses autres produits candidats et programmes de recherche. La Société n'est pas en mesure de détailler actuellement le calendrier et les coûts des activités qui seront nécessaires pour mener à bien ses programmes de recherche et produits candidats. La Société n'est pas non plus en mesure d'indiquer quand la vente de C-Cure ou d'autres produits candidats commencera à générer des flux de trésorerie importants.

Ci-après une présentation des facteurs qui devraient influencer significativement sur les résultats de la Société à l'avenir.

#### *Dépenses de fabrication*

Les coûts de fabrication de la Société se rapportent principalement aux salaires de l'équipe de production, fournitures de production, amortissements, entretien et étalonnage des équipements, et location des laboratoires GMP. La Société loue ses installations de production à la société Biological Manufacturing Services SA (voir section 10.11 « Fabrication »).

La Société estime que ces coûts augmenteront considérablement dans les mois à venir avec le début de la Phase III aux USA de son principal produit candidat, C-Cure.

#### *Dépenses cliniques, d'assurance qualité et d'affaires réglementaires*

Les dépenses cliniques, de qualité et des démarches réglementaires regroupent les coûts liés aux essais cliniques. Elles comprennent les frais de personnel, du coût de la mise en place des procédures qualité, ainsi que de la préparation et de la supervision des essais cliniques. Cela comprend aussi les coûts de gestion du portefeuille de propriété intellectuelle de la Société, en ce compris les honoraires des consultants et des frais associés au dépôt et au suivi de la propriété intellectuelle.

Tous les coûts liés aux essais cliniques et démarches qualité et réglementation sont pris en charge. La Société n'a jusqu'à présent inscrit aucun de ces coûts à l'actif. Cardio3 BioSciences peut modifier cette méthode de comptabilisation à l'avenir, selon les résultats des programmes de développement en cours.

La Société estime que ces coûts augmenteront considérablement dans les mois à venir avec les essais cliniques en cours et à venir de son principal produit candidat, C-Cure.

#### *Dépenses de recherche et développement*

Les dépenses de recherche et développement concernent les coûts liés aux projets de recherche et développement, y compris les salaires des scientifiques et techniciens, les fournitures de laboratoire, l'amortissement de la licence Mayo et le coût des services sous-traités de recherche et développement. À l'exception de la licence Mayo, acquise en août 2007, et de l'extension de son domaine d'utilisation, acquise en octobre 2010, inscrites à l'actif du bilan et amortie en 20 ans, Cardio3 BioSciences impute en compte de charges l'ensemble des coûts de recherche et développement. La Société détermine à chaque date de clôture si les conditions de reconnaissance des coûts de développement sont remplies, selon les résultats des essais de développement en cours. Pour la première fois en 2012, la société a activé les frais de développement de son cathéter d'injection C-Cath<sub>ez</sub>. Tous les frais de développement de C-Cath<sub>ez</sub> sont activés depuis le 1er mai 2012, soit le premier mois suivant le marquage CE du C-Cath<sub>ez</sub>.

La Société estime que les coûts de recherche et développement vont continuer à augmenter avec le développement de la plate-forme Cardiopoïétique et des investissements supplémentaires dans d'autres programmes de recherche et produits candidats pour le traitement de l'IM. La Société entend faire passer d'autres programmes de recherche et produits candidats du stade préclinique au développement clinique.

L'augmentation des dépenses de recherche et développement concernera principalement des frais de personnel, des coûts de sous-traitance et des essais précliniques supplémentaires.

#### *Frais généraux et administratifs*

Les frais généraux et administratifs de la Société regroupent les salaires et autres frais de personnel relatifs aux fonctions de direction, finances, comptabilité et communication. Ils comprennent également les honoraires liés aux fonctions sous-traitées par la Société : audit, services juridiques, informatiques et RH. Les frais généraux et administratifs devraient augmenter avec l'extension de l'équipe de management de la Société, qui accueillera des responsables juridiques, informatiques et RH, et ultérieurement des responsables commerciaux, ainsi que des responsabilités supplémentaires associées à l'introduction en Bourse.

#### *Autres produits d'exploitation*

À l'heure actuelle, les autres produits d'exploitation de la Société proviennent de subventions et d'avances récupérables octroyées par la Région Wallonne. Depuis sa constitution et jusqu'au 30 juin 2014, Cardio3 BioSciences a bénéficié de subventions d'un montant global de €1,7 million et d'avances récupérables d'un montant total de €17,0 millions. À l'avenir, la Société cherchera à diversifier son chiffre d'affaire : subventions, avances, ventes produits, revenus de licences, soutien à la recherche et développement, paiements d'étape dans le cadre de collaborations éventuelles et droits de propriété intellectuelle. La Société estime que son futur chiffre d'affaire continuera à fluctuer d'une période à l'autre du fait des futurs calendriers de financement régional, des conditions et dates d'éventuels accords de collaboration, de la commercialisation éventuelle des produits et du volume et des dates de vente produits.

#### *Impôts*

Depuis sa création, la Société n'a pas fait de profit. Ses pertes imposables cumulées s'élevaient à €47,3 millions au 30 juin 2014. Ces pertes viendront s'imputer contre des bénéfices futurs. Toutefois, aucun actif d'impôts différés n'a été comptabilisé du fait du stade de développement de la Société et de l'incertitude quant à sa capacité future de générer des bénéfices imposables.

Le 27 avril 2007, une loi a été approuvée en Belgique qui permet aux sociétés belges de déduire jusque 80 % de leur revenu provenant de brevet de leurs impôts à compter de l'exercice fiscal 2008 si ledit revenu est réputé dériver d'une propriété intellectuelle créée en interne. La déduction porte uniquement sur les « nouveaux » revenus de brevet, soit sur des brevets n'ayant pas donné lieu à la vente par la société belge de produits ou services couverts par ces brevets à des tiers, à un détenteur de licence ou à une société liée avant le 1er janvier 2007. En cas de propriété intellectuelle acquise, le revenu de brevet admissible à la déduction fiscale est réduit du montant de l'amortissement sur la propriété intellectuelle acquise.

Le 14 octobre 2009, Cardio3 BioSciences a obtenu une décision favorable de l'administration fiscale concernant ses revenus futurs tirés de la plate-forme reposant sur la technologie de la Mayo Clinic. Tous les revenus produits par la plate-forme Cardiopoiétique seront ainsi, déduction fait de l'amortissement de la licence, assujettis à un taux d'imposition d'environ 6,8 % au lieu du taux normal d'imposition de 33,99 %.

### 11.3 Analyse des résultats d'exploitation consolidés

Le tableau suivant présente des données relatives au compte de résultat de la Société pour les exercices clôturés aux 31 décembre 2013, 2012 et 2011, ainsi que pour les semestres clôturés aux 30 juin 2014 et 2013.

(€'000)	Pour la période clôturée				
	Semestre clôturé au				
	30 juin		31 décembre		
	2014	2013	2013	2012	2011
Chiffres d'affaires	-	-	-	54,00	-
Fabrication	(2.641,45)	(992,57)	(2.415,21)	(2.185,90)	(1.958,57)
Clinique, Qualité et Règlementaire	(2.908,22)	(2.199,11)	(4.472,70)	(3.605,14)	(1.733,99)
Recherche & Développement	(979,86)	(1.083,36)	(2.158,07)	(3.400,82)	(4.135,67)
Frais généraux et administratifs	(1.539,24)	(890,00)	(2.987,55)	(1.881,60)	(2.584,31)
Autres produits d'exploitation	2.135,14	167,71	1.084,30	2.092,28	2.706,23
Autres charges d'exploitation		(1.020,00)	(1.020,00)	(3.974,56)	(1.597,14)
<b>Profit d'exploitation (perte) - EBIT</b>	<b>(5.933,63)</b>	<b>(6.017,33)</b>	<b>(11.969,23)</b>	<b>(12.901,74)</b>	<b>(9.303,45)</b>
Produits financiers	49,37	11,64	59,85	19,17	17,37
Charges financiers	(15,98)	(422,08)	(436,84)	(641,68)	(68,50)
<b>Profit (perte) avant impôts</b>	<b>(5.900,24)</b>	<b>(6.427,77)</b>	<b>(12.346,22)</b>	<b>(13.524,25)</b>	<b>(9.354,58)</b>
Impôts	-	-	-	-	-
<b>Profit (perte) de la période</b>	<b>(5.900,24)</b>	<b>(6.427,77)</b>	<b>(12.346,22)</b>	<b>(13.524,25)</b>	<b>(9.354,58)</b>
<b>Perte nette attribuable aux détenteurs de titres</b>	<b>(5.900,24)</b>	<b>(6.427,77)</b>	<b>(12.346,22)</b>	<b>(13.524,25)</b>	<b>(9.354,58)</b>

#### *Fabrication*

Les coûts de fabrication pour la période de six mois se clôturant au 30 juin 2014 ont augmenté de €1,6 million par rapport à la même période en 2013 en raison de la conduite de l'étude clinique de Phase III, CHART-1 (€2,6 millions contre €1,0 million).

Les dépenses de fabrication augmentent de €0,23 million en 2013. Ces augmentations s'expliquent par le lancement de l'essai CHART-1 en Europe et en Israël.

#### *Clinique, assurance qualité et affaires réglementaire*

Les dépenses des départements Clinique, Qualité et Règlementaire pour la période de six mois se clôturant au 30 juin 2014 ont augmenté de €0,7 million par rapport à la même période en 2013. Cette augmentation est également liée à la conduite de l'étude clinique de Phase III CHART-1 (€2,9 millions contre € 2,2 millions).

Les dépenses des essais cliniques, démarches qualités et réglementaires augmentent de €0,87 million en 2013. Cette augmentation s'explique par le lancement de l'essai CHART-1 en Europe et en Israël.

#### *Recherche et développement*

Pour la période de six mois se clôturant au 30 juin 2014, les frais de Recherche et de Développement s'élevaient à €1,0 million contre €1,1 million pour la même période de 2013. La diminution de €0,1 million de 2013 à 2014 s'explique principalement par l'absence de coûts de développement de C-Cath<sub>ez</sub> pour 2014.

La diminution des dépenses de recherche et développement de €1,24 million entre 2013 et 2012 s'explique par la capitalisation des frais de développement de C-Cath depuis mai 2012, de l'absence de paiement d'une redevance annuelle à la Mayo Clinic en 2013, et la diminution des dépenses liées aux études précliniques associées au programme C-Cure. L'absence de redevance payée à la Mayo en 2013 s'explique par le retard pris dans la définition du programme dirigé de recherche. La redevance 2013 a été payée au cours du premier semestre 2014.

#### *Frais généraux et administratifs*

Au 30 juin 2014, les frais généraux et administratifs ont augmenté de €0,6 million par rapport à la même période en 2013 (€1,5 million contre €0,9 million). Cette variance est expliquée principalement par une augmentation des frais de consultance, de recrutement et de communication.

Les frais généraux et administratifs ont augmenté de €1,11 million en 2013. L'augmentation de l'année 2013 s'explique également par une augmentation des frais de consultance, de recrutement et de communication.

#### *Autres produits d'exploitation*

Les autres produits d'exploitation correspondent aux montants reçus de la Région Wallonne et de la Commission Européenne dans le cadre respectivement des accords de financement relatifs aux brevets et à la recherche et développement, et des programmes FP7 (7<sup>eme</sup> programme-cadre de l'Union Européenne, couvrant les années 2007 à 2013, pour la recherche et le développement technologique) en cours. Au 30 juin 2014, les autres produits d'exploitation ont augmenté de €1,9 million par rapport à la même période en 2013. Ceci s'explique d'une part par une augmentation des montants perçus de la Région durant cette période pour €1,6 million, et d'autre part par l'annulation pour un montant de €0,3 million d'une dette relative à l'avance récupérable 5915 (relative à l'industrialisation du procédé de production de C-Cure) préalablement reconnue. Cette annulation est consécutive à la décision de la Société de ne pas exploiter les résultats de ce programme. Le programme de recherche associé à cette convention 5914, à savoir la convention 6548, ne sera également pas exploité.

En 2013, les autres produits d'exploitation correspondent aux paiements reçus de la Région Wallonne associés aux avances récupérables et subventions.

#### *Autres charges d'exploitation*

En 2013, la Société a décidé de poursuivre le développement d'un programme financé par la Région (contrat n° 6633). En conséquence, la Société a reconnu une dette de €1,02 million via le poste des « autres dépenses d'exploitation ».

En 2014, aucune décision d'exploitation d'un programme financé par la Région n'a été prise. *Perte d'exploitation*

Au 30 juin 2014, le total des charges d'exploitation de la Société s'élevait à €8,1 millions contre €5,2 millions pour la même période en 2013.

En conséquence des éléments précités, la perte d'exploitation avant impôts et résultats financiers s'élève à €-5,9 millions au 30 juin 2014 contre une perte de €-6,0 millions pour la même période en 2013.

À la clôture de l'exercice 2013, la perte d'exploitation avant intérêts et impôts s'élevait à €12,0 millions d'euros contre €12,9 millions d'euros en 2012.

### Charges et produits financiers

Les charges financières diminuent de €0,4 million à un montant immatériel au 30 juin 2014 suite à une meilleure position de trésorerie de la Société. Il n'y a pas de charge d'impôts au terme des périodes clôturée au 30 juin 2014 et 2013.

Les produits financiers se composent des intérêts sur les dépôts court terme.

Au 31 décembre 2013, les charges financières se composent principalement des intérêts payés sur les contrats de location-financement et prêts d'actionnaires (taux de 10% sur base annuelle). Les intérêts sur les prêts d'actionnaires représentent la plus grosse partie des frais financiers des années 2013 et 2012.

### Charge d'impôt

La Société ayant subi des pertes sur chacune des périodes considérées, elle n'a perçu aucun revenu imposable et n'a donc dû payer aucun impôt sur les sociétés.

### Perte de la période

Du fait des éléments précités, la perte nette pour la période de six mois clôturée au 30 juin 2014 s'élève à €5,9 millions contre une perte nette de €6,4 millions pour la période de six mois clôturée au 30 Juin 2013.

Au 31 décembre 2013, la perte nette pour l'exercice s'élevait quant à elle à €12,3 millions d'euros contre €13,5 millions d'euros pour l'exercice 2012.

## 11.4 Analyse des états financiers consolidés

Le tableau ci-dessous présente les comptes consolidés de la Société aux 31 décembre 2013, 2012 et 2011, ainsi qu'au 30 juin 2014.

(€'000)	Au 30 juin 2014 (revu)	2013	Au 31 décembre 2012	2011
<b>ACTIFS NON COURANTS</b>	<b>9.562,99</b>	<b>9.783,44</b>	<b>10.148,41</b>	<b>10.162,82</b>
Immobilisations incorporelles	9.063,49	9.400,11	9.614,76	9.624,69
Immobilisations corporelles	401,50	243,21	383,12	355,47
Autres actifs à long terme	98,00	140,12	150,53	182,66
<b>ACTIFS COURANTS</b>	<b>42.241,49</b>	<b>22.602,47</b>	<b>2.336,62</b>	<b>3.650,03</b>
Créances commerciales et autres	124,96	421,28	442,84	1.013,15
Avances à recevoir	2.045,14	122,93	-	654,10
Autres actifs à court terme	5.000,00	3.000,00	248,75	231,40
Trésorerie	35.071,39	19.058,26	1.645,03	1.751,38
<b>TOTAL DE L'ACTIF</b>	<b>51.804,48</b>	<b>32.385,91</b>	<b>12.485,03</b>	<b>13.812,85</b>
<b>CAPITAUX PROPRES</b>	<b>35.677,43</b>	<b>16.898,01</b>	<b>(2.259,89)</b>	<b>3.743,33</b>
Capital	24.576,96	22.138,01	9.974,51	9.974,51
Prime d'émission	57.011,60	33.326,30	-	-
Coût du capital	(3.970,14)	(2.853,10)	-	-
Emprunt convertible	-	-	11.406,35	4.036,10
Paievements fondés sur des actions	347,69	675,24	1.006,11	855,33
Perte reportée	(42.288,68)	(36.388,44)	(24.646,86)	(11.122,61)
<b>PASSIFS NON-COURANTS</b>	<b>11.745,45</b>	<b>12.099,12</b>	<b>11.265,92</b>	<b>7.963,40</b>
Locations Financement	250,59	27,12	108,89	116,26



Avances à rembourser	11.494,86	12.072,00	11.157,03	7.847,14
<b>PASSIFS COURANTS</b>	<b>4.381,60</b>	<b>3.388,78</b>	<b>3.479,00</b>	<b>2.106,12</b>
Locations Financements	67,21	79,25	160,49	189,84
Avances à rembourser	428,45	428,45	684,66	70,00
Dettes commerciales	3.025,78	2.169,36	1.770,31	1.086,26
Autres dettes à court terme	846,18	608,79	807,23	698,85
Dettes fiscales	13,98	102,93	56,31	61,17
<b>TOTAL DU PASSIF</b>	<b>51.804,48</b>	<b>32.385,91</b>	<b>12.485,03</b>	<b>13.812,85</b>

### **Actif**

Le total des actifs de la Société se compose principalement d'actifs incorporels, de placement de trésorerie et de valeurs disponibles. Les immobilisations incorporelles correspondent à la licence, conclue en août 2007 et étendue en octobre 2010, et à partir de 2012 aux coûts de développement de C-Cath<sub>ez</sub> (activés à compter de mai 2012).

Actuellement, la Société loue ses installations et est propriétaire de tous les équipements de bureau et de laboratoire. Les équipements de laboratoire sont financés par des contrats de location-financement (leasing) sur 36 mois.

Les avances à recevoir correspondent aux montants dus par la Région Wallonne sur les accords de financement non-dilutifs (avance récupérables et subsides). Une créance est actée lorsque la région confirme à la Société le montant dû, et qu'elle procède à la mise en paiement de ce montant.

La trésorerie, les placements et les équivalents de trésorerie s'élevaient à €40,1 millions au 30 juin 2014.

Au 31 décembre 2013, Cardio3 BioSciences disposait de €22,1 millions en trésorerie et dépôts à terme contre €1,6 million au 31 décembre 2012.

### **Passif**

Au cours du premier semestre 2014, 128.665 warrants ont été exercés pour une valeur totale de €0,7 million, résultant en des augmentations de capital pour un montant équivalent.

Le 30 juin 2014, la société a clôturé une augmentation de capital de €25 millions, totalement souscrite par Medisun International Ltd, investisseur financier basé à Hong-Kong.

En 2013, la Société a effectué deux augmentations de capital, augmentant le capital et la prime d'émission de respectivement €12,2 million et €33,3 million :

- Fin mai 2013, Cardio3 BioSciences a clôturé une levée de fonds privés, se matérialisant par une augmentation de capital de €19,0 millions d'euros par le biais d'un apport en nature de prêts d'actionnaires de €12,0 millions d'euros et d'un nouvel apport en numéraire de €7,0 millions d'euros.
- Le 5 juillet 2013, la Société a clôturé avec succès son introduction en bourse sur NYSE Euronext Brussels et NYSE Euronext Paris. Le 15 juillet 2013, au terme de l'exercice de l'option de sur-attribution, la société a émis un total de 1.588.725 nouvelles actions sur le marché au prix de €16,65, récoltant un montant brut total de €26,5 millions. Le produit de l'introduction en bourse est destiné à assurer le financement des activités de la Société jusqu'à la lecture des résultats primaires d'efficacité de l'essai clinique CHART-1, attendus fin 2015.

Les passifs non courants correspondent aux montants dus à la Région et au titre de location-financement. Les montants dus à la Région (comptabilisés sous forme d'avances) correspondent aux fonds reçus suite aux contrats pour lesquels la société a confirmé à la Région sa volonté de poursuivre le développement des résultats de la recherche. Sur le montant total comptabilisé au passif, seule une fraction (30%) est due au cours des années à venir.

Les 70% restants des dettes seront remboursées à la Région lorsque les projets de recherche et développement financés généreront des flux de trésorerie. Les remboursements sont dépendants du chiffre d'affaires et plafonnés à 0,3% sur les revenus futurs.

Les passifs courants concernent principalement les dettes fournisseurs, les dettes sociales et la partie à court terme des avances remboursables. L'augmentation des dettes à court terme au 30 juin 2014 par rapport à la fin de l'exercice 2013 est principalement attribuable à une augmentation des dettes fournisseurs, qui elles même résultent de l'augmentation de l'activité clinique de la Société.

### 11.5 *Incidence de l'inflation*

Les résultats de la Société pour les périodes considérées n'ont pas été affectés par l'inflation.

### 11.6 *Liquidité et fonds propres*

#### *Généralités*

Les besoins de liquidité de la Société concernent principalement le financement des dépenses de fabrication, cliniques, de qualité et des démarches réglementaires, de recherche et développement, des frais généraux et administratifs, des investissements, des remboursements des contrats de location-financement et des besoins en fonds de roulement.

La Société impute en compte de charges l'ensemble des coûts liés aux essais cliniques et à la recherche et développement, à l'exception depuis mai 2012 des frais de développement de C-Cath<sub>ez</sub>.

#### *Flux de trésorerie*

Le tableau suivant présente les flux de trésorerie consolidés de la Société pour les exercices clôturés aux 31 décembre 2013, 2012 et 2011, ainsi que pour les périodes de six mois clôturées aux 30 juin 2014 et 2013 tels que plus amplement détaillés dans les sections **Error! Reference source not found.** et **Error! Reference source not found.** « **Error! Reference source not found.** » des notes aux états financiers.

(€'000)	Semestre clôturé au 30 juin		Exercice clôturé au 31 décembre		
	2014	2013	2013	2012	2011
Trésorerie nette générée par les activités opérationnelles	(7.149,48)	(4.724,48)	(10.638,39)	(8.336,84)	(7.631,88)
Trésorerie nette générée par les activités d'investissement	(234,10)	(310,84)	(3.531,45)	(656,96)	(40,92)
Trésorerie nette générée par les activités de financement	25.396,71	7.333,35	31.583,07	8.887,45	5.597,29

Par rapport à la période de six mois clôturée le 30 juin 2013, le flux net de trésorerie provenant des activités opérationnelles a augmenté d'une manière significative à €-7,1 millions.

Cette augmentation s'explique en grande partie par l'ensemble des activités liées à l'étude clinique de Phase III, CHART-1.

Les flux de trésorerie générés par les activités d'investissement correspondent aux investissements effectués par la Société dans les actifs immobilisés payés en numéraire.

Les flux de trésorerie générés par les activités de financement représentaient un encaissement net de €25,4 millions au 30 juin 2014 contre €7,3 millions au 30 juin 2013. La Société a financé ses activités opérationnelles et d'investissement par le biais du financement dilutif de ses actionnaires et du financement non dilutif versé par la Région sous forme d'avances récupérables et de subventions.

### 11.7 *Notes sur les risques de taux d'intérêt, de crédit et de change*

La Société n'est pas exposée au risque de taux d'intérêt dès lors qu'elle n'a contracté que des contrats de location-financement pour de faibles montants. Elle estime par ailleurs que son risque de crédit est limité car la plupart de ses créances concernent des organismes publics solvables. Le risque de change de la Société est faible et limité compte tenu des faibles montants de ses contrats de ses contrats en

devises étrangères. La Société n'a pas à la date du Prospectus de mécanisme de couverture en matière de risque de change.

### **11.8 Règles d'évaluation importantes et estimations**

La préparation des états financiers de la Société requiert que la direction procède à des estimations raisonnables et des hypothèses qui influent sur les montant déclarés de l'actif et du passif tels qu'ils ressortent des états financiers à la date de clôture, ainsi que le chiffre d'affaire et les dépenses déclarés pour la période concernée. Ces estimations sont faites sur la base de la juste valeur des instruments financiers, des moins-values, des impôts différés, des provisions pour paiement des congés du personnel, des avances remboursables, des paiements fondés sur base des actions ainsi que de la durée de vie économique et de la valeur résiduelle des équipements, des frais de développement et licences.

Ces estimations sont sujettes à des incertitudes liées aux méthodes d'évaluation. Les futurs montants peuvent différer des résultats déclarés dans les états financiers.

#### *Traitement comptable des avances récupérables octroyées par la Région Wallonne*

Ces avances sont destinées au support de programmes de développement spécifiques. Au sein de chaque avance, trois phases sont distinguées ; la « phase de recherche », la « phase de décision » et la « phase d'exploitation ». Au cours de la phase de recherche, la Société remet des déclarations de créances à la Région qui, une fois approuvées, sont remboursées à la Société.

A leur obtention, ces avances sont comptabilisées comme des subsides d'exploitation car elles compensent des dépenses de recherche et développement tel que définis dans les contrats.

Au terme de la « période de recherche », la Société doit endéans 6 mois décider si elle exploite ou non le produit de la recherche (la « phase de décision »). La « phase d'exploitation » a une durée de 10 ans. Dans le cas où la Société décide d'exploiter les résultats du programme de recherche, l'avance devient remboursable et une dette est comptabilisée au passif du bilan. Les remboursements des avances à la Région ont deux composantes ; les remboursements liés au chiffres d'affaires (un pourcentage du chiffre d'affaires) et les remboursements non-liés au chiffre d'affaires (somme forfaitaire annuelle).

Les avances remboursables sont comptabilisées comme un prêt sans intérêt duquel le bénéfice des intérêts est considéré comme un subside d'exploitation. Dès lors, lorsque la société comptabilise la dette au passif, la Société (i) estime le plus fidèlement possible la période durant laquelle elle bénéficiera de l'avance, et (ii) détermine le montant de la subvention, à savoir la différence entre le montant nominal de l'avance et sa valeur actualisée à l'aide d'un taux de marché correspondant à une dette de même profil de risque pour la Société. La charge d'intérêts résultant de l'évaluation de la dette à chaque clôture par utilisation de la méthode du taux d'intérêt effectif est présentée sur la même ligne du compte de résultats que le produit d'intérêts résultant de l'amortissement du subside d'exploitation relatif à l'intérêt fictif.

Dans le cas où la Société décide de ne pas exploiter les résultats de la phase de recherche financés par une avance, cette avance ne devient pas remboursable, et les droits attachés aux résultats du programme sont transférés à la Région.

Ce traitement fait actuellement l'objet d'une évaluation au regard de l'interprétation et de l'application de la norme IAS 20, et que cette évaluation pourrait conduire à une modification dudit traitement.

Pour plus d'informations relatives aux règles d'évaluation de la Société, il est fait référence à la Section 3.2 du Rapport Annuel 2013.

## 12 MANAGEMENT ET GOUVERNANCE

### 12.1 Généralités

Cette section résume les règles et principes régissant la gouvernance de la Société en vertu du Code des sociétés et des statuts de la Société.

### 12.2 Composition du Conseil d'administration et du Management Exécutif

#### 12.2.1 Composition du Conseil d'administration

A la date du Prospectus, le Conseil d'administration se compose actuellement de neuf membres, dont un est administrateur exécutif (en qualité de membre de l'Equipe du Management Exécutif) et huit sont des administrateurs non exécutifs, en ce compris quatre administrateurs indépendants.

Nom	Fonction	Terme <sup>[1]</sup>	Adresse professionnelle	Appartenance à un comité du Conseil
Michel Lussier	Président	2016	3661 Valley Centre Dr. San Diego CA 92130, États-Unis	Membre du Comité de nomination et de rémunération
LSS Consulting SPRL, représentée par son représentant permanent Christian Homsy <sup>[2]</sup>	Administrateur exécutif	2016	Avenue des Sittelles 99, 1150 Woluwé-Saint-Pierre	
William Wijns	Administrateur non exécutif	2016	Rue Général Leeman 12, 1040 Etterbeek	
Serge Goblet	Administrateur non exécutif	2016	Chaussée de Waterloo 1589D, 1180 Bruxelles	
Pienter-Jan BVBA, représentée par son représentant permanent Chris Buyse <sup>[3]</sup>	Administrateur indépendant	2016	Baillet Latourlei 119A, 2930 Brasschaat	Membre du Comité de nomination et de rémunération
R.A.D Life Sciences BVBA, représentée par son représentant permanent Rudy Dekeyser <sup>[4]</sup>	Administrateur indépendant	2016	Klein Nazareth 12, 9840 De Pinte	Membre du Comité de nomination et de rémunération
Jean-Marc Heynderickx	Administrateur indépendant	2019	Chemin des Luis, 1936 Verbier, Suisse	
Chris De Jonghe	Administrateur non exécutif	2017	Jan Davidlaan 50, 2630 Aartselaar	
Hanspeter Spek	Administrateur indépendant	2018	Square Latour Maubourg 4, 75007 Paris France	

[1] Le mandat de l'administrateur expirera immédiatement après l'assemblée générale ordinaire tenue dans l'année indiquée en regard du nom de l'administrateur. Le mandat de tous les administrateurs expirera en 2016, excepté pour le mandat de Jean-Marc Heynderickx qui expirera le 31 Janvier 2019, les mandats de Sparaxis SA et Chris De Jonghe qui expireront le 25 septembre 2017 et le mandat de Hanspeter Spek qui expirera en 2018.

[2] Christian Homsy agit en tant que représentant permanent de LSS Consulting SPRL, une société de gestion belge dont le siège social est établi à 1150 Woluwe-Saint-Pierre, Avenue des Sittelle 99.

[3] Chris Buyse agit en tant que représentant permanent de Pienter-Jan BVBA, une société de gestion belge dont le siège social est établi à 2930 Brasschaat, Baillet Cafourlei 119 A.

[4] Rudy Dekeyser agit en tant que représentant permanent de R.A.D Life Sciences BVBA, une société de gestion belge dont le siège social est établi à 9840 De Pinte, Klein Nazareth 12.

Les paragraphes suivants contiennent de brèves biographies de chacun des administrateurs, ou de son représentant permanent si l'administrateur est une personne morale, avec une indication des autres mandats pertinents en tant que membre d'organes administratifs, de gestion ou de supervision dans d'autres sociétés au cours des cinq dernières années.

**Michel Lussier, Président, Président du Conseil d'administration**, - Michel Lussier, est titulaire du diplôme de Bachelier de Sciences en Ingénierie Electrique ainsi que du diplôme de Master en Sciences Ingénierie Biomédicale de l'Université de Montréal. Il est également titulaire d'un MBA de l'INSEAD (Institut Européen d'Administration des Affaires), France. Michel est cofondateur de Cardio3 BioSciences, et en a présidé le Conseil d'administration depuis sa création en juillet 2007. Il a également été le cofondateur et le président du conseil d'administration de l'entité précédente de la Société, Cardio3 SA, depuis sa création en 2003 jusqu'à sa liquidation en 2008. Depuis septembre 1994 jusqu'à son acquisition par Guidant en 1998, Michel a dirigé en tant que Vice-président et Directeur Général des Opérations Européennes, la filiale Européenne de InControl Corp. Entre octobre 1998 et mars 2002, Michel a été Vice-président et Directeur Général Europe de Novoste Corp, une société de dispositifs médicaux. Entre juillet 2002 et 2007, Michel a occupé le poste de vice-président et Directeur Général Europe, Afrique et Moyen Orient pour Volcano Corporation, dont le siège social se trouve à San Diego, Californie, États-Unis. De 2007 à octobre 2012, Michel a été Président du Groupe systèmes d'imagerie avancés, affaires cliniques et scientifiques au niveau mondial toujours pour Volcano, et direction générale pour l'Europe, l'Afrique et le Moyen Orient. Depuis octobre 2012, Michel occupe le poste de Président, affaires cliniques et scientifiques pour Volcano. En février 2002, il créa Medpole S.A./N.V., un incubateur de distribution européen, basé en Belgique, pour les jeunes sociétés actives dans les dispositifs médicaux. Il possède 15 années d'expérience opérationnelle chez Medtronic Inc, où il était chargé de guider les activités principales de l'entreprise en Europe à titre de Business Director, Cardiac Pacing. Michel est également CEO de Medpole SA et a présidé divers comités au sein d'Eucomed. Il a en plus siégé dans plusieurs conseils d'administration de jeunes sociétés innovantes actives dans les dispositifs médicaux.

**Christian Homsy (représentant permanent de LSS Consulting SPRL), Administrateur exécutif** - Christian Homsy, a obtenu son diplôme de Docteur en Médecine à l'Université Catholique de Louvain, et est détenteur d'un MBA de l'IMD à Lausanne (Suisse). Il est Chief Executive Officer (CEO) de Cardio3 BioSciences depuis sa création. Christian a acquis son expérience du secteur en occupant des fonctions de haut niveau en recherche et développement, commercialisation, vente et développement commercial chez Guidant Corporation, fabricant réputé d'équipements médicaux pour le traitement de maladies cardiovasculaires. Il a également fondé le Guidant Institute for Therapy Development, un établissement phare pour la formation des médecins et professionnels des soins de santé, dont la notoriété s'étend à l'échelon international. Christian a toujours excellé dans la mise en place d'entreprises aux équipes réputées, fixant la norme à l'intérieur comme à l'extérieur de l'organisation. Avant de rejoindre Cardio3 BioSciences, Christian Homsy était directeur général de Medpole, un incubateur de distribution européen visant à lancer les opérations européennes de jeunes entreprises innovantes et œuvrant dans le secteur des équipements médicaux ou de la biotechnologie. Il détient également un mandat d'administrateur au sein de Medpole SA.

**William Wijns, Administrateur non exécutif** - Cofondateur de Cardio3 BioSciences, William Wijns est le représentant permanent de la SCRL Cardiovascular Center Aalst. Le docteur William Wijns a obtenu son diplôme de médecine en 1976 à l'Université de Louvain en Belgique, où il a obtenu son diplôme de cardiologie en 1981. Il a ensuite rejoint le Thorax Center à Rotterdam, afin de contribuer activement aux premières applications de la cardiologie nucléaire, de la thrombolyse et de la dilatation coronarienne. Après deux ans comme Professeur agrégé invité en sciences radiologiques à l'UCLA, le Dr Wijns a rejoint la faculté de médecine de Louvain (Bruxelles), où il a dirigé le programme de TEP cardiaque et est devenu professeur en cardiologie clinique. Ses recherches ont porté sur la régulation du flux de sang coronarien et du métabolisme cardiaque dans le contexte de la cardiopathie ischémique. Depuis 1994, le Dr. Wijns est co-directeur du Cardiovascular Center Aalst et est principalement actif en tant que cardiologue d'intervention. Plus récemment, il a contribué aux applications cliniques de l'angiographie coronarienne non invasive avec recours à la tomodensitométrie

multicouche. Il a rédigé plus de 300 publications dans des revues révisées par des pairs et occupe diverses fonctions au sein d'organisations professionnelles et scientifiques nationales comme internationales. Durant les cinq années écoulées, il a détenu un mandat d'administrateur de la Société Européenne de Cardiologie (président du comité des relations européennes 2008-2010) et de la World Heart Federation . Il est actuellement Président du Conseil d'Administration de l'EuroPCR, le congrès officiel de l'Association Européenne pour les Interventions Cardiovasculaires Percutanées.

**Serge Goblet, Administrateur non exécutif** - Serge Goblet détient un master en sciences commerciales et consulaires de l'ICHEC, Belgique et a de nombreuses années d'expérience internationale en tant que directeur de sociétés Belges et étrangères. Il est le directeur général de TOLEFI SA, une société holding belge et détient des mandats d'administrateur dans des filiales de Tolefi.

**Chris Buyse (représentant permanent de Pienter-Jan BVBA), Administrateur indépendant** - Chris Buyse détient un Master en Sciences Economiques Appliquées de l'Université d'Anvers, et un MBA de la Vlerick School of Management à Gand. Il apporte à Cardio3 BioSciences plus de 20 ans d'expérience dans le domaine de la finance internationale ainsi qu'une expérience dans l'adoption des meilleures pratiques de direction financière. Depuis août 2006, Chris est CFO et administrateur de ThromboGenics NV, une société active en biotechnologies cotée sur Euronext Brussels. Avant de rejoindre ThromboGenics, il était CFO de l'entreprise Belge CropDesign, dont il a coordonné l'acquisition par BASF en juillet 2006. Avant de rejoindre CropDesign, il était manager finance de WorldCom/MCI Belux, une filiale Européenne d'une des plus grande sociétés mondiales de télécommunications et CFO et CEO par intérim de Keyware Technologies. De plus, Chris a été également en charge de nombreuses fonctions financières en tant que contrôleur financier et auditeur interne chez Spector Photo Group, Suez Lyonnaise des eaux et Unilever. Il est actuellement administrateur en son nom propre ou en tant que représentant permanent de société de management des sociétés privées suivantes : Bone Therapeutics SA, Iteos SA, Q-Biologicals NV, Immo David NV, Pinnacle Investments SA, CreaBuild NV, Pienter-Jan BVBA, ThromboGenics NV, Life Science Research Partners VZW (un actionnaire de la Société) et Keyware Technolgies NV

**Rudy Dekeyser (représentant permanent de R.A.D. Life Sciences BVBA), Administrateur indépendant** - Rudy Dekeyser est titulaire d'un doctorat en biologie moléculaire de l'Université de Gand. Depuis 2012, Rudy est directeur associé du LSP Health Economics Fund, un fonds de placement privé investissant dans des sociétés européennes et nord-américaines actives dans le domaine de la santé et à un stade de développement avancé. Avant de rejoindre LSP, Rudy était directeur général du VIB (Institut flamand de Biotechnologie) pendant plus de 16 ans. Il occupe un poste d'administrateur non exécutif chez Remynd NV, et a occupé jusqu'à récemment des postes d'administrateur non exécutif chez Devgen NV, CropDesign NV, Ablynx NV, Actogenix NV, Pronota NV, Flandersbio VZW, Bioincubator Leuven NV, Biolign NV et Multiplicom NV. Rudy est cofondateur de l'ASTP (association des professionnels européens du transfert scientifique et technologique) et président d'EMBLEM et du conseil de valorisation du programme national de génomique néerlandais (Netherlands Genomics Initiative, NGI). Il a occupé le poste de conseiller auprès de plusieurs fonds de capital d'amorçage et capital-risque et auprès de nombreux comités d'innovation régionaux et internationaux.

**Jean-Marc Heynderickx, Administrateur indépendant** - détient un diplôme en marketing de l'Université de Charleroi (Belgique). Jean-Marc Heynderickx a développé sa carrière au sein du Groupe Louis Delhaize et était PDG du Groupe de 1995 à 2010. En cette qualité, il était également président de sociétés de sous-holding en France, au Luxembourg et aux Pays-Bas. De 2000 à 2005, il était membre du conseil de l'organisation nationale des commerçants Comeos (Fedis) et de la Chambre de Commerce de Charleroi. En 2005, Jean-Marc Heynderickx a suivi le programme exécutif Solvay dans le domaine de l'immobilier. Jean-Marc est maintenant PDG du groupe Nextgen, une société holding de capital-risque privée gérant 18 sociétés et active en Belgique, en France, en Hongrie et en Roumanie. À l'heure actuelle, il est également membre du conseil d'administration de FRI (First Retail International), un fonds d'investissement belge spécialisé dans le stockage de marchandises destinées à la vente au détail. En 2006, Jean-Marc a été cofondateur de la Banque alimentaire de Budapest.

**Chris De Jonghe, Administrateur non exécutif** - est titulaire d'un doctorat en Sciences et d'un graduat en droit de l'université d'Anvers. Elle détient également un post-doctorat de l'UA-KUL. Depuis

2013, Chris est Group Manager Venture Capital chez PMV, une société d'investissement flamande. Avant de rejoindre PMV, Chris était Licensing Manager et ensuite Business Development Manager du VIB (Institut flamand de Biotechnologie). Chris est représentante permanente de Vinnof en tant que membre du conseil d'administration de AgroSavfe NV et eSaturnus NV et en tant qu'observateur au sein du conseil d'administration de Amaken NV and Formac NV. Elle est également représentante permanent de PMV au sein du conseil d'administration de Vesalius Biocapital I Sicar et Vesalius Biocapital II Sicar. Elle est membre de FlandersBio et IFB Benelux.

**Hanspeter Spek, Administrateur indépendant** - a débuté sa carrière chez Pfizer où, pendant plus de dix ans et après une formation générale approfondie en gestion commerciale, il a occupé plusieurs postes, y compris de direction. Il rejoint ensuite Sanofi, dans un premier temps en tant que Directeur Marketing avant d'être nommé Vice-Président exécutif des opérations internationales en 2000. Lorsque Sanofi et Aventis fusionnent en 2004, il devient Vice-Président exécutif des opérations pharmaceutiques. En 2009, il est nommé Président des opérations mondiales. Mi 2013, il prend sa retraite et quitte Sanofi. Il rejoint Advent International comme Senior Advisor pour les investissements en sciences de la vie. Il continue de siéger en tant que Président au Conseil d'Administration de Sanofi Allemagne.

***Déclaration en matière de litiges concernant les administrateurs ou leurs représentants permanents***

À la date du présent Prospectus, aucun des administrateurs de la Société - ou de leurs représentants permanents si l'administrateur est une personne morale -, n'a, au cours de ces cinq dernières années :

- été condamné dans le cadre de fraudes ;
- fait l'objet d'une incrimination publique officielle et/ou d'une sanction par toute autorité légale ou réglementaire (en ce compris tout organe professionnel désigné) ; ou
- été révoqué par une cour ou un tribunal de sa qualité de membre de l'organe d'administration, de gestion ou de contrôle de toute société, ou empêché d'agir dans l'administration ou la gestion des affaires de toute société.

Les administrateurs suivants de la Société ont également été administrateurs de Cardio3 SA, liquidée le 13 novembre 2008 : Michel Lussier, Serge Goblet et William Wijns. Christian Homsy occupait à l'époque une fonction de management au sein de Cardio3 SA. Serge Goblet a été administrateur d'Air Sensor SA (France) déclarée en faillite le 1er septembre 2009. À l'exception de ces cas, aucun administrateur n'a exercé une fonction de cadre supérieur ou de membre de l'organe administratif, de gestion ou de contrôle d'une société quelconque au moment de, ou précédent, sa faillite, son administration judiciaire ou sa liquidation.

**12.2.2 Composition de l'Equipe du Management Exécutif**

A la date du présent Prospectus, l'Equipe du Management Exécutif se compose du « Chief Executive Officer » (CEO, qui est le Président de l'Equipe du Management Exécutif), du « Chief Financial Officer » (CFO), du vice-président de la recherche et du développement et du directeur des opérations (COO).

Les membres actuels de l'Equipe du Management Exécutif sont repris dans le tableau ci-dessous.

Nom	Fonction	Année de naissance
LSS Consulting SPRL, représentée par son représentant permanent, Christian Homsy	Chief Executive Officer	1958
Patrick Jeanmart SPRL, représentée par son représentant permanent, Patrick Jeanmart	Chief Financial Officer	1972
Advanced Therapies Consulting Ltd., représentée par son représentant permanent, Peter de	Vice-président de la recherche et du développement	1957

---

**Waele**

<b>Mont Faron SPRL, représentée par son représentant permanent Gaëtane Metz</b>	<b>Directeur des opérations (Chief Operating Officer - COO)</b>	<b>1968</b>
---	---	-------------

---

Les paragraphes suivants contiennent de brèves biographies de chacun des membres de l'Equipe du Management Exécutif, ou de son représentant permanent si un membre de l'Equipe du Management Exécutif ou un Manager-clé est une personne morale.

**Christian Homsy, CEO** - voir la section 12.2.1 « Composition du Conseil d'administration »

**Patrick Jeanmart (représentant permanent de Patrick Jeanmart SPRL), CFO** - M. Jeanmart a obtenu une Maîtrise en économie à l'Université de Namur, en Belgique. Il est Chief Financial Officer depuis septembre 2007. Avant de rejoindre Cardio3 BioSciences, Patrick a travaillé pour IBA (Ion Beam Applications, Belgique) pendant six ans, où il a occupé, à haut niveau, divers postes de gestion financière dans plusieurs filiales d'IBA implantées en Belgique, en Italie, au Royaume-Uni et aux États-Unis. Entre janvier 2004 et 2007, Patrick a agi en qualité de vice-président des finances chez IBA Molecular. Il est également CFO de Medpole SA et de Biological Manufacturing Services SA.

**Peter de Waele (représentant permanent d'Advanced Therapies Consulting Ltd), vice-président de la recherche et du développement** - M. de Waele est titulaire d'une maîtrise en sciences biochimiques et physiologiques de l'Université de Gand, en Belgique. Il a obtenu son Doctorat en biologie moléculaire au département de Biologie moléculaire dirigé par le Professeur Walter Fiers à la même université, où il a été Professeur adjoint jusqu'en 1986. Le Dr De Waele est l'auteur et co-auteur de nombreuses publications scientifiques revue par des pairs, en plus d'être inventeur de plusieurs brevets et applications brevetées. Il est vice-président de la recherche et du développement depuis novembre 2010. Le Dr De Waele amène non seulement son expérience clinique à Cardio3 BioSciences, mais il a également de nombreuses années d'expérience en entreprise. Consultant pour l'industrie pharmaceutique et biotechnologique depuis 2006, il nourrit un intérêt particulier pour le développement de produits liés aux cellules souches adultes pour différentes indications thérapeutiques. Jusqu'en 2006, le Dr De Waele a été Chief Operating Officer chez XCELLentis S.A., société de biotechnologie développant des thérapies pour la cicatrisation basées sur les cellules souches et des dispositifs médicaux. Avant de fonder XCELLentis en 2001, il a occupé diverses fonctions dirigeantes au sein d'Innogenetics S.A. En tant que Chief Therapeutics Officer d'Innogenetics et COO d'XCELLentis, il a dirigé plusieurs essais cliniques multicentriques internationaux axés sur des vaccins recombinants et des produits médicaux innovants d'origine cellulaire. De plus, le Dr De Waele est également le Directeur Général de Advanced Therapies Consulting Limited. Il est également consultant en affaires réglementaires, assurance qualité et contrôle qualité et recherche et développement chez CryoSave AG en Suisse ainsi que Personne Responsable pour la banque de tissus néerlandaise Stichting Cryo-Save.

**Gaëtane Metz Waele (représentant permanent de Mont Faron SPRL), directeur des opérations (COO)** - Mme Metz détient un doctorat en Bio-Ingénierie et en Ingénierie Bio-Médicale de l'Université Libre de Bruxelles (ULB). Elle dispose d'une solide expérience dans le secteur médical, tant au niveau de la recherche et développement que dans la gestion de programmes cliniques et la maîtrise des procédés opérationnels. Elle dispose d'une vaste expertise dans les domaines d'automatisation des procédés de production, de la gestion des inspections réglementaires, de l'intégration d'entités de production, de la réorganisation et la simplification des procédures, ou encore dans le transfert de produits en développement en production industrielle. Avant de rejoindre Cardio3 BioSciences, Gaëtane Metz était Directeur Général de la division « Life Sciences, Energy & Industry » de Altran Europe. Elle a également occupé des postes de direction au sein de CVO CyberConseil, et de GlaxoSmithKlineBiologicals (GSK) où elle a travaillé pendant 11 ans. Ses précédentes fonctions l'ont amenée à gérer tous les aspects et étapes de la gestion de projet, à rapprocher des équipes pour travailler en étroite collaboration et ainsi accélérer les procédés et parvenir à une plus grande efficacité.



## ***Déclaration en matière de litiges concernant les membres de l'Equipe du Management Exécutif ou leurs représentants permanents***

À la date du présent Prospectus, aucun des membres de l'Equipe du Management Exécutif de la Société - ou de leurs représentants permanents si le membre de l'Equipe de Management Exécutif est une personne morale - n'a, au cours de ces cinq dernières années :

- été condamné dans le cadre de fraudes ;
- fait l'objet d'une incrimination publique officielle et/ou d'une sanction par toute autorité légale ou réglementaire (en ce compris tout organe professionnel désigné) ; ou
- été révoqué par une cour ou un tribunal de sa qualité de membre de l'organe d'administration, de gestion ou de contrôle de toute société ou empêché d'agir dans l'administration ou la gestion des affaires de toute société.

Christian Homsy et Patrick Jeanmart ont occupé des postes de management au sein de Cardio3 SA, société liquidée le 13 novembre 2008. À l'exception de ces cas, aucun membre de l'Equipe du Management Exécutif n'a exercé une fonction de cadre supérieur ou de membre de l'organe administratif, de direction ou de contrôle d'une société quelconque au moment de, ou précédent, sa faillite, son administration judiciaire ou sa liquidation.

### **12.3 Gouvernance d'entreprise**

#### **12.3.1 Dispositions générales**

Cette section résume les règles et principes selon lesquels la gouvernance d'entreprise de la Société a été organisée, en vertu du Code des sociétés, des statuts de la Société et de la charte de gouvernance d'entreprise de la Société.

La charte de gouvernance d'entreprise de la Société a été adoptée par le Conseil d'administration le 17 juin 2013 conformément au CGE . Le CGE est fondé sur un système basé sur le principe « se conformer ou s'expliquer » : les sociétés belges cotées sont tenues de respecter le CGE, mais peuvent toutefois s'écarter de ses dispositions et lignes de conduite (mais pas de ses principes) à condition de justifier un tel écart.

Le Conseil d'administration de la Société entend se conformer au CGE mais estime que les dérogations suivantes sont justifiées au vu de la situation particulière de la Société :

- Clause 7.7 CGE : Les administrateurs non exécutifs perçoivent une rémunération fixe en vertu de leur appartenance au Conseil d'administration ainsi que de leur présence lors des réunions des comités dont ils sont membres. En principe, ils ne perçoivent aucune rémunération liée aux performances, ni d'options ou de warrants en leur qualité d'administrateur. Le Conseil d'administration peut néanmoins proposer, lors de l'assemblée générale et sur avis du Comité de nomination et de rémunération, de déroger à ce principe si à l'opinion raisonnable du Conseil d'administration, l'octroi d'options ou de warrants s'avère nécessaire pour attirer ou conserver des administrateurs non exécutifs disposant d'une expérience, d'une expertise et d'un savoir particulièrement pertinents. Pour obtenir un aperçu des warrants détenus par les administrateurs, une référence est faite à la section 12.8.1 « Actions et warrants détenus par les administrateurs ».
- Clause 4.6 CGE : Jean-Marc Heynderickx a été nommé administrateur le 31 janvier 2013 pour une durée de 6 ans, ce qui dépasse la durée maximale de 4 ans pour le mandat d'un administrateur, tel que défini dans le CGE. Cette nomination a été faite à une période où le CGE n'était pas applicable à la Société. Dans le futur, la Société s'assurera que le mandat des administrateurs ne dépasse une durée de 4 ans, tel que défini dans le CGE.

Conformément au CGE, le Conseil d'administration de la Société révisera sa charte de gouvernance d'entreprise de temps à autre afin d'y apporter les changements qu'il juge nécessaires et appropriés. La charte ainsi que les statuts de la Société sont disponibles sur le site internet de la Société

([www.c3bs.com](http://www.c3bs.com)) et peuvent être obtenus gratuitement au siège social de la Société. Dans son rapport annuel relatif à l'exercice financier clôturé le 31 décembre 2013, publié en 2014 (ainsi que pour tout exercice financier ultérieur), le Conseil d'administration consacre un chapitre spécifique à la gouvernance d'entreprise. Celui-ci décrit les pratiques de gouvernance d'entreprise observées par la Société au cours de cet exercice, y compris les informations spécifiques exigées par la législation en vigueur et le CGE.

Conformément à l'Article 96, §2 du Code des sociétés, la déclaration de gouvernance d'entreprise inclut au moins les informations suivantes : le code de gouvernance d'entreprise appliqué par la Société (c.-à-d. le CGE) , les motivations de toute dérogation au CGE (conformément à l'obligation « de se conformer ou de s'expliquer ») ; les principales caractéristiques des systèmes de contrôle interne et de gestion des risques dans le cadre du processus d'établissement de l'information financière ; la structure de l'actionnariat, telle que résultant des déclarations de transparence fournies à la Société par ses actionnaires et de certaines informations financières et d'entreprise ; la composition et le fonctionnement de ses organes de gestion et de leurs comités ; ainsi qu'un aperçu des actions menées pour veiller à ce qu'au moins 1/3 des membres du Conseil d'administration soit du sexe opposé.

La déclaration de gouvernance d'entreprise inclut également un rapport de rémunération distinct, préparé par le Comité de nomination et de rémunération, pour l'exercice financier clôturé le 31 décembre 2013, publié en 2014 (et pour tout exercice financier ultérieur). Ce rapport de rémunération inclut, conformément à l'article 96, §3 du Code des sociétés, au moins des informations sur, entre autres : (i) la procédure adoptée au cours de l'exercice social pour élaborer la politique de rémunération ainsi que la politique de rémunération effectivement suivie durant l'exercice social concerné ; (ii) la rémunération et tous les autres avantages octroyés directement ou indirectement par la Société ou une société incluse dans son périmètre de consolidation aux administrateurs non exécutifs sur une base individuelle ; (iii) information sur les critères, la période et les méthodes utilisés pour calculer la rémunération variable due aux Dirigeants ; (iv) un aperçu ventilé du package de rémunération du CEO ; (v) le montant global de la rémunération des Dirigeants (autres que le CEO), ventilé par catégorie ; (vi) une vue d'ensemble individuelle des actions, des options sur actions et autres droits d'acquiescer des actions caduques, détenues ou exercées par les Dirigeants ; (vii) les indemnités de départ (potentielles) des Dirigeants et les droits de récupération de la Société concernant la rémunération variable de Dirigeants attribuée sur la base d'informations financières erronées. Le Conseil d'administration fournit le rapport de rémunération au conseil d'entreprise (ou à d'autres organes ou personnes désignés pour représenter les employés, si un tel conseil n'existe pas - c'est-à-dire les délégués des employés au sein du comité pour la prévention et la protection au travail ou, en l'absence d'un tel comité, les délégués syndicaux).

L'assemblée générale ordinaire, chargée de statuer sur le rapport annuel du Conseil d'administration, statue aussi, par le biais d'un vote distinct, sur le rapport de rémunération.

## **12.4 Conseil d'administration**

### **12.4.1 Dispositions générales**

Conformément à l'article 521 du Code des sociétés, la Société est dirigée par un Conseil d'administration agissant comme organe collégial. Le rôle du Conseil d'administration consiste à poursuivre le succès à long terme de la Société via un leadership entrepreneurial en permettant l'évaluation et la gestion des risques. Le Conseil d'administration doit déterminer les valeurs et la stratégie de la Société, ses préférences en termes de prise de risque et ses politiques clés. Il doit s'assurer que le leadership adéquat ainsi que les ressources financières et humaines requises sont en place afin que la Société puisse atteindre ses objectifs.

La Société a opté pour une structure de gouvernance à un seul niveau. Conformément à l'article 522 du Code des sociétés, le Conseil d'administration est l'organe décisionnel ultime de la Société, sauf pour les domaines réservés par la loi ou par les statuts de la Société à l'assemblée générale.

Les statuts de la Société stipulent que le nombre d'administrateurs de la Société - qui peuvent être des personnes physiques ou morales et ne doivent pas nécessairement être actionnaires - sera de cinq minimum. Le Conseil d'administration estime actuellement que le nombre optimal d'administrateurs se situe entre cinq et 10. Au moins la moitié des membres du Conseil d'administration sont des administrateurs non exécutifs, en ce compris trois administrateurs indépendants minimum.

Les administrateurs de la Société sont nommés par l'assemblée générale. Les statuts de la Société stipulent que chaque Actionnaire de Référence, à savoir PMV et Sofipole, dispose séparément du droit de proposer des candidats au poste d'un administrateur, aussi longtemps que cet Actionnaire de Référence ou l'une de ses sociétés liées, détient au moins 75% du nombre total des actions conjointement détenues par cet Actionnaire de Référence ou l'une de ses sociétés liées après l'offre publique d'acquisition, savoir 661.172 actions conjointement détenues par Sofipole et S.R.I.W. (société liée à Sofipole) et 570.571 actions détenues par PMV. Si un Actionnaire de Référence, ayant le droit de proposer des candidats pour un mandat d'administrateur, ne présente pas de liste de candidats, l'assemblée générale des actionnaires peut soit nommer un administrateur pour remplir la position pour laquelle aucune liste de candidats n'a été proposée, lequel mandat perdurera jusqu'à ce que l'Actionnaire de Référence concerné ait présenté une liste de candidats pour cette position d'administrateur, soit ne pas nommer d'administrateur. Néanmoins, conformément au Code des sociétés, si le mandat d'un administrateur devient vacant à la suite de son décès ou de sa démission, les administrateurs restants auront le droit de désigner temporairement un nouvel administrateur pour combler la vacance jusqu'à la première assemblée générale consécutive à la vacance du mandat. Le nouvel administrateur mènera à son terme le mandat devenu vacant. La charte de gouvernance d'entreprise stipule que les administrateurs peuvent être désignés pour une durée maximale (renouvelable) de quatre ans.

Le Conseil d'administration ne peut délibérer et statuer valablement que si la moitié au moins de ses membres sont présents ou représentés. Si ce quorum n'est pas atteint, une nouvelle réunion du Conseil d'administration pourra être convoquée par tout administrateur pour délibérer et statuer sur les points de l'ordre du jour pour lesquels le quorum n'a pu être respecté, à condition qu'au moins deux membres soient présents. Le Conseil d'administration se réunit sur convocation du président du Conseil (ou de toute personne à qui le président délègue ce pouvoir) ou à la demande d'au moins deux administrateurs, chaque fois que les intérêts de la Société le requièrent. En principe, le Conseil d'administration se réunira au moins quatre fois par an.

Le président du Conseil d'administration aura une voix prépondérante pour les points soumis au Conseil d'administration en cas d'égalité des suffrages, sauf si le Conseil d'administration est constitué de deux membres.

#### **12.4.2 Président**

Les statuts de la Société stipulent que le Conseil d'administration désigne un Président parmi ses membres.

Le président du Conseil d'administration assure la direction du Conseil d'administration. Il prend les mesures nécessaires pour instaurer un climat de confiance au sein du Conseil d'administration, contribuant à la mise en place de discussions ouvertes, de divergences d'opinions constructives et d'un soutien pour les décisions du Conseil d'administration. Le Président encourage une interaction efficace entre le Conseil d'administration et ses comités, en particulier l'Equipe du Management Exécutif. Le Président entretient une relation étroite avec l'Equipe du Management Exécutif, auquel il prodigue assistance et conseils, tout en respectant intégralement les responsabilités exécutives de l'Equipe du Management Exécutif.

Le président a encore d'autres tâches spécifiques. Elles sont décrites en détail dans le règlement d'ordre intérieur du Conseil d'administration, qui figure dans la charte de gouvernance d'entreprise de la Société.

### 12.4.3 Administrateurs indépendants

Un administrateur ne peut être considéré comme administrateur indépendant que s'il satisfait au moins aux critères spécifiés dans le Code des sociétés. Les critères d'indépendance de l'article 526ter du Code des sociétés peuvent être résumés comme suit :

- l'administrateur n'a pas été membre exécutif du Conseil d'administration, membre du comité de direction (si un tel organe devait être créé) ou délégué à la gestion journalière auprès de la Société (ou des sociétés qui lui sont liées, le cas échéant) durant les cinq années précédant sa nomination ;
- l'administrateur n'a pas été administrateur non exécutif pendant plus de trois mandats successifs ou plus de douze ans ;
- l'administrateur n'a pas fait partie du personnel de direction de la Société (ou d'une société liée, le cas échéant) durant les trois années précédant sa nomination ;
- l'administrateur ne perçoit pas et n'a pas perçu de rémunération ou un autre avantage financier significatif de la Société (ou d'une société liée, le cas échéant) en dehors des tantièmes et de la rémunération perçus en tant qu'administrateur non exécutif ou membre d'un organe de surveillance ;
- l'administrateur ne détient pas de droits sociaux équivalents ou supérieurs à 10 % du capital, du « fonds social » ou d'une catégorie d'actions dans la Société. Si l'administrateur détient des droits sociaux représentant moins de 10 % :
- ces droits, additionnés avec les droits au sein de la Société détenus par des sociétés dont l'administrateur a le contrôle, ne peuvent pas être équivalents ou supérieurs à 10 % du capital, du fonds social, ou d'une catégorie d'actions de la Société ;
- ou les actes de disposition relatifs à ces actions ou l'exercice des droits y afférents ne peuvent pas être soumis à des stipulations conventionnelles ou à des engagements unilatéraux de l'administrateur.
- l'administrateur indépendant ne peut en aucun cas représenter un actionnaire rentrant dans les conditions spécifiées en vertu de ce critère ;
- l'administrateur n'entretient pas et n'a pas entretenu, au cours du dernier exercice social, une relation d'affaire significative avec la Société (ou une société liée, le cas échéant) directement ou en tant qu'associé, actionnaire, membre du Conseil d'administration ou membre du personnel de direction d'une société ou d'une personne entretenant une telle relation ;
- l'administrateur n'est pas, et n'a pas été au cours des trois dernières années, associé ou salarié du commissaire de la Société, actuel ou précédent, ou d'une société ou personne qui lui est liée ;
- l'administrateur n'est pas administrateur exécutif d'une société dans laquelle un administrateur exécutif de la Société siège en tant qu'administrateur non exécutif, ou membre d'un organe de surveillance, et n'entretient pas d'autres liens importants avec des administrateurs exécutifs de la Société du fait de fonctions occupées dans d'autres sociétés ou organes ;
- le conjoint, cohabitant légal, ou parent ou allié jusqu'au deuxième degré de l'administrateur n'est pas membre du Conseil d'administration, du comité de direction (si un tel organe devait être créé), délégué à la gestion journalière ou membre du personnel de direction de la Société (ou d'une société liée, le cas échéant) et ne satisfait pas à l'un des critères susmentionnés.

Le Conseil d'administration indique dans son rapport annuel quels administrateurs il considère comme indépendants.

Les administrateurs indépendants de la Société sont M. Jean-Marc Heynderickx, Mr Dekeyser, Pienter-Jan BVBA (représentée de façon permanente par Chris Buyse) et Hanspeter Spek.

## 12.5 *Comités au sein du Conseil d'administration*

### 12.5.1 **Généralités**

Sans préjudice du rôle, des responsabilités et du fonctionnement de l'Equipe du Management Exécutif tels que spécifiés à la section 12.6.2 « L'Equipe du Management Exécutif » ci-après, le Conseil d'administration peut établir des comités spécialisés, qui seront chargés d'analyser des thèmes spécifiques et de formuler des recommandations pertinentes au Conseil d'administration. Ces comités ont un rôle exclusivement consultatif et la prise de décisions demeure la responsabilité collégiale du Conseil d'administration. Le Conseil d'administration établit le règlement d'ordre intérieur de chaque comité, qui régit l'organisation, les procédures, les politiques et les activités du comité en question.

### 12.5.2 **Comité d'audit**

Les « grandes » sociétés cotées (telles que définies à l'article 526bis § 3 du Code des sociétés) sont légalement tenues de constituer un comité d'audit au sein de leur Conseil d'administration. À la date de ce Prospectus, la Société ne peut être qualifiée de « grande » société et a décidé de ne pas constituer un Comité d'audit distinct. Conformément à l'article 526bis du Code des sociétés, la fonction d'audit est dès lors exercée par l'ensemble du Conseil d'administration. Dans ce contexte, l'administrateur Chris Buyse (représentant permanent de Pienter-Jan BVBA) a été identifié comme l'administrateur disposant de l'expertise nécessaire en matière de comptabilité et d'audit.

### 12.5.3 **Comité de nomination et de rémunération**

Les « grandes » sociétés cotées (telles que définies à l'article 526 § 4 du Code des sociétés) sont légalement tenues de constituer un comité de rémunération au sein de leur Conseil d'administration. Bien que la Société, à la date de ce Prospectus, ne puisse être qualifiée de « grande » société, le Conseil d'administration a volontairement établi un comité de rémunération. Comme ce comité de rémunération exerce aussi les tâches d'un comité de nomination, il est appelé « Comité de nomination et de rémunération ».

Ce Comité est constitué d'au moins trois administrateurs ou d'un nombre supérieur à l'appréciation du Conseil d'administration à tout moment. Tous les membres sont des administrateurs non exécutifs, dont la majorité au moins est des administrateurs indépendants tels que définis dans l'article 526ter du Code Belge des Sociétés.

Le Comité de nomination et de rémunération doit avoir l'expertise nécessaire quant à la politique de rémunération, condition qui est satisfaite si au moins un membre a suivi une formation supérieure et possède au moins trois années d'expérience en gestion du personnel ou dans le domaine de la rémunération d'administrateurs et de managers.

Le CEO a le droit d'assister aux réunions du Comité de nomination et de rémunération à titre consultatif, sans droit de vote, pour les domaines qui ne le concernent pas directement. Le Comité de nomination et de rémunération élit un président parmi ses membres.

Le rôle du Comité de nomination et de rémunération consiste à assister le Conseil d'administration dans tous les domaines :

- concernant la sélection et la recommandation de candidats qualifiés pour être membre du Conseil d'administration ;
- concernant la nomination du CEO ;
- concernant la nomination des membres de l'Equipe du Management Exécutif, autres que le CEO, sur proposition du CEO ;
- concernant la rémunération des administrateurs indépendants ;
- concernant la rémunération du CEO ;
- concernant la rémunération des membres de l'Equipe du Management Exécutif, autres que le CEO, sur proposition du CEO ; et

- pour lesquels le Conseil d'administration ou son Président demande l'avis du Comité de nomination et de rémunération.

Par ailleurs, dans les domaines liés à la rémunération, sauf ceux réservés par la loi au Conseil d'administration, le Comité de nomination et de rémunération aura au moins les tâches suivantes :

- préparer le rapport de rémunération (qui doit être inclus dans la déclaration de gouvernance d'entreprise du Conseil d'administration) ; et
- expliquer son rapport de rémunération lors de l'assemblée générale ordinaire.

Il rapporte régulièrement auprès du Conseil d'administration quant à la performance de ces tâches. Elles sont décrites en détail dans le règlement d'ordre intérieur du Comité de nomination et de rémunération, qui figure dans la charte de gouvernance d'entreprise de la Société. Le Comité de nomination et de rémunération se réunit au moins deux fois par an, et chaque fois qu'il l'estime nécessaire pour l'accomplissement de ses devoirs.

A la date du présent Prospectus, les administrateurs suivants sont membres du Comité de nomination et de rémunération : Michel Lussier (Président), Chris Buyse (représentant permanent de Pienter-Jan BVBA) et Rudy Dekeyser.

## 12.6 *Management exécutif – L'Equipe du Management Exécutif*

### 12.6.1 Dispositions générales

Le Conseil d'administration de la Société a établi une Equipe du Management Exécutif qui fait fonction de comité consultatif auprès du Conseil d'administration et ne correspond donc pas à un « Comité de direction » au sens de l'article 524bis du Code des sociétés. Le règlement d'ordre intérieur de l'Equipe du Management Exécutif a été établi par le Conseil d'administration.

### 12.6.2 L'Equipe du Management Exécutif

L'Equipe du Management Exécutif mène des discussions et consultations auprès du Conseil d'administration et conseille ce dernier pour la gestion journalière de la Société conformément aux valeurs, à la stratégie, à la politique générale et au budget de la Société tels que spécifiés par le Conseil d'administration.

Chaque membre de l'Equipe du Management Exécutif assume une responsabilité individuelle pour certains aspects de la gestion journalière de la Société et de ses activités (dans le cas du CEO, par délégation du Conseil d'administration ; dans le cas du CFO et des autres membres de l'Equipe du Management Exécutif, par délégation du CEO).

Les autres tâches incombant à l'Equipe du Management Exécutif sont décrites plus en détail dans le règlement d'ordre intérieur de l'Equipe du Management Exécutif, inclus dans la charte de gouvernance d'entreprise de la Société.

Le CEO, le CFO, le vice-président de la recherche et du développement et le COO, sont membres de l'Equipe du Management Exécutif. Celle-ci est présidée par le CEO de la Société.

Les membres de l'Equipe du Management Exécutif sont désignés et peuvent être révoqués par le Conseil d'administration à tout moment. Le Conseil d'administration les désigne sur la base des recommandations du Comité de nomination et de rémunération, qui assiste également le Conseil d'administration pour la politique de rémunération des membres de l'Equipe du Management Exécutif et leurs rémunérations individuelles.

La rémunération, la durée du mandat et les conditions de révocation des membres de l'Equipe du Management Exécutif sont régies par l'accord conclu entre la Société et chaque membre de l'Equipe du Management Exécutif en vertu de sa fonction au sein de la Société.

Conformément à la disposition 7.17 du CGE, tous les accords conclus avec des membres de l'Equipe du Management Exécutif à dater du 1er juillet 2009 inclus doivent faire référence aux critères à prendre

en considération lors de la fixation de la rémunération variable, et comporteront des dispositions spécifiques concernant la cessation anticipée des fonctions.

En principe, l'Equipe du Management Exécutif se réunit chaque mois. Des réunions complémentaires pourront être convoquées à tout moment par le Président de l'Equipe du Management Exécutif ou à la demande de deux membres. L'Equipe du Management Exécutif atteindra son quorum lorsque tous les membres auront été invités et que la majorité d'entre eux seront présents ou représentés à la réunion. Les membres absents peuvent donner une procuration à un autre membre de l'Equipe du Management Exécutif. Les membres peuvent assister à la réunion physiquement ou par télé- ou vidéoconférence. Les membres absents seront informés des discussions menées en leur absence par le président (ou le secrétaire si l'Equipe du Management Exécutif a désigné un secrétaire parmi ses membres).

L'Equipe du Management Exécutif statue à l'unanimité sur son rapport au Conseil d'administration. Si l'unanimité ne peut être obtenue (par exemple concernant la nécessité ou non d'inclure un thème spécifique dans un rapport au Conseil d'administration, ou concernant le contenu d'un rapport sur un thème donné), le thème en question devra faire l'objet d'un rapport distinct au Conseil d'administration, avec un résumé de chaque point de vue au sein de l'Equipe du Management Exécutif.

Les membres de l'Equipe du Management Exécutif fournissent au Conseil d'administration des informations en temps opportun, si possible par écrit, sur tous les faits et développements liés à la Société dont le Conseil d'administration pourrait avoir besoin pour assurer son fonctionnement adéquat et accomplir correctement ses tâches. À chaque réunion du Conseil d'administration, le CEO (ou le CFO si le CEO n'est pas en mesure d'assister à la réunion du Conseil d'administration ou un autre représentant de l'Equipe du Management Exécutif si le CFO n'est pas en mesure d'assister à une réunion du Conseil d'administration) fait le compte-rendu des délibérations et décisions pertinentes de la ou des réunions précédentes de l'Equipe du Management Exécutif. Le Conseil d'administration peut inviter à tout moment des membres de l'Equipe du Management Exécutif à assister aux réunions du Conseil d'administration afin de discuter de la politique menée. L'Equipe du Management Exécutif n'a aucun pouvoir pour représenter la Société.

### 12.6.3 Chief Executive Officer

Le CEO est nommé et peut être révoqué par le Conseil d'administration de la Société. Il est chargé par le Conseil d'administration de la gestion journalière de la Société et constitue dès lors le délégué à la gestion journalière de la Société au sens de l'article 525 du Code des sociétés.

Les principales responsabilités du CEO, conjointement aux autres membres de l'Equipe du Management Exécutif sont :

- de diriger les activités afin d'accomplir la mission de la Société ;
- d'établir les stratégies, objectifs, plans et politiques actuels et à long terme sous réserve de l'approbation du Conseil d'administration ; et
- de représenter la Société auprès de ses principaux partenaires, de la communauté financière, du gouvernement et du public.

Plus particulièrement, le CEO :

- est le principal stratège et le chef de la direction de la Société ;
- donne au Conseil d'administration la possibilité d'assumer ses responsabilités ; et
- assure la gestion journalière de la Société et exerce les autres pouvoirs et obligations attribués par le Conseil d'administration dans des domaines spécifiques.

Le CEO assume également la responsabilité d'autres tâches spécifiques. Elles sont décrites en détail dans le règlement d'ordre intérieur du CEO, qui figure dans la charte de gouvernance d'entreprise de la Société.

## 12.7 *Rémunération des administrateurs et du management exécutif*

### 12.7.1 Principes généraux

Conformément à la disposition 7.18 du CGE, tout engagement contractuel conclu à partir du 1er juillet 2009 inclus et relatif à la rémunération du CEO, de tout autre membre de l'Equipe du Management Exécutif ou de tout autre Dirigeant, doit spécifier que l'indemnité de départ accordée en cas de fin anticipée n'excède pas 12 mois de rémunération de base et de rémunération variable. Tout accord de ce type (conclu à partir du 1er juillet 2009 inclus) devra également spécifier que l'enveloppe de départ ne doit pas prendre en considération la rémunération variable, ni dépasser 12 mois de rémunération de base si le CEO, membre de l'Equipe du Management Exécutif ou tout autre Dirigeant sortant n'a pas répondu aux critères de performance mentionnés dans le contrat.

En accord avec l'Article 554, troisième paragraphe du Code des sociétés, qui s'applique aux accords conclus avec des Dirigeants entrés en fonction ou prolongés dans leur fonctions à partir du 3 Mai 2010, n'importe lequel de ces accords qui inclus une provision qui accorde une indemnité de départ supérieure à 12 mois de rémunération ou, sur avis motivé du Comité de rémunération, supérieure à 18 mois doit être soumise à l'approbation préalable de la prochaine assemblée générale ordinaire. Au moins trente jours avant la publication de la convocation à l'assemblée générale, la proposition d'octroyer une indemnité de départ plus élevée devra être communiquée au conseil d'entreprise (ou à d'autres organes ou personnes désignés pour représenter les employés, au cas où un tel conseil n'existerait pas - c'est-à-dire les représentants des employés au comité pour la prévention et la protection au travail ou, en l'absence d'un tel comité, la délégation syndicale), qui pourra ensuite remettre son avis à l'assemblée générale ordinaire au plus tard le jour de la publication de la convocation. Cet avis devra être publié sur le site Web de la Société.

De plus, toute convention stipulant une rémunération variable conclue ou étendue à partir du 3 mai 2010 entre la Société et un administrateur non-exécutif est sujette aux mêmes exigences d'approbation que celles applicables à l'octroi d'une indemnité de départ dépassant 12 ou, le cas échéant, 18 mois aux Dirigeants.

En accord avec l'Article 520bis du Code des sociétés, les critères d'octroi d'une rémunération variable à un Dirigeant devront, à partir du 1er Janvier 2011, être inclus dans les dispositions contractuelles ou autres régissant la relation juridique entre cette personne et la Société. La rémunération variable ne peut être payée que si les critères ont été satisfaits pour la période de référence. Si les obligations susmentionnées n'ont pas été honorées, la rémunération variable ne pourra pas entrer en ligne de compte pour le calcul de l'indemnité de départ.

Par ailleurs, en accord avec l'Article 520ter du Code des sociétés, et sauf mention contraire dans les statuts ou approbation explicite de l'assemblée générale, (i) la rémunération variable du Dirigeant devra être basée pour 25 % au moins sur des critères de performances mesurés au cours d'une période d'au moins deux ans et pour 25 % (supplémentaires) sur des critères de performances mesurés au cours d'une période d'au moins trois ans et (ii) les actions ne pourront être définitivement acquises par des administrateurs et le Dirigeant et les options sur actions ou autres droits d'acquérir des actions ne pourront être exercés par le Dirigeant que trois ans après leur octroi au plus tôt. Les règles spécifiées au point (i) ci-dessus ne s'appliquent pas si la rémunération variable représente 25 % ou moins de la rémunération totale annuelle, cette dernière équivaut au montant total du salaire de base, de la rémunération variable, des prestations de pension et des autres composantes de la rémunération. Les statuts de la Société prévoient de manière explicite une dérogation à l'article 520ter du Code des sociétés.

### 12.7.2 Administrateurs

Seuls les administrateurs non exécutifs perçoivent une rémunération fixe en vertu de leur appartenance au Conseil d'administration ainsi que de leur présence lors des réunions des comités dont ils sont membres.



Sur avis du Comité de nomination et de rémunération, le Conseil d'administration peut néanmoins proposer, lors de l'assemblée générale, l'octroi d'options ou de warrants afin d'attirer ou de conserver des administrateurs non exécutifs disposant d'une expérience, d'une expertise et d'un savoir particulièrement pertinents. Dans la mesure où cet octroi d'options ou de warrants implique une rémunération variable au sens de l'article 554 du Code des sociétés, cette rémunération sera soumise pour approbation lors de la prochaine assemblée générale ordinaire.

Aucun autre administrateur ne recevra de rémunération eu égard à son appartenance au Conseil d'administration. Tous les administrateurs (y compris ceux qui ne sont pas indépendants) conserveront en tous les cas les warrants qui leur auront été octroyés avant la réalisation de l'Offre. Pour obtenir un aperçu des warrants détenus par certains administrateurs, une référence est faite à la section 12.8.1 « Actions et warrants détenus par les administrateurs ».

Le Comité de nomination et de rémunération formule des recommandations quant au niveau de rémunération des administrateurs non exécutifs, sous réserve de l'approbation du Conseil d'administration puis de l'assemblée générale.

Le Comité de nomination et de rémunération comparera la rémunération des administrateurs par rapport à des sociétés similaires afin d'assurer sa compétitivité. La rémunération est liée au temps consacré au Conseil d'administration ainsi qu'à ses divers comités. L'enveloppe de rémunération des administrateurs non exécutifs approuvée par l'assemblée générale extraordinaire du 11 juin 2013 se compose d'honoraires annuels fixes à concurrence de € 8.000. Ces honoraires sont complétés d'honoraires annuels fixes de € 3.000 pour l'appartenance à chaque comité du Conseil d'administration, à majorer de € 2.000 si l'administrateur concerné préside le Comité de nomination et de rémunération. Toute modification de ces honoraires sera soumise à l'approbation de l'assemblée générale.

Outre la rémunération susmentionnée pour les administrateurs non exécutifs, tous les administrateurs auront droit à un remboursement des dépenses qu'ils auront effectivement encourues pour participer aux réunions du Conseil d'administration.

Sans préjudice des pouvoirs octroyés par la loi à l'assemblée générale, le Conseil d'administration fixera et révisera, de temps à autre, les règles et le niveau de rémunération afférents aux administrateurs exerçant un mandat particulier ou siégeant à l'un des comités, ainsi que les règles de remboursement des dépenses professionnelles encourues par les administrateurs. La rémunération des administrateurs sera communiquée aux actionnaires de la Société conformément aux lois et réglementations en vigueur.

Le mandat des administrateurs peut être révoqué *ad nutum* (à tout moment) sans aucune forme de compensation.

Il n'y a aucun prêt en cours de la Société aux membres du Conseil d'administration.

Il n'existe aucun contrat de travail ou de services stipulant des délais de préavis ou des indemnités entre la Société et des membres du Conseil d'administration non membres de l'Equipe du Management Exécutif. Pour les membres du Conseil d'administration également membres de l'Equipe du Management Exécutif, consulter la section « Management exécutif - Equipe du Management Exécutif » ci-dessous.

### **12.7.3 L'Equipe du Management Exécutif**

La rémunération des membres de l'Equipe du Management Exécutif est déterminée par le Conseil d'administration sur recommandation du Comité de nomination et de rémunération, après recommandation du CEO auprès de ce comité (sauf pour sa propre rémunération).

La rémunération des membres de l'Equipe du Management Exécutif vise le recrutement, la conservation et la motivation de managers exécutifs de premier ordre. Cette rémunération se compose actuellement des éléments suivants :

- chaque membre de l'Equipe du Management Exécutif a droit à une rémunération de base fixe correspondant à ses responsabilités, à son expérience et à ses compétences, conformément aux taux du marché pour des postes équivalents ;
- la Société verse à chaque membre de l'Equipe du Management Exécutif une rémunération variable dépendant des objectifs de la personne spécifique, de l'équipe, et/ou de la Société, qui, en accord avec l'Article 520bis du Code des sociétés, sont prédéterminés par le Conseil d'administration;
- chaque membre de l'Equipe du Management Exécutif participe, et/ou pourrait avoir la possibilité future de participer, à un programme d'incitation basé sur des actions, conformément aux recommandations du Comité de nomination et de rémunération, après recommandation du CEO auprès de ce comité (sauf pour sa propre rémunération) et après (dans le cadre de futurs programmes d'incitation basés sur des actions) approbation préalable du programme même par les actionnaires par le biais d'une résolution de l'assemblée générale ordinaire;
- chaque membre de l'Equipe du Management Exécutif a droit à certains avantages complémentaires (à l'exception, toutefois, des managers recrutés dans le cadre de contrats de services), qui peuvent inclure une contribution à un plan de pension, une assurance invalidité et une assurance vie, un véhicule de société, et/ou des indemnités de frais forfaitaires conformément à la politique générale de la Société.

Actuellement, tous les membres de l'Equipe du Management Exécutif ont été engagés en vertu d'un contrat de services. Tous ces contrats peuvent être résiliés à tout moment, sous réserve de certains préavis convenus qui peuvent être remplacés à la discrétion de la Société par le paiement d'une indemnité compensatoire de préavis.

L'ensemble de la rémunération et des avantages versés aux membres de l'Equipe du Management Exécutif et aux personnes qui leur sont liées était de € 0,75 million en 2012 (coûts totaux pour la Société, en ce compris les avantages complémentaires hors TVA et rémunération à base d'actions), comme ci-après indiqué aux sections **Error! Reference source not found. Error! Reference source not found.** « **Error! Reference source not found.** » et **Error! Reference source not found.** « **Error! Reference source not found.** » des notes aux états financiers.

Conformément à l'article 96, §3 du Code des sociétés, le rapport de rémunération pour l'exercice social clôturé le 31 décembre 2013 (et pour tout exercice social ultérieur) - lequel fait partie intégrante de la déclaration de gouvernance d'entreprise qui sera incluse dans le rapport de gestion de la Société, à publier en 2014 - mentionnera (entre autres) le montant de la rémunération du CEO de la Société, ainsi que tout autre avantage lui étant octroyé, sur une base ventilée.

## ***12.8 Actions et warrants détenus par les administrateurs et le management exécutif***

### **12.8.1 Actions et warrants détenus par les administrateurs**

Le tableau ci-dessous donne un aperçu (à la date de ce Prospectus) des actions et warrants détenus par les membres du Conseil d'administration.

Cet aperçu doit être lu avec les notes référencées ci-dessous.

Nom	Nombre total d'actions et de warrants		Actions		Warrants	
	Nombre	%	Nombre	%	Nombre	%
Michel Lussier	202.389	2,74	196.989	2,80	5.400	1,50
Christian Homsy	247.174	3,34	134.974	1,92	112.200	31,14
William Wijns	18.768	0,25	18.768	0,27	-	-
Rudy Dekeyser	5.000	0,07	-	-	5.000	1,39
Serge Goblet <sup>[1]</sup>	2.270.348	30,72	2.267.844	32,26	2.504	0,69
Chris Buyse <sup>[2]</sup>	23.768	0,32	18.768	0,27	5.000	1,39
Jean-Marc Heynderickx	250.753	3,39	250.753	3,57	-	-

[1] Serge Goblet ne détient pas d'actions ou de warrants à titre personnel ; ses actions et warrants sont intégralement détenus par Tolefi SA, une société belge contrôlée (au sens de l'article 5 du C. soc.) par M. Goblet.

[2] Ces warrants et actions sont détenus par Chris Buyse en personne, tandis qu'il est le représentant permanent de Pienter-Jan BVBA, sa société de management, société qui a été désignée comme administrateur indépendant.

### 12.8.2 Actions et warrants détenus par le management exécutif

Le tableau ci-dessous donne un aperçu (à la date du présent Prospectus) des actions et warrants détenus par les membres de l'Equipe du Management Exécutif. Cet aperçu doit être lu avec les notes auxquelles il est renvoyé ci-dessous. Pour de plus amples informations sur les actions que les membres de l'Equipe du Management Exécutif ont le droit d'acquérir, voir la section 14.5 «Warrants».

Nom	Nombre total d'actions et de warrants		Actions		Warrants	
	Nombre	%	Nombre	%	Nombre	%
Membres de l'Equipe du Management exécutif	340.885	4,61%	166.160	2,36%	174.725	48,49%

A la date de ce Prospectus, l'Equipe du Management Exécutif se compose du CEO, du CFO, du COO et du Vice Président Recherche & Développement.

### 12.8.3 Plan de warrants

La Société a créé des warrants dans le contexte de divers plans de warrants à l'intention des employés, consultants ou administrateurs de la Société. Pour une description de ces plans de warrants, voir la section 14.5 « Warrants »

## 12.9 Commissaire

PwC Réviseurs d'Entreprises SCCRL, une société civile ayant la forme d'une société civile coopérative à responsabilité limitée constituée et organisée sous le droit belge, ayant son siège social à Woluwedal 18, B-1932 Sint Stevens Woluwe, Belgique, représentée par Patrick Mortroux a été désignée Commissaire de Cardio3 BioSciences le 5 mai 2014 pour une période de trois ans expirant immédiatement après l'Assemblée générale Annuelle de 2017 qui aura délibéré et statué sur les comptes annuels de l'exercice financier statutaire clôturé le 31 décembre 2016.

La rémunération annuelle du Commissaire pour l'exercice de son mandat de trois ans pour l'audit des comptes annuels belges (comptes BEGAAP) de la Société s'élève à €40.000 pour les exercices 2014, 2015 et 2016.

## **13 RELATIONS AVEC LES ACTIONNAIRES IMPORTANTS ET OPÉRATIONS AVEC LES PARTIES LIÉES**

### **13.1 Opérations avec les parties liées**

#### **13.1.1 Généralités**

Chaque administrateur et membre de l'Equipe du Management Exécutif est encouragé à gérer ses affaires personnelles et professionnelles de manière à éviter les conflits d'intérêts directs et indirects avec la Société. La charte de gouvernance d'entreprise de la Société prévoit des procédures spéciales permettant de traiter les conflits éventuels.

#### **13.1.2 Conflits d'intérêts parmi les administrateurs**

L'Article 523 du Code des sociétés prévoit une procédure spéciale à laquelle le Conseil d'administration doit se conformer lorsqu'un administrateur a potentiellement, un conflit d'intérêt à caractère personnel et financier lorsqu'une décision ou une opération doit être adoptée par le Conseil d'administration. En cas de conflit d'intérêts, l'administrateur concerné doit le communiquer aux autres administrateurs avant que le Conseil d'administration ne délibère et ne prenne une décision quant au sujet concerné. Par ailleurs, l'administrateur visé ne peut participer aux délibérations et au vote du Conseil d'administration relatifs à ce sujet. Le procès-verbal de la réunion du Conseil d'administration doit comprendre la déclaration faite par l'administrateur concerné ainsi qu'une description, par le Conseil d'administration, des intérêts opposés et de la nature de la décision ou opération concernée à adopter. Le procès-verbal doit également présenter une justification par le Conseil d'administration de la décision ou opération adoptée, ainsi qu'une description des conséquences financières de celle-ci pour la société. Cet extrait du procès-verbal doit figurer dans le rapport de gestion (statutaire) du Conseil d'administration.

L'administrateur concerné doit informer le Commissaire du conflit d'intérêt. Le Commissaire décrira dans son rapport d'audit annuel les conséquences financières qui résultent pour la société de la décision ou de l'opération qui comportait un conflit d'intérêt potentiel.

En cas de non-respect de ce qui précède, la Société peut demander l'annulation de la décision ou de l'opération violant ces dispositions si la contrepartie de cette décision ou opération avait ou devait avoir connaissance d'une telle violation.

Une telle procédure ne s'applique pas aux décisions ou aux opérations dans le cours normal des affaires conclues dans des conditions normales de marché. Elle ne s'applique pas non plus aux opérations ou aux décisions entre sociétés dont l'une détient (directement ou indirectement) au moins 95 % des voix attachées à l'ensemble des titres émis par l'autre, ou entre sociétés dont au moins 95 % des voix attachées à l'ensemble des titres émis par chacune d'elle sont détenues (directement ou indirectement) par une autre société.

En 2012, la Société a respectivement appliqué cette procédure les 27 février 2012, 23 avril 2012, 24 mai 2012 et 16 août 2012 pour faire face à des conflits d'intérêts potentiels des administrateurs (ou des entités représentées par des administrateurs) :

- Le 27 février 2012, Christian Homsy a fait une déclaration conformément à l'article 523 du Code des sociétés concernant un conflit d'intérêts potentiel à caractère financier relatif à la détermination par le Conseil d'administration de ses objectifs au titre du Régime de primes 2011 et d'une augmentation de sa rémunération annuelle ;

- Le 23 avril 2012, Serge Goblet a fait une déclaration conformément à l'article 523 du Code des sociétés concernant un conflit d'intérêts potentiel à caractère financier relatif à la ratification par le Conseil de la signature de la Convention de prêt E, qui a été signée le 9 décembre 2011. En vertu de cette Convention, Tolefi SA, une société contrôlée par Serge Goblet (au sens de l'article 5 du Code des sociétés) a effectué un prêt de EUR 1.000.000 à la Société et s'est vue accorder certains avantages financiers par la Société (consistant en un intérêt de 10 % par an sur le montant prêté à la Société) ;
- Le 24 mai 2012, Serge Goblet, Michel Lussier et Christian Homsy ont fait une déclaration conformément à l'article 523 du Code des sociétés concernant un conflit d'intérêts potentiel à caractère financier relatif à la ratification par le Conseil de la signature de la Convention de prêt F, qui a été signée le 14 mai 2012. En vertu de cette Convention, Tolefi SA, une société contrôlée par Serge Goblet (au sens de l'article 5 du Code des sociétés) Michel Lussier et Christian Homsy ont effectué des prêts respectifs de EUR 500.000, de EUR 219.570 et de EUR 75.000 à la Société, et se sont vus accorder certains avantages financiers par la Société (consistant en un intérêt de 10 % par an sur le montant prêté à la Société) ;
- Le 16 août 2012, Serge Goblet et Michel Lussier ont fait une déclaration conformément à l'article 523 du Code des sociétés concernant un conflit d'intérêts potentiel à caractère financier relatif à la définition par le conseil des conditions générales de la Convention de prêt G, stipulant que Tolefi SA et Michel Lussier effectueraient des prêts respectifs de EUR 1.500.000 (dont EUR 500.000 avaient déjà été payés antérieurement à la dite convention de prêt) et de EUR 154.083 à la Société, et se verraient accorder certains avantages financiers par la Société (consistant en un intérêt de 10 % par an sur le montant prêté à la Société).

Le 17 juin 2013, Michel Lussier, Christian Homsy, Serge Goblet, Jean-Marc Heynderickx, Williams Wijns and Chris Buyse (représentant permanent de Pienter-Jan BVBA) ont fait une déclaration conformément à l'article 523 du Code des sociétés concernant un conflit d'intérêts potentiel à caractère financier à l'approbation des documents et des opérations liés à l'Offre, en ce compris, la détermination des modalités et des conditions de l'Offre, étant entendu que (i) ces administrateurs sont aussi directement et indirectement, actionnaires de la Société et (ii) Christian Homsy détient des "management warrants" dans la Société (émis le 31 janvier 2013), qu'il acquerra automatiquement le 31 décembre 2013 sous la condition de la réalisation que la Société des levées de fonds (dilutives ou non dilutives) s'élevant à un minimum de EUR 25 millions à une évaluation moyenne de préfinancement de EUR 45 millions d'ici le 31 décembre 2013.

### **13.1.3 Opérations avec les parties liées**

Le 20 avril 2009, certains actionnaires de Cardio3 BioSciences ont pris part à une augmentation de capital de Biological Manufacturing Services SA (« BMS ») à des fins d'équipement et de mise à disposition de laboratoires à la Société (qui devront être certifiés BPF). Ces laboratoires sont situés dans le bâtiment où la Société a ses bureaux. Le 11 Avril 2011, la Société a conclu rétroactivement avec BMS un contrat de trois ans portant sur la location de salles blanches (approximativement 200m<sup>2</sup>) par BMS à la Société, jusqu'au 31 décembre 2012, contre paiement forfaitaire journalier de €500 versé par la Société à BMS. Ce bail à terme a ensuite été prolongé jusqu'au 31 décembre 2015.

En contrepartie de leur investissement dans BMS, les actionnaires de BMS ont reçu des warrants de la Société au prorata de leur participation dans BMS (voir section 14.5 « Warrants »). Le term sheet initial concernant l'augmentation de capital de BMS (à laquelle la Société était partie), contenait également un accord de principe sur un mécanisme d'options d'achat et de vente, entre les actionnaires de BMS et la Société, relatif aux actions de BMS.

Conformément à ce term sheet, une convention d'option d'achat et de vente a été conclue le 9 décembre 2011 entre les actionnaires de BMS et la Société.

Le 31 mai 2013, la Société ainsi que tous les actionnaires de BMS ont donné leur accord pour renoncer à leurs droits à ces options d'achat et de vente dans le cas où la Société deviendrait cotée. En compensation de cette renonciation, un certain nombre d'amendements aux accords de service originaux ont été acceptés par la Société et BMS. La Société et BMS ont ainsi signé un contrat de 4 ans le 1 juillet 2013 concernant la location de de salles blanches (approximativement 200m<sup>2</sup>) par BMS à la Société, jusqu'au 30 septembre 2017, contre paiement forfaitaire journalier de €500 versé par la Société à BMS. La Société a étendu la portée du contrat de prestation actuel avec BMS à l'espace laboratoire BPF étant vacant (100m<sup>2</sup> jusqu'au 30 septembre 2017), à un prix par m<sup>2</sup> comparable au prix payé par la Société pour l'espace laboratoire BPF loué à BMS.

De plus, le contrat stipule que dans le cas où BMS acquiert le bâtiment dans lequel les bureaux de la Société ainsi que l'espace laboratoire BPF sont situés, la Société :

- Conclura un bail à terme fixe de 9 ans, débutant à la date d'acquisition du bâtiment, et couvrant l'entièreté de l'espace administratif actuellement occupé (rez-de-chaussée et premier étage) à un montant annuel garantissant un rendement de 1 % supplémentaire au rendement de base utilisé dans le prix d'achat tout compris payé pour ces bâtiments, calculé en proportion d'un tel prix d'achat au *pro rata* de la proportion de l'espace disponible actuellement occupé par les surfaces administratives louées par la Société;
- Remplacera le contrat de prestations actuel entre BMS et Cardio3 BioSciences par un contrat fixe de 9 ans entre les deux sociétés, débutant à la même date que le nouveau bail décrit au paragraphe précédent, aux mêmes modalités et conditions que le contrat de prestations de services actuels ;
- Enfin, un droit de préemption ("*right of first refusal*"), avec un terme de cinq ans renouvelable par consentement mutuel, a été octroyé à BMS pour servir de promoteur pour tout site de production que la Société souhaiterait développer. Ce droit prendra la forme d'un droit pour BMS d'offrir des conditions équivalentes à d'autres promoteurs, et au cas où les conditions sont équivalentes à la meilleure offre reçue par la Société d'une tierce partie, BMS sera considéré comme le partenaire privilégié pour servir de promoteur du projet.

Le 16 juin 2014, la Société a conclu avec Medisun International Limited, une holding d'investissement domiciliée à Hong Kong, un contrat d'investissement portant sur une augmentation de capital en numéraire en deux tranches avec le versement de deux échéances de 12,5 millions d'euros (le 16 juin 2014 et le 30 juin 2014). L'intégralité des actions nouvelles a été souscrite par Medisun International Limited. L'accord entre la Société et Medisun porte également sur la création d'une Joint Venture, en vertu d'une convention de joint venture conclue le 16 juin 2014 entre la Société et Medisun International Limited, qui a pour objet de conduire en Chine (République populaire de Chine, Hong Kong et Taïwan) des essais cliniques de Phase III en vue d'obtenir la commercialisation de C-Cure® dans ces territoires.

### **13.2 *Conflits d'intérêts existants des membres du Conseil d'administration et de l'Equipe du Management Exécutif***

À l'heure actuelle, la Société n'a connaissance d'aucun conflit d'intérêts concernant ses administrateurs ou les membres de l'Equipe du Management Exécutif au sens de l'article 523 du Code des sociétés, qui n'ait été divulgué au Conseil d'administration. Mis à part certains conflits d'intérêts liés aux rémunérations, la Société ne s'attend à aucun conflit d'intérêts dans un avenir proche.

#### **13.2.1 Opérations avec des sociétés liées**

L'article 524 du Code des sociétés prévoit une procédure spéciale concernant les opérations intra-groupes ou avec des parties liées. Cette procédure s'applique aux décisions ou opérations entre la Société et les sociétés qui lui sont liées qui ne sont pas des filiales de la Société. Elle s'applique également aux décisions ou opérations entre une filiale de la Société et les sociétés liées à celle-ci qui ne sont pas des filiales de la Société.

Avant toute décision ou opération de cette nature, le Conseil d'administration de la Société doit nommer un comité spécial composé de trois administrateurs indépendants, assistés d'au moins un expert indépendant. Ce comité doit apprécier le gain ou le préjudice de la décision ou transaction pour la Société. Il doit en chiffrer les conséquences financières et déterminer si elle est ou non de nature à occasionner pour la Société des désavantages manifestement abusifs à la lumière de sa politique. Si le comité décide que la décision ou opération n'est pas manifestement abusive, mais toutefois préjudiciable pour la Société, il lui faut préciser quels sont les bénéfices de la décision ou de l'opération qui sont pris en compte pour compenser les préjudices mentionnés. Tous ces éléments doivent figurer dans l'avis du comité. Le Conseil d'administration doit ensuite prendre une décision, en tenant compte de l'avis du comité. Si le Conseil s'écarte de l'avis du comité, il doit en donner les raisons. Tout administrateur se trouvant dans une situation de conflit d'intérêts ne peut participer aux délibérations ni prendre part au vote (voir section 13.1.2 « Conflits d'intérêts parmi les administrateurs ». L'avis du comité et la décision du Conseil d'administration doivent être communiqués au Commissaire de la Société, qui est tenu de rendre un avis séparé. La décision du comité, l'extrait du procès-verbal du Conseil d'administration et l'appréciation du commissaire doivent être repris dans le rapport (statutaire) annuel de gestion du Conseil d'administration.

La procédure ne s'applique pas aux opérations ou décisions dans le cours normal des affaires intervenant dans des conditions normales de marché, ni à toute opération ou décision représentant moins d'1 % de l'actif net consolidé de la Société.

### 13.2.2 Rapport avec les actionnaires significatifs

Les rapports directs ou indirects entre la Société et ses actionnaires significatifs sont les suivants (voir la section 10 « ACTIVITÉ ET RÉGLEMENTATION » pour plus d'information sur ces contrats) :

- la Société a conclu plusieurs Contrats de Recherche et de Transfert de matériel avec Mayo Clinic dans le cadre des programmes de recherche et développement de la Société ; (voir section 10.7.2 « Collaborations avec des établissements universitaires et cliniques »)
- la Société a conclu un Contrat de Services avec la société Cardiovasculaire Onderzoek Aalst CVBA (centre cardiovasculaire d'Alost, Belgique) dans le cadre de la définition de la stratégie clinique de la Société ; (voir section « Collaborations avec des établissements universitaires et cliniques ») ;
- la Société a conclu un Contrat de Développement de Procédé avec ATMI concernant l'industrialisation du procédé de production de son principal produit C-Cure ; (voir section 10.7.1 « Collaborations industrielles ») ; et
- la Société a conclu avec Medisun International Limited, une holding d'investissement domiciliée à Hong Kong, un contrat d'investissement le 16 juin 2014 portant sur une augmentation de capital en numéraire en deux tranches avec le versement de deux échéances de 12,5 millions d'euros (le 16 juin 2014 et le 30 juin 2014). L'intégralité des actions nouvelles a été souscrite par Medisun International Limited. L'accord entre la Société et Medisun porte également sur la création d'une Joint Venture, en vertu d'une convention de joint venture conclue le 16 juin 2014 entre la Société et Medisun International Limited, qui a pour objet de conduire des essais cliniques pivots en Chine. Enfin, en vertu du contrat d'investissement précité, Medisun s'est également engagée à acquérir au cours des huit prochains mois des titres de la Société auprès des actionnaires existants pour un maximum de 25 millions d'euros supplémentaires, et ceci au cours de la moyenne des 10 jours précédent la ou les offres.

La Société n'a connaissance d'aucun pacte d'actionnaires à la Date du présent Prospectus, exception faite de la Convention de Lock-up et standstill décrite à la section 5.5 « Conventions de lock-up » et les engagements vis-à-vis de Sofipôle et PMV décrits respectivement à la section **Error! Reference source not found.** « **Error! Reference source not found.** » et à la section **Error! Reference source not found.** « **Error! Reference source not found.** ».

## **14 DESCRIPTION DU CAPITAL SOCIAL ET DE LA STRUCTURE D'ENTREPRISE**

### **14.1 Généralités**

La Société a été constituée le 24 juillet 2007. Cardio3 BioSciences est une société anonyme (SA) de droit belge dont le siège social est sis 12, rue Édouard Belin, 1435 Mont-Saint-Guibert (Belgique), (numéro d'entreprise 0891.118.115 (RPM Nivelles)). Conformément au Code des sociétés, la responsabilité des actionnaires d'une société anonyme est limitée au montant respectif de leur apport promis au capital de la Société. La Société peut être contactée par téléphone au numéro : +32 10 394 100.

Une description sommaire de la structure et de l'objet social de la Société, de son capital et des droits attachés à certaines de ses actions en vertu de la législation belge et des statuts de la Société est présentée ci-après. Ce résumé repose sur les statuts de la Société, tels que modifiés par l'assemblée générale extraordinaire du 30 juin 2014..

La description ci-après est un résumé, qui ne saurait donner une vue complète des statuts, ni des diverses dispositions de la législation belge. Elle ne doit par ailleurs en aucun cas être considérée comme ayant valeur de conseil juridique.

### **14.2 Objet social**

L'objet social de la Société, énoncé à l'article 3 de ses Statuts, est le suivant :

- La Société a pour objet, tant en Belgique qu'à l'étranger, en son nom propre ou au nom de tiers, pour son compte propre ou pour le compte d'autrui, le développement de nouvelles technologies médicales et notamment mais non exclusivement la recherche et le développement, la fabrication et la commercialisation d'éléments et de systèmes en ce compris les procédures, les formules, les méthodes de développement et de fabrication, les instruments et le matériel, les matériaux et les produits, les prototypes, les logiciels et programmes techniques et de recherche, le design, les brevets et les marques, tous liés directement ou indirectement aux biotechnologies et notamment mais non exclusivement les thérapies cellulaires et les différentes matières scientifiques, opérationnelles, légales et financières qui y sont liées directement ou indirectement. La Société pourra si nécessaire déposer, enregistrer toute ou partie de ses recherches (brevets, inventions, marques) et procéder à toute autre opération liée directement ou indirectement à son objet social si ces opérations s'avèrent nécessaires pour la poursuite de ses activités ;
- La Société peut effectuer, tant en Belgique qu'à l'étranger, toutes opérations industrielles, commerciales, financières, mobilières et immobilières qui sont de nature à élargir ou à promouvoir de manière directe ou indirecte son entreprise ;
- Elle peut acquérir tous biens mobiliers et immobiliers, même si ceux-ci n'ont aucun lien direct ou indirect avec l'objet de la Société ;
- Elle peut consentir toute forme de sûreté en garantie d'engagements d'une société liée, associée, avec laquelle il existe un lien de participation ou de tout tiers en général ;
- Elle peut, par n'importe quel moyen, prendre des intérêts dans, coopérer ou fusionner avec toutes associations, affaires, entreprises ou sociétés qui ont un objet social identique, similaire ou connexe, ou qui sont susceptibles de favoriser son entreprise ou de faciliter la vente de ses produits ou services ;
- Elle peut s'intéresser, par voie d'apport, de cession, de fusion, de souscription, de participation, d'intervention financière ou autrement, dans toutes sociétés, entreprises ou



opérations ayant un objet similaire ou connexe, ou de nature à favoriser la réalisation de son objet.

### 14.3 *Structure du groupe*

L'activité principale de Cardio3 BioSciences est menée par la Société elle-même. En 2011, Cardio3 BioSciences a constitué Cardio3 Inc, une filiale entièrement détenue, aux États-Unis avec pour objectif la réalisation de démarches réglementaires. Cardio3 Inc est actuellement une société n'exerçant aucune activité et ayant le statut de société inactive.

### 14.4 *Capital social et actions*

À la date du présent Prospectus, le capital social de la Société s'élève à €24.597.080,63, représenté par 7.035.387 actions sans valeur nominale. A la date du présent Prospectus, le capital est entièrement libéré.

#### *Évolution du capital*

Le tableau ci-dessous présente l'évolution du capital social de la Société depuis sa constitution en 2007. Il doit être consulté en parallèle avec les notes qui lui font suite.

Date	Opération	Nombre et catégorie des actions émises	Prix d'émission par action (€) (y compris prime d'émission)	Augmentation de capital (€)	Capital social (y compris prime d'émission) au terme de l'opération	Nombre global d'actions après l'augmentation de capital
<b>Constitution</b>						
24 juillet 2007	Constitution de la société <sup>(1)</sup>	409.375 actions ordinaires	€0,15	€62.500	€62.500	409.375
<b>Augmentation de capital</b>						
31 août 2007	Augmentation de capital par apport en nature <sup>(2)</sup>	261.732 actions ordinaires	€36,30	€39.960	€9.562.500	671.107
<b>Augmentation de capital</b>						
31 août 2007	Incorporation de la prime d'émission <sup>(3)</sup>	Sans objet	Sans objet	Sans objet	€9.562.500	671.107
<b>Augmentation de capital</b>						
23 décembre 2008	Augmentation de capital en numéraire <sup>(4)</sup>	137.150 actions privilégiées de cat. B	€35,36	€4.849.624	€14.412.124	808.257
	Augmentation de capital par apport en nature	67.502 actions privilégiées	€35,36	€2.387.049	€16.799.173	875.759

Date	Opération	Nombre et catégorie des actions émises	Prix d'émission par action (€) (y compris prime d'émission)	Augmentation de capital (€)	Capital social (y compris prime d'émission) au terme de l'opération	Nombre global d'actions après l'augmentation de capital
	(5)	de cat. B				
<b>Augmentation de capital</b>						
29 octobre 2010	Augmentation de capital en numéraire par exercice de droits (6)	21.000 actions privilégiées de cat. B	€22,44	€471.240	€17.270.413	896.759
	Augmentation de capital par apport en nature (7)	69.455 actions privilégiées de cat. B	€44,20	€3.069.911	€20.340.324	966.214
	Augmentation de capital par apport en nature (8)	92.068 actions privilégiées de cat. B	€35,36	€3.255.524,48	€23.595.848,48	1.058.282
	Augmentation de capital par apport en nature (9)	57.095 actions privilégiées de cat. B	€35,36	€2.018.879,20	€25.614.727,68	1.115.377
	Augmentation de capital en numéraire (10)	73.793 actions privilégiées de cat. B	€35,36	€2.609.320,48	€28.224.048,16	1.189.170
	Augmentation de capital en numéraire (11)	9.048 actions privilégiées de cat. B	€44,20	€399.921,60	€28.623.969,76	1.198.218
	Augmentation de capital par exercice de warrants (12)	12.300 actions privilégiées de cat. B	€22,44	€276.012,00	€28.899.981,76	1.210.518
<b>Réduction de capital</b>						
5 mai 2011	Réduction de capital par incorporation des pertes reportées au 31 décembre 2010	-	-	€18.925.474.35	€9.974.507,41	1.210.518
<b>Augmentation de capital</b>						
6 mai 2013	Augmentation	118.365	€38,39	€4.544.032,35	€14.518.539,76	1.328.883

Date	Opération	Nombre et catégorie des actions émises	Prix d'émission par action (€) (y compris prime d'émission)	Augmentation de capital (€)	Capital social (y compris prime d'émission) au terme de l'opération	Nombre global d'actions après l'augmentation de capital
	de capital par apport en nature <sup>(13)</sup> Loan E	actions privilégiées de cat. B				
	Augmentation de capital par apport en nature <sup>(14)</sup> Loan F	56.936 actions privilégiées de cat. B	€38,39	€2.185.773,04	€16.704.312,80	1.385.819
	Augmentation de capital par apport en nature <sup>(15)</sup> Loan G	654.301 actions privilégiées de cat. B	€4,52	€2.957.440,52	€19.661.753,32	2.040.120
	Augmentation de capital par apport en nature <sup>(16)</sup> Loan H	75.755 actions privilégiées de cat. B	€30,71	€2.326.436,05	€21.988.189,37	2.115.875
<b>Augmentation de capital</b>						
31 mai 2013	Augmentation de capital en numéraire <sup>(17)</sup>	219.016 actions privilégiées de cat. B	€31,96	€6.999.751,36	€28.987.940,73	2.334.891
4 juin 2013	Augmentation de capital en numéraire par exercice de warrants	2.409.176 actions ordinaires de cat. A	€0,01	€24.091,76	€29.012.032,49	4.744.067
9 juillet 2013	Augmentation de capital en numéraire liée à l'offre publique	1.381.500 actions ordinaires	€16,65	€23.001.975	€52.014.007,49	6.125.567
17 juillet 2013	Augmentation de capital en numéraire par exercice de l'over-allotment warrant	207.225 actions ordinaires	€16,65	€3.450.296,30	€55.464.303,79	6.332.792
31 janvier 2014	Augmentation de capital en numéraire par exercice de warrants	126.299 actions ordinaires	€5,40	€683.749,56	€56.148.053,40	6.459.091
5 mai 2014	Augmentation de capital en numéraire par exercice de warrants	2.366 actions ordinaires	€22,44	€53.093,04	€56.201.146,44	6.461.457
16 juin 2014	Augmentation de capital en	284.090 actions	€44	€12.499.960	€68.701.106,44	6.745.547

Date	Opération	Nombre et catégorie des actions émises	Prix d'émission par action (€) (y compris prime d'émission)	Augmentation de capital (€)	Capital social (y compris prime d'émission) au terme de l'opération	Nombre global d'actions après l'augmentation de capital
	numéraire <sup>(19)</sup>	ordinaires				
30 juin 2014	Augmentation de capital en numéraire <sup>(20)</sup>	284.090 actions ordinaires	€44	€12.499.960	€81.201.066,44	7.029.637
4 aout 2014	Augmentation de capital en numéraire par exercice de warrants	5.750 actions ordinaires	€22,44 pour les actions émises suite a l'exercice des Warrants émis le 26 decembre 2008 et €35,36 pour les actions émises suite a l'exercice des Warrants émis les 29 octobre 2010	€138.720	€81.339.786,44	7.035.387

- [1] Actions souscrites par Michel Lussier (116.569 actions ordinaires), Christian Homsy (126.193 actions ordinaires) et Cardiovasculaire Onderzoek Aalst CVBA (166.613 actions ordinaires), immédiatement et entièrement libérées.
- [2] Actions souscrites par la Mayo Foundation for Medical Education and Research (« Mayo ») (261.732 actions ordinaires). Mayo a fait un apport en nature d'une valeur de €9.500.000, dont €39.960 comptabilisés en tant que capital, le solde, soit €9.460.040 étant comptabilisé comme prime d'émission.
- [3] Augmentation de capital formelle par incorporation dans le capital social de la prime d'émission de €9.460.040 appliquée à l'augmentation de capital par apport en nature de la même date. Aucune action nouvelle n'a été émise suite à cette augmentation de capital formelle.
- [4] Actions souscrites par Tolefi SA (33.001 actions de cat. B), Fosterline SA (28.278 actions de cat. B), Jacques Hayez (28.278 actions de cat. B), Dulake Holding (11.311 actions de cat. B), Isabella Gabrielli (2.828 actions de cat. B), Philippe Diricq (1.414 actions de cat. B), Grifols SA (14.139 actions de cat. B), Hunza Ventures SA (9.417 actions de cat. B), Life Sciences Research Partners VZW (7.070 actions de cat. B).
- [5] Actions souscrites par Tolefi SA (15.872 actions de cat. B), Fosterline Ltd (14.383 actions de cat. B), Avion SA (11.022 actions de cat. B), Cardiovasculaire Onderzoek Aalst CVBA (6.280 actions de cat. B), Christian Homsy (6.074 actions de cat. B), Michel Lussier (6.046 actions de cat. B), Hunza Ventures SA (4.788 actions de cat. B), Patrick Jeanmart (2.278 actions de cat. B), Philippe Ronse (759 actions de cat. B).
- [6] Les actions ont été émises suite à l'exercice de droits détenus par Tolefi SA (15.000 actions de cat. B), S.R.I.W. Techno SA (5.000 actions de cat. B), et Hunza Ventures II SCA (1.000 actions de cat. B)
- [7] Les actions ont été souscrites par Mayo Foundation for Medical Education and Research (69.455 actions de cat. B)
- [8] Actions souscrites par Tolefi SA (43.758 actions de cat. B), S.R.I.W. Techno SA (15.334 actions de cat. B), Life Sciences Research Partners VZW (8.442 actions de cat. B), Umbrella Investments Inc. (9.200 actions de cat. B), Grifols SA (7.665 actions de cat. B), Jacques Hayez (3.070 actions de cat. B), Michel Lussier (2.097 actions de cat. B), Christian Homsy (1.484 actions de cat. B) et Patrick Jeanmart (1.018 actions de cat. B).
- [9] Actions souscrites par Tolefi SA (14.226 actions de cat. B), Hunza Ventures II SCA (5.682 actions de cat. B), Life Sciences Research Partners VZW (5.678 actions de cat. B), Isabella Gabrielli (5.676 actions de cat. B), Didier Mulders (3.549 actions de cat. B), Jacques Hayez (7.101 actions de cat. B), Michel Lussier (5.676 actions de cat. B), Cardiovasculaire Onderzoek Aalst CVBA (2.412 actions de cat. B) et S.R.I.W. Techno SA (7.095 actions de cat. B).
- [10] Actions souscrites par Tolefi SA (55.756 actions de cat. B) et S.R.I.W. Techno SA (18.037 actions de cat. B)
- [11] Actions souscrites par Cap Hatteras (2.262 actions de cat. B), Jacques Demortier (3.393 actions de cat. B), Frederic Van Swieten (2.493 actions de cat. B) et Brigitte Cauwe (900 actions de cat. B).
- [12] Les actions ont été émises suite à l'exercice des détenteurs de Warrants A, c'est-à-dire Tolefi SA (8.550 actions de cat. B), Life Sciences Research Partners VZW (1.650 actions de cat. B), Grifols SA (1.500 actions de cat. B), et Jacques Hayez (600 actions de cat. B).
- [13] Les actions ont été souscrites par Tolefi SA (29.775 actions de cat. B), S.R.I.W. Techno SA (29.745 actions de cat. B), ATMI BVBA (29.738 actions de cat. B), Mayo (9.760 actions de cat. B), Vadim Rokhline (10.421 actions de cat. B), Isabella Gabrielli (5.953 actions de cat. B), Life Sciences Research Partners VZW (2.973 actions de cat. B).

- [14] Les actions ont été souscrites par Tolefi SA (14.312 actions de cat. B), S.R.I.W. Techno SA (14.308 actions de cat. B), ATMI BVBA (11.391 actions de cat. B), Michel Lussier (6.218 actions de cat. B), Life Sciences Research Partners VZW (4.297 actions de cat. B), Numoda Capital Innovations LLC (4.005 actions de cat. B), Christian Homsy (2.131 actions de cat. B), Patrick Jeanmart (274 actions de cat. B).
- [15] Les actions ont été souscrites par Tolefi SA (353.871 actions de cat. B), S.R.I.W. Techno SA (58.643 actions de cat. B), Invest4Cardio3 (58.490 actions de cat. B), Michel Lussier (35.803 actions de cat. B), Jacques Hayez (25.782 actions de cat. B), Avion SA (25.688 actions de cat. B), Hunza Ventures II SCA (21.012 actions de cat. B), Cardiovasculair Onderzoek Aalst CVBA (17.657 actions de cat. B), Life Sciences Research Partners VZW (17.574 actions de cat. B), Dulake Holding SA (11.615 actions de cat. B), Jacques Dumortier (8.275 actions de cat. B), Didier Mulders (8.192 actions de cat. B), Cap Hatteras SARL (5.861 actions de cat. B) et Isabella Gabrielli (5.838 actions de cat. B).
- [16] Les actions ont été souscrites par Jean-Marc Heynderickx (67.477 actions de cat. B) et Isabella Gabrielli (8.278 actions de [] cat. B).
- [17] Les actions ont été souscrites par Tolefi SA (138.131 action de cat. B), S.R.I.W. Techno SA (8.635 actions de cat. B), Sofipôle SA (8.634 actions de cat. B), William Wijns (1.564 actions de cat. B), Chris Buyse (1.564 actions de cat. B), Cardiovasculair Onderzoek Aalst CVBA (1.096 actions de cat. B), Michel Lussier (6.257 actions de cat. B), Christian Homsy (3.754 actions de cat. B), Life Science Research Partners VZW (9.228 actions de cat. B), Isabella Gabrielli (6.467 actions de cat. B), Didier Mulders (854 actions de cat. B), Patrick Jeanmart (625 actions de cat. B), Jacques Demortier (782 actions de cat. B), Cap Hatteras (701 actions de cat. B), Dulake Holding (2.124 actions de cat. B), Philippe Diricq (130 actions de cat. B), ATMI BVBA (3.811 actions de cat. B), Invest4Cardio3 (9.386 actions de cat. B), et Jean-Marc Heynderickx (15.273 actions de cat. B).
- [18] Les actions ont été souscrites par Tolefi SA (1.519.441 action de cat. A), S.R.I.W. Techno SA (94.985 actions de cat. A), Sofipôle SA (94.974 actions de cat. A), William Wijns (17.204 actions de cat. A), Chris Buyse (17.204 actions de cat. A), Cardiovasculair Onderzoek Aalst CVBA (12.056 actions de cat. A), Michel Lussier (68.827 actions de cat. A), Christian Homsy (41.294 actions de cat. A), Life Science Research Partners VZW (101.508 actions de cat. A), Isabella Gabrielli (71.390 actions de cat. A), Didier Mulders (9.394 actions de cat. A), Patrick Jeanmart (6.875 actions de cat. A), Jacques Demortier (8.602 actions de cat. A), Cap Hatteras (7.711 actions de cat. A), Dulake Holding (23.364 actions de cat. A), Philippe Diricq (1.430 actions de cat. A), ATMI BVBA (41.921 actions de cat. A), Invest4Cardio3 (103.246 actions de cat. A), et Jean-Marc Heynderickx (168.003 actions de cat. A).
- [19] Toutes les actions ont été souscrites par Medisun International Limited conformément aux dispositions d'un investment agreement conclu le 16 juin 2014 entre la Société et Medisun International Limited.
- [20] Toutes les actions ont été souscrites par Medisun International Limited conformément aux dispositions d'un investment agreement conclu le 16 juin 2014 entre la Société et Medisun International Limited.

## 14.5 Warrants

La Société a créé plusieurs plans d'options sur actions dans le cadre desquels des warrants ont été accordés aux employés, consultants ou administrateurs de la Société (« Warrants »). En outre, la Société a conclu certains prêts convertibles (Loans E, F, G et H) dans le cadre desquels des warrants anti-dilution avaient été attribués aux souscripteurs des prêts concernés. Ces warrants anti-dilutifs ont toutefois été annulés par une décision de l'assemblée générale des actionnaires du 11 juin 2013. Enfin, la Société a attribué des warrants à certains actionnaires de la Société et à certains investisseurs du projet BMS (tous les warrants sont collectivement appelés les « Warrants »). Cette section présente les Warrants en circulation à la date du présent Prospectus.

Sur proposition du Conseil d'administration, l'assemblée générale extraordinaire de la Société a autorisé l'émission de Warrants donnant droit de souscrire à des actions comme suit :

- le 26 septembre 2008 (Warrants donnant droit à 90.000 actions). De ces 90.000 Warrants, 50.000 ont été acceptés, 70.835 Warrants sont devenus caducs et 12.632 Warrants sont toujours en circulation à cette date ;
- le 5 mai 2010 (Warrants donnant droit à 50 000 actions). De ces 50.000 Warrants (15.000 Warrants A, 5.000 Warrants B et 30.000 Warrants C), 12.710 Warrants A ont été acceptés, mais aucun ne subsiste à cette date, 5.000 Warrants B ont été acceptés et sont toujours en circulation, et 21.700 Warrants C ont été acceptés, et 6.565 warrants sont toujours en circulation à cette date ;
- le 29 octobre 2010 (Warrants donnant droit à 79.500 actions). De ces 79.500 Warrants, (i) des Warrants donnant droit à 18.450 actions ont été refusés, (ii) des Warrants donnant droit à 53.418 actions sont devenus caducs, 750 Warrants ont été exercés et 6.882 warrants sont toujours exerçables à cette date;
- le 21 mars 2012 (70 Warrants anti-dilutifs donnant droit à un nombre indéfini d'actions annulés par une décision de l'assemblée générale des actionnaires du 11 juin 2013);
- le 31 janvier 2013 (140 Warrants anti-dilutifs donnant droit à un nombre indéfini d'actions annulés par une décision de l'assemblée générale des actionnaires du 11 juin 2013) ;

- le 31 janvier 2013 (Warrants donnant droit à 140.000 actions) ; à condition que les Warrants soient offerts et acceptés par les bénéficiaires. Parmi ces Warrants, 120.000 ont été acceptés 20.000 n'ont pas été attribués et sont devenus caducs ;
- le 6 mai 2013 (11 Warrants investisseurs joints à chaque action de catégorie B souscrite à l'augmentation de capital en numéraire qui a été approuvée à la même date, chaque Warrant d'investisseur donnant droit à souscrire une (1) action ordinaire - par conséquent, ces Warrants donnent droit à maximum 2.433.618 actions ordinaires) ; à condition que les Warrants soient offerts et acceptés par les bénéficiaires. Le 31 mai 2013, des Warrants donnant droit à 2.409.176 actions ont été émis et acceptés, et tous ces Warrants ont été exercés à la date du présent prospectus ;
- Le 6 mai 2013 (Warrants donnant droit à 266.241 actions ordinaires) ; à condition que les Warrants soient offerts et acceptés par les bénéficiaires. De ces Warrants, des Warrants donnant droit à 253.150 actions ont été acceptés, des Warrants donnant droit à 11.791 actions ont été refusés, et des Warrants donnant droit à 1.300 actions n'ont pas été attribués ;
- Le 11 juin 2013 (Over allotment Warrant donnant droit à un nombre maximum d'actions égal à 15% des actions nouvelles qui ont été émises dans le cadre de l'offre publique d'acquisition ; à savoir 207.225 actions). L'over allotment Warrant a été exercé le 17 juillet 2013 ;
- Le 16 mai 2014 (Warrants donnant droit à 100.000 actions). De ces 100.000 Warrants, ● ont été acceptés, et ● Warrants sont toujours en circulation à cette date.

Cela porte à ● le nombre total d'actions qui pourraient être émises suite à l'exercice des Warrants à la date du présent Prospectus, soit, sur une base entièrement diluée, ●% d'actions supplémentaires. Ce calcul ne prend pas en compte les 70 et 140 Warrants anti-dilutifs émis respectivement les 21 mars 2012 et 31 janvier 2013 et annulés par l'assemblée générale extraordinaire du 11 juin 2013.

Tous les Warrants ont été accordés gratuitement. Chaque Warrant restant en circulation donne droit au titulaire de souscrire une action ordinaire de la Société à un prix défini ci-dessous dans la table.

#### ***Warrants émis le 26 septembre 2008***

Les Warrants donnant droit à 90.000 actions accordés par l'assemblée générale extraordinaire le 26 septembre 2008 ont un terme de six ans. Ces Warrants ont tous été acquis de manière définitive par tranches cumulées sur une période de trois ans. À l'expiration du terme de six ans, les Warrants deviennent nuls et caducs. À cette date, les Warrants donnant droit à 70.835 actions ont expiré. En conséquence, sur les Warrants donnant droit à 90.000 actions, émis le 26 septembre 2008, les Warrants donnant droit à 12.632 actions restent en circulation.

#### ***Warrants émis le 5 mai 2010***

Sur décision de l'assemblée générale extraordinaire du 5 mai 2010, la Société a émis des Warrants donnant droit à 50 000 actions, en trois tranches, comme suit.

- Première tranche de Warrants (les 15.000 « Warrants A »), donnant droit à 15.000 actions, ont été attribués aux créanciers de la Société dans le cadre de l'octroi d'un prêt à la Société en vertu de la convention de prêt C du 21 décembre 2009 (le « Prêt C »). Sur ce nombre de 15.000 Warrants A donnant droit à 15.000 actions, 2.290 Warrants A donnant droit à 2.290 actions ont été refusés. 12.710 Warrants A donnant droit à 12.710 actions ont été acceptés. 12.300 Warrants donnant droit à 12.300 actions de catégorie A ont été exercés lors de la conversion du Prêt C en actions de la Société. Cette conversion fait suite à une décision de l'assemblée générale extraordinaire du 29 octobre 2010. À la date de la présente, il n'y a donc plus aucun Warrant A en circulation.
- Des Warrants (les 5.000 « Warrants B »), donnant droit à 5.000 actions, ont été attribués aux investisseurs du projet BMS de la Société. Leur terme est de six ans. Ces Warrants B ont été acquis de manière définitive après acceptation et ne seront susceptibles d'exercice qu'après le troisième anniversaire de leur émission (soit à compter du 5 mai 2013). À cette date, 5.000 Warrants B donnant droit à 5.000 actions restent en circulation et sont exerçables.

- les Warrants de la troisième tranche (les 30.000 « Warrants C »), donnant droit à 30.000 actions, ont été émis aux mêmes modalités et conditions que les Warrants émis sur décision de l'assemblée générale extraordinaire du 26 septembre 2008. Ces Warrants C ont un terme de six ans, à l'échéance duquel ils deviennent nuls et non avenue. Les Warrants C ont été acquis de manière définitive par tranches cumulées sur une période de trois ans et sont actuellement acquis de manière définitive. À la date du présent Prospectus, 2.298 Warrants C donnant droit à 2.298 restent en circulation et exerçables.

#### ***Warrants émis le 29 octobre 2010***

Les Warrants donnant droit à 79.500 actions accordés par l'assemblée générale extraordinaire le 29 octobre 2010 ont un terme de dix ans. À l'expiration de ce terme de dix ans, les Warrants deviennent nuls et non avenue. Ces Warrants ne peuvent être acquis de manière définitive que par tranches cumulées sur une période de trois ans : une première tranche de 33 % a été acquise au premier anniversaire de l'attribution (à savoir la date de l'offre écrite à chaque bénéficiaire) et une seconde tranche de 33 % a été acquise au deuxième anniversaire de l'attribution. Le prix d'exercice de chacun de ces Warrants est de €35.36. A cette date, 18.450 Warrants donnant droit à 18.450 actions ont été refusés et 53.418 Warrants donnant droit à 53.418 ont été annulés, 750 Warrants ont été exercés et 6.882 Warrants donnant droit à 6.882 actions restent en circulation.

#### ***Warrants émis le 21 mars 2012***

Le 21 mars 2012, l'assemblée générale extraordinaire de la Société a émis 70 Warrants anti-dilutifs au profit des prêteurs du prêt E. Ces Warrants visent à protéger les actions des prêteurs émises à l'occasion de la Levée C ("Round C") en octobre 2010 et des levées de fonds ultérieures (comprenant les actions émises en contrepartie de la conversion du prêt E) contre des levées de fonds dilutives ultérieures jusqu'à ce que l'analyse des critères d'évaluation principaux de l'essai clinique international de Phase III du C-Cure devienne disponible. Ces Warrants anti-dilutifs sont exerçables au moment de levées de fonds dilutives ultérieures. Une fois que l'analyse est disponible et communiquée, les 70 Warrants anti-dilution expirent. Lors de l'assemblée générale extraordinaire du 11 juin 2013, il a été décidé d'annuler ces Warrants.

#### ***Warrants émis le 31 janvier 2013***

Le 31 janvier 2013, l'assemblée générale extraordinaire de la Société a émis 140 Warrants anti-dilutifs au profit des prêteurs des prêts F, G et H. Ces Warrants visent à protéger les actions des prêteurs des prêts F, G et H émises à l'occasion de la Levée C ("Round C") en octobre 2010 et des levées de fonds ultérieures (y compris les actions émises en contrepartie de la conversion des prêts F, G et H) contre des levées de fonds dilutives ultérieures jusqu'à ce que l'analyse des critères d'évaluation principaux de l'essai clinique international de Phase III du C-Cure devienne disponible. Ces Warrants anti-dilution sont exerçables au moment de levées de fonds dilutives ultérieures. Une fois que l'analyse est accessible et communiquée, les 140 Warrants anti-dilutifs expirent. Lors de l'assemblée générale extraordinaire du 11 juin 2013, il a été décidé d'annuler ces Warrants.

Le 31 janvier 2013 également, l'assemblée générale extraordinaire de la Société a émis un total de 140.000 Warrants, chaque Warrant donnant droit de souscrire 1 action ordinaire de catégorie A. Parmi les 140.000 Warrants, 120.000 ont été accordés à certains membres de l'Équipe du Management Exécutif et 20.000 autres Warrants n'ont pas été attribués et ont expirés. Le prix d'exercice de chacun de ces Warrants s'élève à €4,52. Les Warrants attribués à certains membres de l'Équipe du Management Exécutif ont été acquis de manière définitive le 31 décembre 2013. Les Warrants attribués à l'Équipe du Management Exécutif peuvent être exercés à compter du 1er janvier 2014 et jusqu'au 31 janvier 2023.

#### ***Warrants émis le 6 mai 2013***

Le 6 mai 2013, l'assemblée générale extraordinaire de la Société a décidé d'augmenter le capital de la Société pour un montant maximum de EUR 7.000.000 en numéraire par l'émission d'un maximum de 221.238 actions de catégorie B, à un prix de souscription de €31,96 par action de catégorie B et de concert avec 11 Warrants investisseurs par action de catégorie B souscrite (c'est-à-dire qu'un maximum de 2.433.618 Warrants investisseurs a été émis au total). Chaque Warrant investisseur donne le droit de

souscrire 1 action ordinaire à un prix de souscription de €0,01 par action. Le 31 mai 2013, un total de 2.409.176 Warrants investisseurs ont été effectivement émis et acceptés et ont tous été exercés à la date de ce Prospectus.

Le 6 mai 2013 également, l'assemblée générale extraordinaire de la Société a émis un maximum de 266.241 Warrants, chacun donnant droit de souscrire 1 action ordinaire. Ces 266 241 nouveaux Warrants ne peuvent être acquis de manière définitive que par tranches cumulées sur une période de trois ans : ainsi, une première tranche de 33 % sera acquise au premier anniversaire de l'attribution (à savoir la date de l'offre écrite à chaque bénéficiaire). Les Warrants qui sont acquis de manière définitive ne peuvent être exercés qu'à la fin de la troisième année calendrier entière suivant la date d'émission, commençant donc le 1<sup>er</sup> janvier 2017. Les Warrants non exercés dans les 10 années suivant l'émission deviennent nuls et caducs. Le prix d'exercice de chaque Warrant s'élève à €2,64. À la date de la présente, 253.150 Warrants donnant droit à 253.150 actions ont été acceptés, 11.791 Warrants donnant droit à 11.791 actions ont été refusés et 1.300 Warrants donnant droit à 1.300 actions n'ont pas encore été attribués.

#### ***Warrants émis le 16 mai 2014***

Le 16 mai 2014, le Conseil d'administration a pris la décision de principe d'augmenter le capital par voie de l'émission de maximum 100.000 Warrants dans le cadre du capital autorisé ; chacun donnant droit de souscrire 1 action ordinaire. Ces 100.000 nouveaux Warrants ne peuvent être acquis de manière définitive que par tranches cumulées sur une période de trois ans : ainsi, une première tranche de 33 % sera acquise au premier anniversaire de l'attribution (à savoir la date de l'offre écrite à chaque bénéficiaire). Les Warrants qui sont acquis de manière définitive ne peuvent être exercés qu'à la fin de la troisième année calendrier entière suivant la date d'émission, commençant donc le 1<sup>er</sup> janvier 2018. Les Warrants non exercés dans les 10 années pour les employés ; et dans les 5 années pour les non employés suivant l'émission deviennent nuls et caducs. Le prix d'exercice de chaque Warrant sera le moins élevé du (i) cours moyen de clôture de l'action pendant les 30 jours précédant la date d'offre et (ii) dernier cours de clôture qui précède la date d'offre, étant entendu que le prix d'exercice des Warrants attribués aux bénéficiaires qui ne sont pas des membres du personnel ne peut être inférieur au cours moyen de l'action pendant les 30 jours précédant le jour du début de l'émission. À la date de la présente, 34.850 Warrants donnant droit à 34.850 actions ont été acceptés, 8.400 Warrants donnant droit à 8.400 actions ont été refusés et 65.150 Warrants donnant droit à 65.150 actions n'ont pas encore été attribués.

Les Warrants émis pour les employés, administrateurs ou consultants de la Société sur décision de l'assemblée générale extraordinaire des 26 septembre 2008, 5 mai 2010, 29 octobre 2010, 31 janvier 2013, 6 mai 2013 et 16 mai 2014 sont, aux fins de cette section, dénommés les « Warrants SOP ».

Les Warrants SOP ne peuvent être exercés que par leurs détenteurs, pour autant qu'ils soient effectivement acquis au début de la quatrième année civile suivant l'année pendant laquelle la Société les a attribués aux titulaires des Warrants SOP. À cette date, les Warrants SOP peuvent être exercés le premier mois de chaque trimestre. À titre d'exception, les 120 000 Warrants accordés à certains membres de l'Équipe du Management Exécutif le 31 janvier 2013 ont été acquis de manière définitive le 31 décembre 2013. Ces Warrants attribués à l'Équipe du Management Exécutif peuvent être exercés à tout moment à compter du 1<sup>er</sup> janvier 2014 et jusqu'au 31 janvier 2023.

Toutefois, les conditions et les modalités des Warrants SOP précisent que ces derniers peuvent ou doivent être exercés, qu'ils aient été acquis ou non, dans certains cas bien définis d'acquisition accélérée définis par les conditions d'émission et d'exercice (appelé événement de liquidité).

Le tableau ci-après présente les Warrants en circulation décrits ci-avant à la date du présent Prospectus. Le tableau doit être consulté en parallèle avec les notes qui lui font suite.



Date d'émission	Terme	Warrants émis <sup>(1)</sup> en nombre d'actions <sup>(2)</sup>	Warrants attribués, en nombre d'actions <sup>(2)</sup>	Prix d'exercice par action (€)	Warrants ne pouvant plus être exercés, en nombre d'actions <sup>(2)</sup>	Warrants exercés <sup>(2)</sup>	Warrants en circulation, en nombre d'actions <sup>(2)</sup>	Périodes d'exercice des Warrants acquis <sup>(3) (4)</sup>
26 décembre 2008	Du 26 décembre 2008 au 31 décembre 2014	90.000	50.000	€22,44	70.835 <sup>(4)</sup>	7.499	11.666	1 <sup>er</sup> janvier 2012 - 31 décembre 2014
5 mai 2010	Du 5 mai 2010 jusqu'à la date de l'apport en nature de la dette de la Société dans le cadre de la convention de prêt C <sup>(6)</sup>	15.000	12.710	€22,44	410 <sup>(6)</sup>		0 <sup>(7)</sup>	Le jour de l'apport en nature de la dette de la Société dans le cadre de la convention de prêt C
						12.300		
5 mai 2010	Du 5 mai 2010 au 5 mai 2016	5.000	5.000	€35,36	0	0	5.000	5 mai 2013 - 5 mai 2016
5 mai 2010	Du 5 mai 2010 au 31 décembre 2016	30.000	21.700	€22,44	26.202 <sup>(8)</sup>	1.500	2.298	1 <sup>er</sup> janvier 2012 - 31 décembre 2016
29 octobre 2010	Du 29 octobre 2010 au 28 octobre 2020	79.500	61.050	€35,36	71.868 <sup>(9)</sup>	0	7.632	1 <sup>er</sup> janvier 2014 - 28 octobre 2020
21 mars 2012	À compter du 21 mars 2012 et jusqu'à la date la plus précoce entre : (i) la date à laquelle la première analyse des données sur 9 mois de l'essai clinique de Phase III du C-Cure devient disponible	Non défini	Non défini	€0,01	0		[0] <sup>(10)</sup>	Chaque date d'une émission dilutive d'actions

Date d'émission	Terme	Warrants émis <sup>(1)</sup> en nombre d'actions <sup>(2)</sup>	Warrants attribués, en nombre d'actions <sup>(2)</sup>	Prix d'exercice par action (€)	Warrants ne pouvant plus être exercés, en nombre d'actions <sup>(2)</sup>	Warrants exercés <sup>(2)</sup>	Warrants en circulation, en nombre d'actions <sup>(2)</sup>	Périodes d'exercice des Warrants acquis <sup>(3) (4)</sup>
	pour la Société ou (ii) 10 ans à compter de la décision d'émettre ces warrants							
31 janvier 2013	À compter du 21 mars 2012 et jusqu'à la date la plus précoce entre : (i) la date à laquelle la première analyse des données sur 9 mois de l'essai clinique de Phase III du C-Cure devient disponible pour la Société ou (ii) 10 ans à compter de la décision d'émettre ces warrants	Non défini	Non défini	€0,01	0		[0] <sup>(11)</sup>	Chaque date d'une émission dilutive d'actions
31 janvier 2013	Du 31 janvier 2013 au 31 janvier 2023	140.000	120.000	€4,52	20.000	120.000	0	Du 1er janvier 2014 au 31 janvier 2023
6 mai 2013	Du 31 mai 2013 au 4 juin 2013	2.409.176	2.409.176	€0,01	0	2.409.176	0	Du 31 mai 2013 au 4 juin 2013
6 mai 2013	Du 6 mai 2013 au 6 mai 2023	266.241	253.150	€2,64	19.400	0	233.750	Du 1er janvier 2017 au 6 mai 2023
16 mai 2014	Du 16 mai 2014 au 15 mai 2024	100.000	34.850	€35,79	0	0	100.000	Du 1 <sup>er</sup> janvier 2018 au 15 mai 2014
<b>Total</b>		3.134.917	2.967.636		208.715	2.550.475	360.346	

[1] Émis sous condition suspensive d'offre et d'acceptation effectives du Warrant.

[2] Les nombres reflètent le nombre d'actions pour lesquelles les titulaires de Warrants peuvent souscrire lors de l'exercice de tous les Warrants concernés.

- [3] Les Warrants (i) ne peuvent être exercés par leur titulaire que s'ils sont effectivement acquis, et (ii) ne peuvent être exercés que durant les périodes d'exercice définies dans leurs conditions d'émission et d'exercice.
- [4] 40.000 Warrants ont expiré car non attribués au 1er septembre 2009. 8.335 Warrants ont expiré du fait du départ de leurs bénéficiaires de la Société. 22.500 Warrants ont expiré le 31 mai 2013.
- [5] La dette de la Société au titre de la convention de prêt C du 21 décembre 2009 a été intégrée au capital de la Société par le biais d'un apport en nature lors de l'assemblée générale extraordinaire du 29 octobre 2010.
- [6] 410 Warrants ont expiré du fait de leur non-exercice par leur titulaire à l'occasion de l'apport en nature effectué par la Société dans le cadre de la convention de prêt C, à l'occasion de l'assemblée générale extraordinaire du 29 octobre 2010.
- [7] 12.300 Warrants ont été exercés à l'occasion de l'intégration de la dette de la Société au capital de la Société au titre de la convention de prêt C du 21 décembre 2009, par le biais d'un apport en nature, lors de l'assemblée générale extraordinaire du 29 octobre 2010.
- [8] 4.902 Warrants ont expiré parce que leurs bénéficiaires ont quitté la Société. 13.000 Warrants ont expirés le 31 mai 2013.
- [9] 18.450 Warrants ont été refusés par leurs bénéficiaires ; 9.868 Warrants ont expiré parce que leurs bénéficiaires ont quitté la Société. 43.550 Warrants ont expiré le 31 mai 2013.
- [10] Lors de l'assemblée générale extraordinaire du 11 juin 2013, il a été décidé d'annuler ces 70 Warrants anti-dilutifs, sous réserve de la réalisation de l'Offre.
- [11] Lors de l'assemblée générale extraordinaire du 11 juin 2013, il a été décidé d'annuler ces 140 Warrants anti-dilutifs, sous réserve de la réalisation de l'Offre.

A la date du présent Prospectus, le nombre total de tous les Warrants en circulation qui ont été attribués et qui restent en circulation représente environ 4,88% du nombre total d'actions en circulation (sur base entièrement diluée et en tenant compte de l'exercice de l'ensemble des Warrants).

Aucun autre instrument financier n'est en circulation.

## 14.6 *Description des droits et avantages associés aux actions*

### *Droits de vote*

Chaque actionnaire de la Société a droit à une voix par action.

Les droits de vote relatifs aux actions peuvent être suspendus dans les cas suivants, sans limitations et sans que cette liste ne soit exhaustive, si :

- les actions ne sont pas entièrement libérées, malgré la demande du Conseil d'administration de la Société à cet égard ;
- les actions appartiennent à plus d'une personne, à l'exception du cas où un représentant unique est désigné pour exercer le droit de vote ;
- les actions confèrent à leur titulaire des droits de vote dépassant les 5 % ou tout multiple de 5 % du nombre total de droits de vote attachés aux instruments financiers de la Société en circulation à la date de l'assemblée générale concernée, exception faite de l'hypothèse dans laquelle l'actionnaire concerné a signalé à la Société et à la FSMA, au moins 20 jours avant la date de l'assemblée générale (voir également la section 14.10 « Notification des participations importantes »), que son actionnariat a atteint ou dépassé les seuils précités, et
- les droits de vote ont été suspendus par un tribunal compétent ou par la FSMA.

D'une manière générale, l'assemblée générale est seule compétente pour :

- l'approbation des comptes annuels de la Société (comptes annuels établis selon les normes comptables belges PCGM) ;
- la désignation et la révocation des administrateurs et du Commissaire de la Société ;
- la décharge délivrée aux administrateurs et au Commissaire ;
- la fixation du montant de la rémunération des administrateurs et du Commissaire relativement à l'exercice de leur mandat ;
- la répartition des bénéfices ;
- l'introduction d'actions en responsabilité contre des administrateurs ;
- les décisions concernant la dissolution, fusion et autres réorganisations de la Société, et
- l'approbation des modifications aux statuts.

### ***Droit de nommer les membres du Conseil d'administration***

Les statuts de la Société stipulent que chaque Actionnaire de Référence, à savoir PMV et Sofipole, dispose séparément du droit de proposer des candidats au poste d'un administrateur, aussi longtemps que cet Actionnaire de Référence ou l'une de ses sociétés liées, détient au moins 75% du nombre total des actions conjointement détenues par cet Actionnaire de Référence ou l'une de ses sociétés liées après l'offre publique d'acquisition, savoir 661.172 actions conjointement détenues par Sofipole et S.R.I.W. (société liée à Sofipole) et 570.571 actions détenues par PMV. Si un Actionnaire de Référence, ayant le droit de proposer des candidats pour un mandat d'administrateur, ne présente pas de liste de candidats, l'assemblée générale des actionnaires peut soit nommer un administrateur pour remplir la position pour laquelle aucune liste de candidats n'a été proposée, lequel mandat perdurera jusqu'à ce que l'Actionnaire de Référence concerné ait présenté une liste de candidats pour cette position d'administrateur, soit ne pas nommer d'administrateur. Droit de participation et droit de vote à l'assemblée générale

### ***Assemblée générale Annuelle***

L'Assemblée générale Annuelle a lieu au siège social de la Société, ou dans le lieu indiqué sur la convocation à l'Assemblée générale Annuelle. Cette assemblée a lieu chaque année le 5 mai, à 9 h. Si cette date est un samedi, dimanche ou jour férié, l'Assemblée générale Annuelle est renvoyée au Jour Ouvrable suivant. Lors de l'Assemblée générale Annuelle, le Conseil d'administration présente les comptes annuels audités conformément aux Normes comptables belges PCGM ainsi que les rapports du Conseil d'administration et du Commissaire aux actionnaires. L'Assemblée générale Annuelle décide ensuite de l'approbation des comptes annuels préparés selon les Normes comptables belges PCGM, de l'affectation proposée des profits ou des pertes de la Société, de la décharge des administrateurs et du Commissaire et, le cas échéant, de la nomination ou de la révocation du Commissaire et/ou de tous ou certains des administrateurs et les matières décrites dans l'Article 554 du Code des sociétés.

### ***Assemblée générale extraordinaire ou spéciale***

Le Conseil d'administration ou le Commissaire peut convoquer une assemblée générale spéciale ou extraordinaire à tout moment si les intérêts de la Société l'exigent. Une assemblée générale doit aussi être convoquée à la demande d'un ou de plusieurs actionnaires représentant au moins 20% du capital social.

### ***Convocations à l'assemblée générale***

La convocation à l'Assemblée générale doit au moins indiquer le lieu, la date et l'heure de l'assemblée générale, et doit fournir un ordre du jour indiquant les points à traiter, ainsi que toute proposition de résolution. De plus, elle doit donner une description claire des formalités à remplir par les actionnaires pour être autorisés à assister à l'Assemblée générale Annuelle et exercer leur droit de vote.

La convocation doit être publiée au moins 30 jours avant la date de l'assemblée générale au Moniteur Belge et dans les médias dont on peut attendre de façon raisonnable qu'ils assurent une distribution efficace de l'information au public dans l'Espace Economique Européen, et qui est accessible rapidement et de façon non discriminante (voir également la section 4 « INFORMATIONS GÉNÉRALES ET INFORMATIONS RELATIVES À LA RESPONSABILITÉ DU PROSPECTUS ET DU CONTRÔLE DES COMPTES »). La convocation doit également être publiée dans un organe de presse de diffusion nationale 30 jours avant la date de l'assemblée générale, sauf si la convocation concerne une assemblée générale Annuelle tenue dans la municipalité, au lieu, date et heure indiqués dans les statuts et son ordre du jour se limite à l'examen des comptes annuels, du rapport de gestion du Conseil d'administration concernant les comptes annuels, du rapport annuel du Commissaire, au vote sur la décharge des administrateurs et du Commissaire et, le cas échéant, aux questions décrites à l'article 554 du Code des sociétés (c'est-à-dire, approbation du rapport sur les rémunérations et, dans certains cas, l'indemnité de départ des Dirigeants). Les comptes annuels, le rapport de gestion du Conseil d'administration et le rapport annuel du Commissaire sur les comptes annuels doivent être mis à la disposition du public à la date de la publication de la convocation.

Les convocations doivent être communiquées 30 jours avant l'assemblée générale aux porteurs d'actions nominatives, d'obligations nominatives, de warrants nominatifs ou de certificats nominatifs

émis avec la collaboration de la Société (le cas échéant), ainsi qu'aux administrateurs et au Commissaire de la Société. Cette communication est faite par courrier ordinaire sauf si les destinataires ont, individuellement, expressément et par écrit, accepté de recevoir une telle convocation par un autre moyen de communication conformément à l'article 533 du Code des sociétés, sans que ne doive être apportée la preuve du respect de cette formalité.

### ***Formalités à satisfaire pour assister à l'assemblée générale***

Le quatorzième jour avant l'assemblée générale à 24:00 (CET) constituera la date d'enregistrement.

Un actionnaire peut uniquement participer à l'assemblée générale et exercer son droit de vote, si ses actions sont enregistrées à son nom, à la date d'enregistrement (nonobstant le nombre d'actions que l'actionnaire détient à la date de l'assemblée générale). Pour les actions nominatives, ceci est l'enregistrement des actions dans le registre des actionnaires de la Société, et pour les actions dématérialisées, ceci est l'enregistrement des actions dans les comptes d'un titulaire de compte autorisé ou une institution de compensation conformément à l'article 536 du Code des sociétés.

Dans la convocation à l'assemblée générale, la date d'enregistrement est explicitement spécifiée. L'actionnaire doit faire parvenir à la Société (ou à la personne désignée par la Société) son intention de participer à l'assemblée, au plus tard le sixième jour avant cette assemblée.

Le Conseil d'administration doit maintenir un registre dans lequel, pour chaque actionnaire qui a expressément exprimé son intention de participer à l'assemblée générale, il sera fait mention du nom et de l'adresse (ou du siège social) de cet actionnaire, le nombre des actions détenues à la date de l'enregistrement, et pour lesquelles il a exprimé son intention de participer à l'assemblée, ainsi qu'une description des documents prouvant que cet actionnaire détenait les actions respectives à la date d'enregistrement.

Avant de participer à l'assemblée générale, les titulaires de titres ou leurs mandataires doivent signer le registre de présences et y indiquer : (i) l'identité du titulaire des titres, (ii) le cas échéant, l'identité du mandataire et (iii) le nombre de titres qu'ils représentent. Les représentants d'actionnaires personnes morales doivent présenter des documents attestant leur qualité d'entité juridique ou de mandataire spécial desdites personnes morales. En outre, les mandataires doivent présenter l'original de leur procuration prouvant leurs pouvoirs, à moins que la convocation n'en ait exigé le dépôt préalable. Les personnes physiques prenant part à l'assemblée générale doivent être en mesure de prouver leur identité.

Les détenteurs de parts bénéficiaires (le cas échéant), d'actions sans droit de vote, d'obligations (le cas échéant), de warrants ou d'autres titres émis par la Société (le cas échéant), ainsi que les titulaires de certificats émis en collaboration avec la Société et de titres représentatifs émis par la Société (le cas échéant), peuvent assister à l'assemblée générale pour autant que la loi leur accorde un tel droit avec voix consultative ou, selon le cas, un droit de prendre part au vote. S'ils souhaitent assister à l'assemblée générale, ils doivent se plier aux mêmes formalités, conditions d'admission, forme et dépôts de procurations que ceux imposés aux actionnaires.

### ***Procuration***

Tout actionnaire peut octroyer à une autre personne une procuration, en accord avec l'Article 547bis du Code des sociétés, et ceci pour une ou plus assemblées générales, ou pour des assemblées tenues pendant une période donnée. Toute personne peut en tant que détenteur de procurations, représenter des actionnaires multiples. Toute procuration doit être reçue par la Société au plus tard le sixième jour avant l'assemblée générale, par écrit, ou de façon électronique, conformément à l'article 547bis du Code des sociétés. La Société n'acceptera que les procurations fournies par des actionnaires étant conformes aux formalités devant être admises à l'assemblée générale.

### ***Quorum et majorités***

En principe, il n'y a pas de quorum requis pour une assemblée générale et les décisions sont généralement prises à la simple majorité des voix des actions présentes et représentées.

Les augmentations de capital (hormis celles décidées par le Conseil d'administration dans les limites du capital autorisé), les décisions concernant la dissolution, la fusion, la scission et certaines autres réorganisations de la Société, les modifications aux statuts (autres qu'une modification de l'objet social) et certaines autres questions visées par le Code des sociétés nécessitent non seulement la présence ou la représentation de 50 % au moins du capital social de la Société, mais également l'approbation de 75 % au moins des votes émis. Toute modification de l'objet social de la Société ou, à quelques restrictions près, le rachat et la vente d'actions propres de la Société nécessitent l'approbation de 80 % au moins des votes émis lors d'une assemblée générale, qui ne peut, en principe, valablement statuer sur une telle décision que si 50 % au moins du capital social de la Société et 50 % au moins des parts bénéficiaires, le cas échéant, sont présents ou représentés. À la date du présent Prospectus, la Société n'a pas émis de parts bénéficiaires. Si le quorum n'est pas réuni à la première assemblée, une seconde assemblée doit être convoquée par le biais d'une nouvelle convocation. La deuxième assemblée générale peut valablement délibérer et statuer, indépendamment du nombre d'actions présentes ou représentées.

#### ***Droits des actionnaires à ajouter des éléments à l'ordre du jour***

Conformément à l'article 533ter du Code des sociétés, un ou plusieurs actionnaire(s) détenant au moins 3 % du capital de la Société a/ont le droit d'ajouter de nouveaux éléments à l'ordre du jour d'une assemblée générale et de déposer des propositions de décision concernant des éléments qui étaient ou seront inscrits à l'ordre du jour d'une assemblée générale. Les actionnaires qui exercent ce droit doivent se conformer aux deux conditions suivantes pour que les propositions puissent être examinées à l'assemblée générale : (i) ils doivent prouver qu'ils détiennent le pourcentage d'actions susmentionné à la date de leur demande (soit par l'établissement d'un certificat d'enregistrement de ces actions dans le registre des actionnaires de la Société, soit par l'établissement d'un certificat par un titulaire de compte reconnu ou par une institution de compensation prouvant que le nombre respectif d'actions dématérialisées sont enregistrées au nom de l'actionnaire dans les comptes de ce titulaire de compte autorisé ou de cette institution de compensation) ; et (ii) ils doivent prouver qu'ils détiennent encore 3 % du capital de la Société à la date d'enregistrement. La Société doit recevoir des demandes d'ajout de nouveaux éléments à l'ordre du jour d'assemblées générales et de dépôt de nouvelles propositions de décision au plus tard 22 jours avant la date de l'assemblée générale. L'ordre du jour révisé sera publié par la Société au plus tard 15 jours avant la date de l'assemblée générale.

#### **14.7 Dividendes**

Toutes les actions participent de la même manière aux profits de la Société (le cas échéant). Les Nouvelles Actions donnent droit aux dividendes (le cas échéant) payables pour l'exercice commençant au 1er janvier 2014 et pour chaque exercice suivant. En vertu du Code des sociétés, les actionnaires peuvent en principe décider d'une répartition des bénéfices à la simple majorité des voix lors de l'assemblée générale ordinaire, sur la base des derniers comptes annuels audités, préparés selon les Normes comptables belges PCGM sur proposition (dépourvue de force contraignante) du Conseil d'administration de la Société. Les statuts de la Société autorisent également le Conseil d'administration à déclarer des acomptes sur dividendes, conformément aux dispositions du Code des sociétés.

Conformément à l'article 617 du Code des sociétés, des dividendes ne peuvent être distribués qu'à condition que, suite à la déclaration et au paiement de ces dividendes, le montant des actifs nets de la Société à la clôture du dernier exercice comptable tel qu'il est indiqué dans les comptes annuels de la Société préparés en conformité avec les Normes comptables belges PCGM (c'est-à-dire le montant des actifs tels qu'ils sont décrits dans le bilan, moins les provisions et les passifs), diminué à concurrence du montant des frais d'établissement activés et de ses extensions non amortis ainsi que des coûts de recherche et de développement activés non amortis, ne tombe pas en deçà du montant du capital libéré (ou, s'il est plus élevé, du capital appelé), augmenté du montant des réserves non distribuables. Par ailleurs, avant toute distribution de dividendes, la Société doit attribuer 5 % de ses bénéfices nets de chaque exercice à une réserve légale, jusqu'à ce que cette réserve atteigne 10 % du capital social.

Le droit au paiement de dividendes expire cinq ans après que le Conseil d'administration les ait déclarés payables.

#### **14.8 Droits concernant la liquidation**

La Société peut uniquement être dissoute par une décision des actionnaires passée avec une majorité de 75 % au moins des voix émises lors d'une assemblée générale extraordinaire à laquelle 50 % du capital social au moins est présent ou représenté.

Si, par suite de pertes, le pourcentage d'actif net de la Société (déterminé conformément aux normes comptables belges PCGM) par rapport au capital social est réduit à un montant inférieur à 50%, le Conseil d'administration doit réunir une assemblée générale dans un délai n'excédant pas deux mois à dater du moment où cette sous-capitalisation a été constatée par le Conseil d'administration ou aurait dû l'être. A cette assemblée générale, le Conseil d'administration doit proposer soit la dissolution, soit le maintien des activités de la Société, auquel cas le Conseil d'administration doit proposer des mesures en vue de redresser la situation financière de la Société. Les actionnaires représentant au moins 75 % des voix valablement émises à cette assemblée générale peuvent décider de dissoudre la Société, à condition que 50 % au moins du capital social de la Société soit présent ou représenté à l'assemblée générale.

Si, par suites de pertes, le pourcentage d'actif net de la Société (déterminé conformément aux normes comptables belges PCGM) par rapport au capital social est réduit à un montant inférieur à 25%, les mêmes règles sont observées, étant entendu que dans cette circonstance, des actionnaires représentant 25 % des voix valablement émises à l'assemblée générale peuvent décider de dissoudre la Société.

Si le montant des actifs nets de la Société est réduit à un montant inférieur à €61.500 (le montant minimum du capital social d'une société anonyme belge), tout intéressé peut demander au tribunal compétent la dissolution de la Société. Le tribunal peut ordonner la dissolution de la Société ou accorder à la Société un délai de grâce à la Société en vue de régulariser sa situation.

Si la Société est liquidée, l'actif ou les produits de la vente des éléments d'actif restants, après paiement de toutes les dettes, frais de liquidation, impôts et taxes, doivent être répartis également entre les actionnaires, compte tenu de tous droits préférentiels pouvant être associés à certaines actions en cas de liquidation d'actions bénéficiant de tels droits. A la date du présent Prospectus, aucune des actions n'aura de droits de liquidation préférentiels.

#### **14.9 Modification du capital social**

##### **14.9.1 Modification du capital social décidée par les actionnaires**

L'assemblée générale peut à tout moment décider d'accroître ou de diminuer le capital social de la Société. Une telle décision doit satisfaire aux exigences de quorum et de majorité s'appliquant à la modification des statuts, comme décrit précédemment à la section 0 « Droit de participation et droit de vote à l'assemblée générale ».

##### **14.9.2 Augmentation de capital décidée par le Conseil d'administration**

L'assemblée générale peut, aux mêmes conditions de quorum et de majorité que pour une augmentation de capital qu'elle décide, autoriser le Conseil d'administration à augmenter le capital social de la société, à certaines conditions, sans qu'aucune approbation subséquente des actionnaires ne soit requise. Cette autorisation doit être limitée dans le temps (c'est-à-dire qu'elle ne peut être accordée que pour une période renouvelable de cinq ans au maximum à compter de la date de la publication de l'autorisation dans les Annexes du Moniteur Belge) et dans son champ d'application (c'est-à-dire que le capital autorisé ne peut excéder le montant du capital au moment de l'autorisation).

Le 11 juin 2013, l'assemblée générale extraordinaire a autorisé le Conseil d'administration à augmenter le capital social de la Société en une ou plusieurs opérations à concurrence d'un montant de €21.412.720,43.

En cas d'augmentation du capital dans les limites du capital autorisé, le Conseil d'administration sera en droit de demander le paiement d'une prime d'émission. Cette prime d'émission sera comptabilisée sur un compte de réserve indisponible, qui ne peut être réduit ou cédé que sur résolution d'une assemblée générale tenue conformément aux dispositions relatives à la modification des statuts.

Cette décision du Conseil d'administration est valide pour les augmentations de capital en numéraire comme en nature, ou encore par capitalisation de réserves et primes d'émission, avec ou sans émission d'actions nouvelles. Le Conseil d'administration est autorisé à émettre des obligations convertibles ou warrants, ou une combinaison des deux, dans les limites du capital autorisé.

Le Conseil d'administration est autorisé, dans les limites du capital autorisé, à limiter ou à annuler les droits de souscription préférentielle accordés par la loi aux actionnaires s'il agit dans l'intérêt de la Société et conformément aux articles 596 et suivants du Code des sociétés. Le Conseil d'administration est autorisé à restreindre ou à annuler les droits de souscription préférentielle en faveur d'une ou de plusieurs personnes nommément désignées, même si ces personnes ne font pas partie du personnel de la Société.

Les pouvoirs du Conseil d'administration, dans les limites du capital autorisé, resteront effectifs pendant une période de cinq ans à compter de la date de publication aux Annexes du Moniteur belge à savoir le 26 juillet 2013, c'est-à-dire jusqu'au 26 juillet 2018.

Le Conseil d'administration a déjà fait usage de ses pouvoirs tels que décrits ci-dessus pour augmenter le capital social dans le cadre du capital autorisé (sous condition suspensive) à concurrence de 350.000 EUR lors de l'émission de 100.000 warrants le 5 mai 2014. Le conseil d'administration a ensuite fait usage du capital autorisé à concurrence de €2.338.630 les 16 et 30 juin 2014 dans le cadre d'une augmentation de capital en numéraire en deux tranches.

Il résulte dès lors que le conseil d'administration est toujours autorisé à augmenter le capital social de la Société dans le cadre du capital autorisé d'un montant maximal de 18.724.090,43 EUR (à l'exclusion des primes d'émission) à la date du présent Prospectus.

### **14.9.3 Droits de souscription préférentielle**

En cas d'augmentation de capital en numéraire avec émission d'actions nouvelles, ou en cas d'émission d'obligations convertibles ou de warrants exerçables en espèces, les actionnaires existants ont un droit de souscription préférentielle pour souscrire aux actions nouvelles, obligations convertibles ou warrants proportionnellement à la part de capital social représentée par les actions qu'ils détiennent déjà. L'assemblée générale peut décider de limiter ou de supprimer un tel droit de souscription préférentielle, sous réserve d'exigences de fond et de rapport. Une telle décision doit satisfaire les mêmes conditions de quorum et de majorité qu'une décision d'augmentation du capital social de la Société (voir ci-dessus à la section 0 « Droit de participation et droit de vote à l'assemblée générale »).

Les actionnaires peuvent également décider d'autoriser le Conseil d'administration à limiter ou supprimer un tel droit de souscription préférentielle dans la limite du capital autorisé, conformément aux dispositions du Code des sociétés. En principe, l'autorisation du Conseil d'administration d'augmenter le capital social de la Société au moyen d'apports en numéraire avec annulation ou limitation du droit préférentiel des actionnaires existants est suspendue dès l'instant où la FSMA notifie à la Société l'existence d'une offre publique d'achat sur les actions de la Société. Toutefois, l'assemblée générale peut autoriser le Conseil d'administration à augmenter le capital social par émission d'actions représentant au plus 10 % des actions existantes de la Société au moment d'une telle offre publique d'achat. Le 11 juin 2013, l'assemblée générale extraordinaire de la Société a décidé d'autoriser le Conseil d'administration à augmenter le capital social de la Société, en ce compris avec limitation ou suppression des droits de souscription préférentielle des actionnaires, en une ou plusieurs fois, y compris autorisation de faire usage d'un tel capital autorisé dans le cadre d'une offre publique d'achat.



#### 14.9.4 **Forme et cession des actions**

Les actions de la Société peuvent prendre la forme d'actions nominatives ou dématérialisées. A la date du présent Prospectus les Nouvelles Actions sont nominatives. A l'expiration de la période de Blocage, toutes les Nouvelles Actions seront livrées sous la forme de valeurs dématérialisées uniquement, par l'intermédiaire d'Euroclear Belgium.

Le Code des sociétés et les statuts de la Société confèrent aux actionnaires le droit de demander par écrit la conversion à leurs frais de leurs actions dématérialisées en actions nominatives, et vice versa. Tous frais engendrés découlant de la conversion des actions d'une forme à une autre seront à la charge de l'actionnaire.

Concernant les actionnaires optant pour des actions nominatives, les actions seront portées au registre des actionnaires de la Société.

Toutes les actions de la Société, y compris les Nouvelles Actions lors de leur livraison, sont entièrement libérées et librement cessibles, sous réserve, cependant, des conventions de lock-up décrites à la section 5.5 « Conventions de lock-up »).

#### 14.9.5 **Rachat et vente d'actions propres**

Conformément au Code des sociétés et aux statuts de la Société, la Société peut uniquement racheter et vendre ses propres actions sur décision spéciale des actionnaires prise à une majorité de 80 % au moins des voix valablement émises lors d'une assemblée générale où au moins 50 % du capital social (et au moins 50 % des parts bénéficiaires, le cas échéant) sont présents ou représentés. L'approbation préalable des actionnaires n'est pas requise si la Société acquiert ses propres actions afin de les offrir à son personnel.

Conformément au Code des sociétés, une offre d'acquisition de ses propres actions doit être soumise à tous les actionnaires aux mêmes conditions. Cela ne s'applique pas à (i) l'acquisition d'actions par des sociétés cotées sur un marché réglementé et par des sociétés dont les actions sont admises à la négociation sur un MTF (« multilateral trading facility »), à condition que la société assure un traitement égal des actionnaires qui se trouvent dans des circonstances égales en leur offrant un prix équivalent (ce qui est présumé être le cas : (a) si la transaction est effectuée dans le livre d'ordre central d'un marché réglementé ou d'un MTF ; ou (b) si elle n'est pas effectuée dans le livre d'ordre central d'un marché réglementé ou d'un MTF, dans l'hypothèse où le prix offert est inférieur ou égal à la valeur d'offre actuelle indépendante la plus élevée figurant dans le livre d'ordre central d'un marché réglementé ou (si elle n'est pas cotée sur un marché réglementé) du MTF offrant la liquidité la plus élevée de l'action); ou (ii) l'acquisition d'actions qui a été décidée à l'unanimité par les actionnaires à une assemblée générale où tous les actionnaires étaient présents ou représentés.

Une société peut uniquement acquérir ses propres actions avec des fonds qui seraient sinon susceptibles d'être distribués aux actionnaires de la société conformément à l'article 617 du Code des sociétés (voir section 14.7 « Dividendes »).

Le montant total des actions propres détenues par une société ne peut, à aucun moment, être supérieur à 20 % de son capital.

À la date du Prospectus, le Conseil d'administration de la Société n'était pas autorisé par l'assemblée générale à acheter ses propres actions, et les statuts ne l'autorisent pas non plus à racheter des actions propres de la Société en cas de risque sérieux et imminent pour la Société conformément à l'article 620, §1, alinéa 3 du Code des sociétés.

#### 14.10 ***Notification des participations importantes***

La Directive 2004/109/CE du Parlement européen et du Conseil du 15 décembre 2004 sur l'harmonisation des obligations de transparence concernant l'information sur les émetteurs dont les valeurs mobilières sont admises à la négociation sur un marché réglementé et modifiant la directive 2001/34/CE a été transposée en droit belge par, entre autres, la Loi du 2 mai 2007 relative à la

publicité des participations importantes dans des émetteurs dont les actions sont admises à la négociation sur un marché réglementé et portant des dispositions diverses et l'Arrêté Royal du 14 février 2008 relatif à la publicité des participations importantes.

Conformément à cette législation, le droit belge impose des obligations de publicité à toute personne physique ou entité morale acquérant ou cédant, directement ou indirectement, des titres de la société conférant le droit de vote ou des titres ouvrant le droit d'acquérir des titres de la Société conférant le droit de vote, lorsque, en conséquence d'une telle acquisition ou cession, le nombre total des droits de vote détenus directement ou indirectement par cette personne physique ou morale, seule ou en de concert avec d'autres, atteint ou dépasse ou retombe en dessous du seuil (légal) de 5 %, ou un multiple de 5 %, du nombre total des droits de vote liés aux titres de la Société. Toute modification future de ces seuils de publicité obligatoires doit être rendue publique et simultanément signalée à la FSMA. Toute disposition légale applicable aux seuils légaux de 5 % ou tous multiples de 5 % sont également applicables aux les seuils statutaires.

Conformément à l'article 6 de la Loi du 2 mai 2007, les obligations de publicité mentionnées ci-dessus, seront applicables chaque fois que les seuils mentionnés ci-dessus seront dépassés (vers le haut ou vers le bas) suite à, entre autres: (i) l'acquisition ou la cession de titres conférant le droit de vote, quelle que soit la manière d'acquisition ou cession, par exemple, par achat, vente, échange, apport, fusion, scission, ou succession ; (ii) la possession de titres conférant le droit de vote au moment de l'admission à la cotation des actions de la Société ; (iii) le franchissement passif des seuils (résultant d'un événement changeant la subdivision des droits de vote même sans acquisition ou cession) ; ou (iv) l'exécution, l'adaptation ou la résiliation d'un accord d'action de concert.

Conformément à l'article 6 de la Loi du 2 mai 2007, les obligations de publicité s'appliquent à toute personne physique ou entité morale acquérant, cédant ou détenant (au moment de l'admission à la négociation sur le marché, au moment de franchissement passif du seuil ou au moment de la conclusion, d'une modification ou de la résiliation d'un accord d'action de concert), "directement" ou "indirectement", des titres conférant le droit de vote, ou des droits de vote. A cet égard, une personne physique ou entité morale est estimée acquérir, céder ou détenir « indirectement » les titres conférant le droit de vote de la Société : (i) quand les titres conférant le droit de vote sont acquis, cédés ou détenus par un tiers qui, peu importe au nom de qui il agit, agit au nom de telle personne physique ou entité morale (par exemple, en cas de convention d'agence, de commission, de portage, de prête-nom, de fiducie ou d'une convention d'effet équivalent, qui maintient les éléments principaux des droits de propriété des titres chez l'autre partie contractante) ; (ii) quand les titres conférant le droit de vote sont acquis, cédés ou détenus par une société contrôlée (au sens des articles 5 et 7 du Code des sociétés) par telle personne physique ou entité morale (la notion de « contrôle » implique que différentes personnes seront qualifiées de personnes contrôlantes (par exemple, la société mère, la société mère de cette société mère, ainsi que la personne physique contrôlant cette dernière) et seront par conséquent soumis à l'obligation de notification); ou (iii) quand telle personne physique ou entité morale acquiert ou transfère le contrôle d'une entité détenant des droits de vote de la Société, auquel cas il n'y a pas d'acquisition ou cession d'une participation dans la Société elle-même, mais une acquisition ou transfert de contrôle d'une entité détenant des droits de vote dans la Société (par exemple, quand l'entité dont le contrôle est acquis ou transféré détient elle-même une participation dans la Société qui doit faire l'objet d'une notification, ou si les titres détenus par l'entité dont le contrôle est acquis ou transféré conjointement avec les titres détenus à un autre titre par la personne acquérant ou transférant le contrôle atteint, dépasse ou tombe au-dessous d'un des seuils).

En outre, les personnes soumises aux obligations de notification devront inclure dans la publication le nombre total des droits de vote potentiels (incorporés ou non dans des titres) dont elles sont propriétaires (à condition qu'elles satisfassent aux exigences de l'Article 6, §1 de l'Arrêté Royal du 14 février 2008), ainsi que le pourcentage qu'ils représentent dans le total des droits de vote existants attachés à des actions.

Si une notification de transparence est requise par la loi, cette notification doit être faite à la FSMA et à la Société, le plus tôt possible et au plus tard dans un délai de quatre jours de cotation à compter du jour ouvrable suivant la date à laquelle l'événement donnant lieu à l'obligation de la notification de transparence a eu lieu.

La notification peut être transmise à la Société et la FSMA par voie électronique. Les formulaires requis pour cette notification, ainsi que des explications complémentaires peuvent être trouvés sur le site web de la FSMA ([www.fsma.be](http://www.fsma.be)).

La violation des obligations de publicité peut entraîner la suspension des droits de vote, une injonction du tribunal de vendre les titres à un tiers et / ou une responsabilité pénale. La FSMA peut également imposer des sanctions administratives.

La Société doit publier toutes les informations contenues dans la notification au plus tard dans les trois jours de cotation qui suivent sa réception. En outre, la Société doit mentionner dans l'annexe à ses comptes annuels, la structure de son actionariat (telle qu'elle résulte des déclarations qu'elle a reçues). De plus, la Société doit publier le total du capital social, le nombre total de titres conférant le droit de vote et le nombre total de droits de vote (pour chaque catégorie de titres (le cas échéant)), à la fin de chaque mois civil au cours duquel une augmentation ou une baisse de ces nombres est intervenue, ainsi que la date d'admission à la négociation des actions de la Société sur Euronext Brussels et Euronext Paris. En outre, la Société doit divulguer, selon le cas, le nombre total d'obligations convertibles en titres conférant le droit de vote (le cas échéant), matérialisés ou non par des titres, donnant droit à la souscription de titres conférant le droit de vote non encore émis (le cas échéant), le nombre total de droits de vote qui résulteraient de l'exercice de ces droits de conversion ou de souscription et le nombre total d'actions sans droit de vote (le cas échéant).

#### **14.11 Offres publiques d'achat**

La Directive 2004/25/CE du Parlement européen et du Conseil datée du 21 avril 2004 concernant les offres publiques d'achat (la « Directive sur les OPA ») établit les principes régissant la sélection de lois applicables à la Société dans le contexte d'une offre publique d'achat pour les actions de la Société.

L'article 4-2(c) de la Directive sur les OPA prévoit que, si les titres de la société soumis à l'offre sont d'abord admis à la négociation sur des marchés réglementés dans plus d'un État membre de manière simultanée, la société cible doit déterminer quelles autorités de contrôle de ces États membres doivent être celles compétentes pour contrôler l'offre en informant ces marchés réglementés et leurs autorités de contrôle le premier jour de négociation.

L'article 4-2 (e) de la Directive sur les OPA prévoit également que les questions liées à la rémunération offerte dans le cas d'une offre, notamment le prix et les questions liées à la procédure de l'offre, notamment les informations concernant la décision de la société offrante de faire une offre, le contenu du document de l'offre et sa communication, doivent être traitées conformément aux règles de l'État membre de l'autorité compétente. Quant aux questions liées aux informations à fournir aux employés de la société cible et celles liées au droit des sociétés, notamment le pourcentage de droits de vote qui confère un contrôle ainsi que toute exemption de l'obligation de lancer une offre, ainsi que les conditions en vertu desquelles le conseil de surveillance de la société cible peut entreprendre toute action qui puisse résulter en l'impossibilité d'exécution d'une offre, les règles applicables et l'autorité compétente doivent être celles de l'État membre dans lequel le siège social de la société cible se trouve.

Ces dispositions ont été mises en place en Belgique par la loi du 1<sup>er</sup> avril 2007 relative aux offres publiques d'acquisition ainsi que par l'Arrêté Royal du 27 avril 2007 relatif aux offres publiques d'acquisition et l'Arrêté Royal du 27 avril 2007 relatif aux offres publiques de reprise (pour ce dernier, voir la section 14.12 « Squeeze-out et sell-out ») de ce chapitre.

La Société a choisi la FSMA comme autorité compétente. Par conséquent, le droit et la réglementation belges seront entièrement applicables et les offres publiques d'achat sur les actions de la Société et les autres titres conférant un accès à des droits de vote (tels que les warrants ou les obligations convertibles, le cas échéant) seront soumis à un contrôle par la FSMA. Conformément à l'article 6.2 de la Directive sur les OPA, les documents de l'offre approuvés par la FSMA seront entièrement reconnus en France, sous réserve de toute traduction requise, sans la nécessité d'obtenir l'approbation de l'AMF. Toutefois, l'AMF peut exiger l'insertion d'informations supplémentaires concernant les formalités qui doivent être respectées pour accepter l'appel d'offre et recevoir la rémunération due à

la clôture de l'offre ainsi qu'au regard du régime fiscal en vertu duquel la rémunération offerte aux titulaires des titres sera soumise.

Des offres publiques d'achat doivent être réalisées pour tous les titres conférant les droits de vote de la Société, ainsi que pour tous les autres titres émis par la Société autorisant la souscription de titres conférant des droits de vote ou la conversion aux titulaires. Avant l'exécution d'une offre, une société offrante doit émettre et diffuser un document d'offre, qui doit être approuvé par la FSMA. La société offrante doit également obtenir l'approbation des autorités respectives en matière de concurrence, par lesquelles cette approbation est légalement requise pour l'acquisition des actions de la société cible.

Tous les actionnaires et titulaires de warrants (ainsi que les titulaires d'autres titres conférant à un accès à des droits de vote émis par la société cible) doivent avoir le même droit d'apporter leurs titres à une offre publique d'acquisition. En outre, chaque fois qu'une personne (à la suite de sa propre acquisition ou de l'acquisition par des personnes agissant de concert avec elle ou par des personnes agissant pour leur propre compte, directement ou indirectement) acquiert plus de 30% des droits de vote d'une société qui sont (au moins en partie) admis à la négociation sur un marché réglementé, cette personne doit, indépendamment du prix payé, lancer une offre publique d'achat sur toutes les actions, warrants et autres titres convertibles émis par la société cible. En général, sauf pour certaines exceptions, le simple fait de dépasser le seuil pertinent à la suite d'une acquisition donnera lieu à l'obligation de lancer un appel d'offre obligatoire, indépendamment du fait que le prix payé dans la transaction concernée soit supérieur (ou non) au prix effectif du marché à ce moment.

Dans un tel cas, l'offre d'achat doit être lancée à un prix de l'offre d'achat est au moins égal au plus élevé des deux montants suivants : (i) le prix le plus élevé qui a été payé, au cours des douze derniers mois calendrier précédant l'annonce de l'offre, par l'offrant ou les personnes agissant de concert avec lui pour les actions concernées ; et (ii) la moyenne pondérée des prix de négociation pratiqués sur le marché, au cours des trente derniers jours qui ont précédé la naissance de l'obligation de lancer une offre. Il n'y a pas d'obligation de faire une offre d'achat, entre autres lorsque l'acquisition est le résultat de la souscription à une augmentation de capital avec application du droit de souscription préférentielle en faveur des actionnaires.

Le prix pour l'acquisition des actions peut être en espèces ou en titres. Dans le cas d'une offre publique d'achat obligatoire ou d'une offre volontaire lancée par un offrant qui contrôle la société cible, si un prix composé de titres est offert, une alternative en espèces doit également être offerte dans les cas suivants : (i) si le prix ne consiste pas en titres liquides admis à la négociation sur un marché réglementé, ou (ii) si, au cours des douze mois du calendrier précédant l'annonce de l'offre ou pendant la période d'offre, l'offrant ou une personne agissant de concert avec lui a acquis, contre paiement en espèces, des actions (qui, en cas d'une offre volontaire par un actionnaire contrôlant, représentent plus de 1 % du nombre total des titres en circulation avec droit de vote).

En cas d'offre d'achat volontaire lancée par un offrant contrôlant la société, le prix doit être appuyé par une attestation d'équité délivrée par un expert indépendant. En outre, le Conseil d'administration de la société cible est, dans tous les cas, tenu de publier son avis concernant l'appel d'offre, ainsi que ses observations sur le prospectus. La période d'acceptation de l'offre ne peut être ni inférieure à deux semaines ni supérieure à dix semaines.

En principe, l'autorisation conférée au Conseil d'administration d'une société en vue d'augmenter le capital par des apports en numéraire avec suppression ou limitation du droit de souscription préférentielle des actionnaires existants est suspendu dès la notification à la société par la FSMA d'une offre publique sur les titres de cette société. Toutefois l'assemblée générale peut autoriser le Conseil d'administration à augmenter le capital social par émission d'actions représentant au plus 10 % des actions existantes de la société au moment d'une telle offre publique d'acquisition. Cette autorisation a été donnée au Conseil d'administration de la Société le 11 juin 2013. Ces pouvoirs restent applicables pendant une période de trois ans à compter de la date de cette autorisation.

La Société peut acquérir, céder ou donner en gage ses propres actions, parts bénéficiaires ou tous certificats s'y rapportant sous réserve du respect des dispositions légales pertinentes. En particulier, l'assemblée générale peut autoriser le Conseil d'administration à acheter et retenir les actions propres de la Société si nécessaire pour éviter à la Société un dommage grave et imminent, sans aucune

résolution de l'assemblée générale. Cette autorisation n'est valable que pour une période de trois ans à dater de la publication de celle-ci dans les Annexes du Moniteur Belge, si elle est conférée. Cette autorisation n'a pas été donnée au Conseil d'administration de la Société à la date du présent Prospectus.

Les statuts de la Société ne prévoient pas d'autres mécanismes de protection spécifiques contre les offres publiques d'acquisition.

#### **14.12 *Squeeze-out et sell-out***

Conformément à l'article 513 du Code des sociétés, une personne physique ou morale, agissant seule ou de concert, qui détient 95 % des titres d'une société publique, peut acquérir la totalité des titres en circulation avec droit de vote ou des titres donnant accès aux titres aux droits de vote dans cette société au moyen d'une offre publique de reprise. Le seuil susmentionné est réduit à 90 % si l'offre publique de reprise a lieu en vue d'une fusion par absorption de la société par l'entité légale détenant 90 % des titres conférant des droits de vote de la société.

Les titres non présentés volontairement en réponse à une telle offre sont réputés transférés de plein droit à l'offrant à l'issue de la procédure d'offre et la rémunération due par la société offrante pour ces titres est déposée sur un compte bloqué. Le prix payé pour les titres doit consister en espèces et doit représenter la juste valeur des titres en vue de sauvegarder les intérêts des actionnaires cédants.

À la fin de l'offre publique de reprise, la société n'est plus considérée comme une société publique, sauf si des obligations émises par la société, le cas échéant, sont encore publiques.

En outre, à compter de l'entrée en vigueur le 1<sup>er</sup> avril 2007 de la Loi belge du 1<sup>er</sup> septembre 2007 relative aux offres publiques d'acquisition et ses Arrêtés Royaux d'exécution, de nouvelles règles concernant les offres publiques de reprise faites par des actionnaires majoritaires aux actionnaires minoritaires et concernant les droits de vente des actionnaires minoritaires sont applicables.

Si, à la suite d'une offre volontaire ou obligatoire (réouverte), un offrant (ou toute personne agissant de concert avec l'offrant) détient 95 % ou plus des actions de la société cible, et étant entendu que, dans le cas d'une offre volontaire seulement, l'offrant a acquis au moins 90 % des actions de la société cible, sous réserve de l'offre et découlant d'une telle offre, l'offrant peut alors procéder à une offre de retrait obligatoire simplifiée conformément à l'article 42 de l'Arrêté Royal du 27 avril 2007 relatif aux offres publiques de reprise pour acquérir les actions non encore acquises par l'offrant (ou toute autre personne alors considérée comme agissant de concert avec l'offrant).

Par ailleurs, si, en conséquence d'une telle offre volontaire ou obligatoire (réouverte), un offrant (ou une personne agissant de concert avec l'offrant) possède 95 % ou plus des actions de la société cible, à condition que, dans le cas d'une offre volontaire seulement, l'offrant ait acquis au moins 90 % des actions de la société cible, sous réserve de l'offre et découlant d'une telle offre, tout détenteur de titres a le droit d'obliger l'offrant à reprendre ses titres au prix de l'offre, conformément à l'article 44 de l'Arrêté Royal susmentionné (le « Sell-out »).

## 15 FISCALITE EN BELGIQUE ET EN FRANCE

Ce qui suit est un résumé des principales conséquences fiscales en Belgique et en France, pour des investisseurs, de l'acquisition, la détention et la cession d'actions de la Société. Ce résumé repose sur la compréhension par la Société des lois, des traités et des interprétations administratives en vigueur en Belgique et en France à la date de ce Prospectus, tous ces textes étant susceptibles d'être modifiés, en ce compris par des dispositions ayant un éventuel effet rétroactif.

Ce résumé ne vise pas à décrire toutes les implications fiscales associées à l'achat, la détention et la vente d'actions, et ne tient pas compte des circonstances particulières d'un investisseur donné ou des lois fiscales de tout pays autre que la Belgique et la France. En particulier, ce résumé n'aborde pas le traitement fiscal pour des investisseurs qui sont soumis à des règles spéciales tel que les établissements de crédit, les entreprises d'assurances, les organismes de placement collectif, les négociants en titres ou en devises, les personnes qui détiennent les actions dans le cadre d'une opération d'option double (« straddle »), de cession-rétrocession, de conversion, de titre synthétique (« synthetic security ») ou d'une autre opération financière intégrée. Ce résumé ne décrit pas les impôts locaux qui pourraient être dus en rapport avec un investissement en actions, sous réserve des centimes additionnels communaux qui varient généralement de 0 % à 10 % de l'impôt des personnes physiques dû par l'investisseur en Belgique.

Les investisseurs sont invités à consulter leurs propres conseillers quant aux implications fiscales d'un investissement en actions de la Société au regard de leur situation particulière, en ce compris quant à l'effet de toute loi ou réglementation régionale, locale ou nationale, des traités ainsi que leur interprétation administrative.

### 15.1 *Fiscalité en Belgique*

Pour les besoins de ce résumé, un résident belge est une personne physique soumise à l'impôt des personnes physiques belge (une personne physique domiciliée en Belgique ou y ayant le siège de sa fortune, ou une personne physique assimilée à un résident à des fins fiscales belges), ou une société soumise à l'impôt des sociétés belge (une société ayant son siège social, son principal établissement ou son siège de direction ou d'administration en Belgique), un Organisme de Financement de Pensions soumis à l'impôt des sociétés belge (à savoir un fonds de pension belge constitué sous la forme d'un Organisme de Financement de Pensions) ou une personne morale assujettie à l'impôt des personnes morales belge (une personne morale autre qu'une société soumise à l'impôt des sociétés belge, et ayant son siège social, son principal établissement, ou son siège de direction ou d'administration en Belgique) Un non-résident belge désigne toute personne n'ayant pas la qualité d'un résident belge.

Les investisseurs sont invités à consulter leurs propres conseillers quant aux implications fiscales d'un investissement en actions de la Société au regard de leur situation particulière, en ce compris quant à l'effet de toute loi ou réglementation régionale, locale ou nationale, des traités ainsi que leur interprétation administrative.

#### 15.1.1 *Dividendes*

Pour l'impôt sur les revenus belge, le montant brut des avantages attribués aux actions de la Société est généralement considéré comme une distribution de dividendes. Par exception à ce qui précède, les remboursements de capital social effectués conformément aux dispositions du Code des sociétés ne sont pas considérés comme des distributions de dividendes s'ils sont imputés sur le capital fiscal. Ce capital fiscal comprend en principe le capital social statutaire réellement libéré et, moyennant certaines conditions, les primes d'émission et sommes souscrites lors de l'émission de parts bénéficiaires.

Un précompte mobilier belge de 25 % est généralement prélevé sur les dividendes belges, sous réserve des dispositions plus favorables de droit interne ou certaines conventions fiscales bilatérales.

En cas de rachat des actions de la Société, le montant distribué (après déduction de la part de capital fiscal représentée par les actions rachetées) sera considéré comme un dividende et soumis au précompte mobilier belge de 25 %, sous réserve des dispositions plus favorables de droit interne et certaines conventions fiscales bilatérales. Aucun précompte ne s'applique si le rachat d'actions est effectué sur Euronext Brussels ou sur tout autre marché boursier, et remplit certaines conditions.

En cas de liquidation de la Société, un précompte mobilier belge de 10 % est généralement prélevé sur les distributions de liquidation excédant le capital fiscal, sous réserve de dispositions du droit interne plus favorables. Veuillez noter toutefois que le gouvernement belge a annoncé, dans un communiqué de presse du 30 mars 2013, que le taux de précompte mobilier applicable dans ce cas passerait à 25 % à partir du 1er octobre 2014.

### ***Personnes physiques résidentes belges***

Pour les personnes physiques résidentes belges qui détiennent des actions de la Société à titre d'investissement privé, le précompte mobilier belge est pleinement libératoire de l'impôt des personnes physiques. Elles peuvent néanmoins choisir de déclarer les dividendes en tant que revenus mobiliers dans leur déclaration à l'impôt des personnes physiques. Les dividendes déclarés de cette manière seront, en principe, taxés au taux de 25 % généralement appliqué sur les dividendes, ou au(x) taux progressif(s) de l'impôt des personnes physiques applicable(s) en tenant compte des autres revenus déclarés par le contribuable, selon ce qui est le plus avantageux pour le contribuable. Si le bénéficiaire déclare les dividendes, l'impôt sur les revenus dû sur ces dividendes n'est pas majoré des centimes additionnels communaux. En outre, si les dividendes sont déclarés, le précompte mobilier retenu à la source peut, dans les deux cas, être imputé sur l'impôt final et tout excédent est remboursé, à condition que la distribution de dividendes n'entraîne pas une réduction de valeur ou une moins-value des actions de la Société. Cette dernière condition ne s'applique pas si l'investisseur démontre avoir détenu les actions en pleine propriété pendant une période ininterrompue de douze mois avant l'attribution des dividendes.

Pour les personnes physiques résidentes belges qui détiennent les actions à des fins professionnelles, le précompte belge ne les libère pas entièrement de l'impôt sur les revenus. Les dividendes perçus doivent être déclarés par l'investisseur et sont, dans ce cas, imposables au(x) taux progressif(s) de l'impôt des personnes physiques applicable(s) et majorés des centimes additionnels communaux. Le précompte mobilier prélevé à la source peut être imputé sur l'impôt final et tout excédent est remboursé, à deux conditions : (i) le contribuable doit détenir les actions en pleine propriété au moment du paiement ou de l'attribution des dividendes et (ii) la distribution de dividendes n'entraîne pas une réduction de valeur ou une moins-value des actions. Cette dernière condition ne s'applique pas si l'investisseur démontre avoir détenu les actions en pleine propriété pendant une période ininterrompue de douze mois avant l'attribution des dividendes.

### ***Sociétés résidentes belges***

#### ***Impôt des sociétés***

Pour les sociétés résidentes belges, le montant brut des dividendes (y compris le précompte mobilier belge éventuel) doit être déclaré dans la déclaration à l'impôt des sociétés et est imposable au taux de 33,99 % (des taux inférieurs s'appliquent, moyennant certaines conditions, aux petites et moyennes entreprises ("PMEs")).

Les sociétés résidentes belges peuvent généralement (bien que des restrictions s'appliquent) déduire jusqu'à 95 % du montant brut des dividendes perçus de leur revenu imposable ("déduction des revenus définitivement taxés") si, au moment de l'attribution des dividendes : (i) la société résidente belge détient des actions correspondant à une participation d'au moins 10 % dans le capital de la Société ou des parts de la Société dont la valeur d'investissement atteint au moins 2 500 000 euros ; (ii) les actions de la Société sont ou seront détenues en pleine propriété pendant une période ininterrompue d'au moins 12 mois avant le paiement ou l'attribution des dividendes ; et (iii) les conditions relatives au régime fiscal des revenus sous-jacents distribués, reprises à l'article 203 du Code des impôts sur les revenus belge ("Condition de Taxation de l' Article 203 CIR") sont remplies (ensemble, les "Conditions pour l'application de la déduction des revenus définitivement taxés").

Les Conditions pour l'application de la déduction des revenus définitivement taxés dépendent d'une analyse factuelle et, par conséquent, les possibilités d'application de ce régime doivent être vérifiées à chaque distribution de dividendes.

Tout précompte mobilier belge retenu à la source peut être imputé sur l'impôt des sociétés final et tout excédent est remboursé à deux conditions : (i) le contribuable doit détenir les actions en pleine propriété au moment du paiement ou de l'attribution des dividendes et (ii) la distribution de dividendes n'entraîne pas de réduction de valeur ou une moins-value sur les actions. Cette dernière condition ne s'applique pas si (i) le contribuable démontre avoir détenu les actions en pleine propriété pendant une période ininterrompue de douze mois avant le paiement ou l'attribution des dividendes ou (ii) si, pendant cette période, les actions n'ont jamais appartenu à un contribuable autre qu'une société résidente belge ou une société non-résidente ayant investi sans interruption les actions dans un établissement stable en Belgique.

#### *Précompte mobilier*

Les dividendes distribués à une société résidente belge sont exemptés de précompte mobilier belge si cette société résidente belge détient, lors du paiement ou de l'attribution des dividendes, au moins 10 % du capital de la Société et que cette participation est ou sera conservée pendant une période ininterrompue d'un an minimum.

Pour profiter de cette exemption, l'investisseur doit fournir à la Société ou à son agent payeur un certificat confirmant son statut et mentionnant qu'il satisfait aux deux conditions. Si l'investisseur détient une participation minimale depuis moins de douze mois consécutifs au moment du paiement ou de l'attribution des dividendes, la Société retiendra le précompte mobilier mais ne le transmettra pas au Trésor belge, à condition que l'investisseur certifie son statut et la date du début de détention de cette participation minimale, et s'engage à conserver la participation minimale pour une période d'au moins un an sans interruption. L'investisseur doit également informer la Société ou son agent payeur de la date d'échéance de cette période d'un an ou si sa participation passera sous les 10 % du capital de la Société avant la fin de la période. Une fois la condition de détention pendant une période d'un an remplie, le précompte mobilier retenu sur les dividendes sera remboursé à l'investisseur.

#### *Organismes de financement de pensions*

Pour les organismes de financement de pensions ("OFPs"), à savoir les fonds de pension belges constitués sous la forme d'un OFP (organismes de financement de pensions) au sens de l'article 8 de la loi belge du 27 octobre 2006, les dividendes perçus sont généralement exemptés d'impôt. Tout précompte mobilier belge retenu sur les dividendes peut être imputé sur l'impôt final de l'OFP, moyennant certaines conditions, et tout excédent est remboursé.

#### *Autres entités juridiques imposables*

Pour les personnes morales soumises à l'impôt des personnes morales belge, le précompte mobilier belge sur les dividendes constitue en principe l'impôt final libératoire.

#### *Personnes physiques et sociétés non-résidentes en Belgique*

Pour les personnes physiques et les sociétés non-résidentes, le précompte mobilier sur les dividendes constituera le seul impôt sur les dividendes en Belgique, à moins que le non-résident ne détienne des actions de la Société en rapport avec une activité exercée en Belgique via un établissement belge.

Si les actions de la Société sont acquises par un investisseur non-résident en rapport avec une entreprise en Belgique, l'investisseur doit déclarer les dividendes perçus et ils sont imposables au taux de l'impôt des non-résidents/personnes physiques ou l'impôt des non-résidents/sociétés, selon le cas. Tout précompte mobilier retenu à la source peut être imputé sur l'impôt final des non-résidents, et l'excédent éventuel est remboursé, à deux conditions : (i) le contribuable doit détenir les actions de la Société en pleine propriété au moment du paiement ou de l'attribution des dividendes et (ii) la distribution de dividendes n'entraîne pas de réduction de valeur ou de moins-value sur les actions. Cette dernière condition ne s'applique pas si (i) le non-résident démontre avoir détenu les actions en pleine propriété pendant une période ininterrompue de douze mois avant le paiement ou l'attribution des dividendes ou (ii) pour les sociétés non-résidentes, les actions n'ont jamais appartenu à un



contribuable autre qu'une société résidente ou une société non-résidente ayant investi les actions sans interruption dans un établissement stable belge pendant cette période.

Les sociétés non-résidentes ayant investi leurs actions dans la Société dans un établissement belge peuvent déduire jusqu'à 95 % du montant brut des dividendes inclus dans leurs bénéfices imposables si, à la date de paiement ou d'attribution des dividendes, les Conditions pour l'application de la déduction des revenus définitivement taxés sont satisfaites. L'application du régime de déduction des revenus définitivement taxés dépend cependant d'une analyse factuelle à réaliser lors de chaque distribution. L'éligibilité à ce régime doit donc être vérifiée à chaque distribution.

#### ***Exemption du précompte mobilier belge sur les dividendes pour les non-résidents***

Selon le droit fiscal belge, le précompte mobilier n'est pas dû sur les dividendes payés à un fonds de pension étranger remplissant les conditions suivantes : (i) être une entité juridique non-résidente belge; (ii) dont objet social consiste uniquement en la gestion et le placement de fonds collectés dans le but de servir des retraites légales; (iii) dont l'activité se limite à l'investissement des fonds collectés dans le cadre de l'exercice de sa mission statutaire, sans but lucratif ; (iv) exonérée de tout impôt sur les revenus dans son pays de résidence ; et (v) à condition qu'elle ne soit pas obligée de reverser, en vertu d'une obligation contractuelle, les dividendes à un bénéficiaire final pour lequel elle gèrerait les actions de la Société, ni obligée de payer une indemnité pour coupon manquant relative aux actions de la Société dans le cadre d'une transaction de prêt de titres. Cette exonération sera uniquement appliquée sur présentation par le fonds de pension d'un certificat attestant qu'il est pleinement propriétaire ou usufruitier des actions et que les conditions susmentionnées sont remplies. Le fonds de pension étranger doit ensuite transmettre ce certificat à la Société ou à son agent payeur.

Les dividendes distribués aux sociétés mères non-résidentes établies dans un État membre de l'UE ou dans un pays (hors UE) avec lequel la Belgique a établi une convention fiscale bilatérale prévoyant une clause d'échange de renseignements suffisamment large sont exonérés de précompte mobilier belge à condition que les actions de la Société détenues par la société mère non-résidente lors du paiement ou de l'attribution des dividendes représentent au moins 10 % du capital de la Société et que cette participation minimale soit détenue pendant une période ininterrompue d'au moins un an. Une société est considérée comme une société mère si (i) pour les sociétés établies dans un pays membre de l'UE, leur forme juridique est répertoriée dans l'annexe de la Directive 90/435/CEE de l'UE du 23 juillet 1990 sur les sociétés mères et leurs filiales telle que modifiée par la directive 2003/123/CE du 22 décembre 2003 ou, pour les sociétés établies dans un pays (hors UE) avec lequel la Belgique a conclu une convention fiscale bilatérale, et leur forme juridique est comparable à celles répertoriées dans ladite annexe ; (ii) elle est considérée comme résident fiscal de son pays d'établissement conformément au droit fiscal de ce pays et aux conventions fiscales bilatérales qu'il a conclues ; et (iii) elle est soumise à l'impôt des sociétés ou à un impôt comparable sans bénéficier d'un régime fiscal exorbitant du droit commun. Pour profiter de cette exonération, l'investisseur doit fournir à la Société ou à son agent payeur un certificat confirmant son statut et mentionnant qu'il satisfait aux trois conditions susmentionnées. Si l'investisseur détient une participation minimale depuis moins de douze mois consécutifs au moment du paiement ou de l'attribution des dividendes, la Société retiendra le précompte mobilier mais ne le transmettra pas au Trésor belge, à condition que l'investisseur certifie son statut et la date du début de détention de cette participation minimale, et s'engage à conserver la participation minimale pour une période d'au moins un an sans interruption. L'investisseur doit également informer la Société ou son agent payeur de la date d'échéance de cette période d'un an, ou si sa participation passera sous le seuil des 10 % du capital de la Société avant la fin de la période. Une fois la condition de détention pendant une période d'un an remplie, le précompte mobilier retenu sur les dividendes sera remboursé à l'investisseur.

La Belgique a conclu des conventions fiscales bilatérales avec plus de 95 pays, qui réduisent le taux du précompte mobilier sur les dividendes à 20 %, 15 %, 10 %, 5 % ou 0 % pour les résidents de ces pays, moyennant certaines conditions telles que, entre autres, l'importance de la participation en actions et certaines formalités d'identification.

Les candidats détenteurs sont invités à consulter leurs propres conseillers fiscaux afin de déterminer s'ils peuvent bénéficier, sur la base d'une convention, d'une réduction de précompte mobilier belge à

l'occasion du paiement ou de l'attribution de dividendes et afin d'être conseillés quant à la procédure à suivre pour l'obtention de cette réduction lors du paiement de dividendes ou pour le dépôt d'une demande de remboursement.

### **15.1.2 Plus-values et moins-values**

#### ***Personnes physiques résidentes belges***

En principe, les personnes physiques résidentes belges qui acquièrent des actions de la Société à des fins privées ne sont pas soumises à l'impôt belge sur les plus-values réalisées sur la cession des actions. Les moins-values ne sont pas déductibles fiscalement.

Cependant, les plus-values réalisées par une personne physique sont soumises à une taxation au taux de 33 % (à augmenter des centimes additionnels communaux) si la plus-value résulte d'opérations sortant du cadre de la gestion normale du patrimoine privé. Les moins-values ne sont toutefois pas déductibles fiscalement.

Les plus-values réalisées par les personnes physiques résidentes belges lors du rachat des actions de la Société ou lors de la liquidation de la Société sont généralement imposables en tant que dividendes.

Les personnes physiques résidentes belges détenant des actions de la Société à des fins professionnelles sont imposables au(x) taux progressif(s) de l'impôt des personnes physiques applicable(s) (majoré(s) des centimes additionnels locaux) sur l'ensemble des plus-values réalisées lors de la cession des actions, étant entendu que pour les actions détenues pendant plus de cinq ans, ces plus-values sont imposables à un taux fixe de 16,5 % (à augmenter des centimes additionnels communaux). Les moins-values sur les actions réalisées par les personnes physiques résidentes belges qui détiennent lesdites actions à des fins professionnelles sont en principe fiscalement déductibles.

#### ***Sociétés résidentes belges***

Les sociétés résidentes belges (hors PME) sont soumises à l'impôt des sociétés belge à un taux fixe de 0,412 % sur les plus-values réalisées lors de la cession des actions de la société, à condition que : (i) la Condition de Taxation de l'Article 203 CIR soit remplie et (ii) les actions aient été détenues en pleine propriété pendant une période ininterrompue d'au moins un an avant la cession. L'imposition au taux fixe de 0,412 % ne peut être compensée par aucune déduction (telle que les pertes fiscales), ou crédit d'impôt.

Les sociétés résidentes belges qui constituent des PME (conformément à la définition de l'article 15 du Code des sociétés) ne sont normalement pas soumises à l'impôt belge sur les plus-values réalisées lors de la cession des actions de la Société, à condition que (i) la Condition de Taxation de l'Article 203 CIR soit remplie et (ii) les actions aient été détenues en pleine propriété pendant une période ininterrompue d'au moins un an avant la cession.

Si cette condition de durée minimale de détention d'un an n'est pas remplie (et que la Condition de Taxation de l'Article 203 CIR l'est), les plus-values réalisées lors de la cession des actions de la Société par une société résidente belge (PME ou non) sont imposables à un taux fixe d'impôt des sociétés belge de 25,75 %.

Les moins-values sur les actions de la Société réalisées par les sociétés résidentes (PME ou non) sont en règle générale non déductibles fiscalement.

Les actions de la Société détenues dans le portefeuille commercial des établissements de crédit, entreprises d'investissement et sociétés de gestion d'organismes de placements collectifs qualifiés soumis à l'arrêté royal du 23 septembre 1992 sur les comptes annuels des établissements de crédit, des entreprises d'investissement et des sociétés de gestion d'organismes de placement collectif sont soumis à un régime différent. Les plus-values sur de telles actions sont imposables au taux ordinaire de l'impôt des sociétés de 33,99 % et les moins-values sur ces actions sont fiscalement déductibles. Les transferts internes depuis et vers le portefeuille commercial sont considérés comme des réalisations.

Les plus-values réalisées par les sociétés résidentes belges (PME ou non, sociétés résidentes belges et établissements de crédit, entreprises d'investissement et sociétés de gestion d'organismes de

placement collectif qualifiés) lors du rachat d'actions par la Société ou de la liquidation de la Société sont, en principe, soumises au même régime fiscal que les dividendes.

#### ***Organismes de financement de pensions***

Les OFP ne sont, en principe, pas soumises à l'impôt belge sur les plus-values réalisées lors de la cession des actions de la Société. Les moins-values ne sont pas fiscalement déductibles.

#### ***Autres entités juridiques imposables***

Les personnes morales résidentes belges soumises à l'impôt des personnes morales belge ne sont en principe pas soumises à l'impôt belge sur les plus-values réalisées lors de la cession des actions de la Société.

Les plus-values réalisées par les personnes morales résidentes belges lors du rachat des actions de la Société ou lors de la liquidation de la Société sont en principe imposées en tant que dividendes.

Les moins-values sur les actions de la Société réalisées par les personnes morales résidentes belges sont en principe non déductibles fiscalement.

#### ***Personnes physiques non-résidentes belges***

Les plus-values réalisées sur les actions de la Société par une personne physique non-résidente n'ayant pas acquis les actions en rapport avec une activité exercée en Belgique via un établissement belge ne sont en principe soumises à aucune imposition belge, sauf si la plus-value est considérée comme réalisée en dehors de la gestion normale du patrimoine privé de la personne physique et qu'elle est perçue ou octroyée en Belgique. Cependant, la Belgique a conclu des conventions fiscales avec plus de 95 pays qui prévoient généralement l'exonération complète de l'impôt belge sur les plus-values réalisées par les résidents de ces pays. Les moins-values ne sont en principe pas fiscalement déductibles.

Les plus-values réalisées par les personnes physiques non-résidentes lors du rachat des actions de la Société ou lors de la liquidation de la Société sont généralement imposables en tant que dividendes.

Les plus-values sont imposables au(x) taux de l'impôt des non-résidents/personnes physiques applicable(s) (à augmenter des centimes additionnels locaux) et les moins-values sont déductibles, si ces plus-values ou moins-values sont réalisées sur les actions de la Société par une personne physique non-résidente détenant les actions dans le cadre d'une activité professionnelle en Belgique par l'intermédiaire d'un établissement stable belge.

#### ***Entités juridiques ou sociétés non-résidentes belges***

Les plus-values réalisées sur les actions de la Société par une société non-résidente ou une personne morale non-résidente n'ayant pas acquis les actions dans le cadre d'une activité exercée en Belgique par l'intermédiaire d'un établissement belge ne sont en principe soumises à aucune imposition belge et les moins-values ne sont pas fiscalement déductibles.

Les plus-values réalisées par des sociétés non-résidentes ou d'autres personnes morales non-résidentes détenant les actions dans le cadre d'une activité exercée en Belgique par l'intermédiaire d'un établissement belge sont en principe soumises au même régime que les sociétés résidentes belges.

### ***15.1.3 Taxe sur les opérations de bourse***

L'achat et la vente ou toute autre acquisition ou cession à titre onéreux d'actions de la Société (marché secondaire) en Belgique par le biais d'un intermédiaire professionnel est soumis à une taxe sur les opérations de bourse de 0,25 % du prix d'achat, plafonnée à 740 € par transaction et par partie. En vertu du droit fiscal belge actuel, ce taux et ce plafonnement seront abaissés respectivement à 0,22 % et à 650 € pour les transactions ayant lieu à partir du 1er janvier 2015. La taxe est due par chaque partie à la transaction et est perçue par l'intermédiaire professionnel pour le compte des deux parties concernées.

Aucune taxe sur les opérations en bourse n'est due sur les transactions conclues par les personnes suivantes à condition qu'elles agissent pour leur propre compte: (i) les intermédiaires professionnels

visés à l'article 2, 9° et 10° de la loi du 2 août 2002; (ii) les entreprises d'assurances visées à l'article 2, §1 de la loi du 9 juillet 1975; (iii) les institutions de retraite professionnelle visées à l'article 2, 1° de la loi du 27 octobre 2006 relative au contrôle des institutions de retraite professionnelle ; (iv) les organismes de placement collectif; et (v) les non-résidents belges, sur présentation d'une attestation à leur intermédiaire financier en Belgique, attestant leur statut de non-résident.

Comme indiqué dans le paragraphe « Toute vente, tout achat ou tout échange d'actions peut tomber sous le coup de la taxe sur les transactions financières » (cf. section - «

Facteurs de risques liés aux actions de la Société »), la Commission européenne a adopté, le 14 février 2013, une proposition de Directive sur une taxe sur les transactions financières ("TTF"). À ce jour, cette proposition de Directive indique que, une fois que la TTF entrera en vigueur, les États membres participants ne pourront plus conserver ou introduire de taxes sur les transactions financières autres que la TTF (ou le TVA telle que prévue par la directive du Conseil 2006/112/EC du 28 novembre 2006 relative au système commun de taxe sur la valeur ajoutée). En ce qui concerne la Belgique, la taxe sur les opérations de bourse devra donc être abolie dès l'entrée en vigueur de la TTF. La proposition de Directive fait encore l'objet de négociations entre les États membres participants et est donc susceptible d'être modifiée à tout moment.

La souscription d'Actions nouvelles n'est pas soumise à la taxe sur les opérations de bourse. Les actions sur-allouées seront allouées sur une base prioritaire aux investisseurs exemptés de la taxe sur les opérations de bourse.

## **15.2 Fiscalité en France**

### **15.2.1 Dividendes**

***Personnes physiques fiscalement domiciliées en France, détenant des actions dans leur patrimoine privé et ne réalisant pas d'opérations de bourse dans des conditions analogues à celles qui caractérisent une activité exercée par une personne se livrant à titre professionnel à ce type d'opérations***

#### ***Impôt sur le revenu***

Les dividendes reçus par des personnes physiques fiscalement domiciliées en France sont pris en compte pour le calcul de leur impôt sur le revenu. Ils sont soumis à l'impôt sur le revenu aux taux progressifs et, dans certaines conditions, à la contribution exceptionnelle sur les hauts revenus. Pour les contribuables mariés ou partenaires d'un Pacs et soumis à une imposition commune, la contribution exceptionnelle sur les hauts revenus s'applique au taux de 3 % sur la fraction du revenu fiscal de référence du foyer fiscal comprise entre €500.000 et €1.000.000 et au taux de 4 % sur la fraction du revenu fiscal de référence supérieure à €1.000.000. Pour les autres contribuables, la contribution s'applique à un taux de 3 % sur la fraction du revenu fiscal de référence comprise €250.000 et €500.000 et à un taux de 4 % sur la fraction du revenu fiscal supérieure à €500.000.

Par ailleurs, les dividendes sont, en principe, soumis à un prélèvement de 21 % prévu par l'article 117 *quater* du Code général des impôts français (CGI) lorsque la personne qui assure leur paiement est établie en France. Le prélèvement de 21 % s'applique au montant brut des dividendes et s'impute sur l'impôt sur le revenu dû au titre de l'année au cours de laquelle il a été opéré. Si le prélèvement de 21 % excède le montant de l'impôt sur le revenu dû par le contribuable, l'excédent est restitué.

Les personnes physiques appartenant à un foyer fiscal dont le revenu fiscal de référence est inférieur à €75.000, pour les contribuables soumis à une imposition commune, et à €50.000, pour les autres contribuables, peuvent, au cours de la pénultième année précédant le paiement des dividendes, demander à être dispensées de ce prélèvement de 21 %. En outre, les dividendes versés au titre des actions de la Société détenues dans le cadre d'un plan d'épargne en actions sont exonérés du prélèvement de 21 %.

En application de l'article 158 du CGI, un abattement de 40 % s'applique pour le calcul de l'impôt sur le revenu et certains frais et charges peuvent également être déduits.

Par ailleurs, en application de la convention fiscale entre la France et la Belgique du 10 mars 1964 (la « **Convention** »), un actionnaire français peut réclamer un crédit d'impôt afférent à la retenue à la source belge applicable aux dividendes. Ce crédit d'impôt étranger est imputable sur l'impôt sur le revenu, sous réserve que le crédit d'impôt étranger n'excède pas le montant de l'impôt français afférent aux dividendes (règle du butoir) et que la retenue à la source belge a été prélevée au taux prévu par la Convention.

#### *Prélèvements sociaux*

Les prélèvements sociaux suivants s'appliquent au montant brut des dividendes :

- contribution sociale généralisée (CSG) au taux de 8,2 % (5,1 % étant déductible du revenu imposable soumis à l'impôt sur le revenu) ;
- contribution au remboursement de la dette sociale (CRDS), au taux de 0,5 % (non déductible du revenu imposable soumis à l'impôt sur le revenu) ;
- prélèvement social au taux de 4,5 % (non déductible du revenu imposable soumis à l'impôt sur le revenu) ;
- contribution additionnelle au prélèvement social au taux de 0,3 % (non déductible du revenu imposable soumis à l'impôt sur le revenu) ; et
- prélèvement de solidarité au taux de 2 % (non déductible du revenu imposable soumis à l'impôt sur le revenu).

Le taux global des prélèvements sociaux s'élève à 15,5 %.

#### *Personnes morales soumises à l'impôt sur les sociétés français*

##### *Actionnaires non éligibles au régime des sociétés mères et filiales*

Les dividendes reçus par des actionnaires qui ne sont pas éligibles au régime des sociétés mères et filiales sont soumis à l'impôt sur les sociétés au taux de 33,33 %, auquel s'ajoute une contribution sociale égale à 3,3 % du montant de l'impôt sur les sociétés exigible après application d'un abattement de €763.000. De plus, une contribution exceptionnelle de 10,7 % s'applique aux sociétés réalisant un chiffre d'affaires supérieur à €250.000.000.

Les petites et moyennes entreprises (c'est-à-dire les entreprises dont le chiffre d'affaires est inférieur à €7.630.000) peuvent bénéficier, si les conditions prévues par les articles 219 I b) et 235 ter ZC du CGI sont remplies, d'un taux réduit d'impôt sur les sociétés de 15 % dans la limite de 38 120 € et d'une exonération de la contribution sociale de 3,3 %.

En application de la Convention, un actionnaire français peut réclamer un crédit d'impôt afférent à la retenue à la source belge applicable aux dividendes. Ce crédit d'impôt étranger est imputable sur l'impôt sur les sociétés exigible, sous réserve que le crédit d'impôt étranger n'excède pas le montant de l'impôt français afférent aux dividendes (règle du butoir) et que la retenue à la source belge a été prélevée au taux prévu par la Convention.

##### *Actionnaires éligibles au régime des sociétés mères et filiales*

En application des articles 145 et 216 du CGI, les personnes morales (i) soumises à l'impôt sur les sociétés et (ii) détenant au moins 5 % du capital et des droits de vote de la Société (iii) pendant une période ininterrompue de deux ans au moins peuvent se prévaloir, sur option, du régime des sociétés mères et filiales.

En application du régime des sociétés mères et filiales, les dividendes sont exonérés de l'impôt sur les sociétés, à l'exception d'une quote-part de frais et charges égale à 5 % des dividendes reçus (crédit d'impôt étranger compris) qui doit être réintégrée dans le revenu imposable de l'actionnaire.

#### **15.2.2 Plus-values et moins-values**

*Personnes physiques fiscalement domiciliées en France, détenant des actions dans leur patrimoine privé et ne réalisant pas d'opérations de bourse dans des conditions analogues à celles qui caractérisent une activité exercée par une personne se livrant à titre professionnel à ce type d'opérations*

En application de la Convention, les plus-values réalisées par un actionnaire résident de France lors de la cession des actions de la Société seront imposables en France.

Conformément à l'article 150-0A du CGI, les plus-values de cession des actions sont soumises à l'impôt sur le revenu aux taux progressifs et aux prélèvements sociaux au taux global de 15,5 %, comme indiqué dans le paragraphe « Prélèvements sociaux » de la section « Personnes physiques fiscalement domiciliées en France, détenant des actions dans leur patrimoine privé et ne réalisant pas d'opérations de bourse dans des conditions analogues à celles qui caractérisent une activité exercée par une personne se livrant à titre professionnel à ce type d'opérations » (voir section 15.2.1 «Dividendes»).

En application de l'article 150-0 D-1 du CGI, les plus-values réalisées lors de la cession d'actions sont réduites d'un abattement égal à (i) 50 % lorsque les actions sont détenues depuis deux ans et moins de huit ans, et (ii) 65 % lorsque les actions sont détenues depuis huit ans ou plus. Cet abattement ne s'applique pas pour le calcul des prélèvements sociaux de 15,5 %.

Conformément à l'article 150-0 D du CGI, les moins-values subies au cours d'une année donnée sont imputables sur les plus-values de même nature réalisées au cours de la même année ou des dix années suivantes. Cependant, l'abattement de 50 % / 65 % s'applique également aux moins-values. Ainsi, le montant des moins-values qui est imputable sur les plus-values de même nature peut être réduit par l'application de cet abattement.

Les plus-values de cession d'actions peuvent également être soumises à la contribution exceptionnelle sur les hauts revenus, comme indiqué dans le paragraphe « Impôt sur le revenu » de la section « Personnes physiques fiscalement domiciliées en France, détenant des actions dans leur patrimoine privé et ne réalisant pas d'opérations de bourse dans des conditions analogues à celles qui caractérisent une activité exercée par une personne se livrant à titre professionnel à ce type d'opérations » (voir section 15.2.1 «Dividendes»).

### ***Personnes morales soumises à l'impôt sur les sociétés français***

En application de la Convention, les plus-values réalisées par un actionnaire résident de France lors de la cession des actions de la Société seront imposables en France.

#### ***Régime général***

Les plus-values réalisées lors de la cession d'actions sont soumises à l'impôt sur les sociétés, à la contribution sociale sur l'impôt sur les sociétés et à la contribution exceptionnelle sur l'impôt sur les sociétés aux taux indiqués dans le paragraphe « Actionnaires non éligibles au régime des sociétés mères » de la section « Personnes morales soumises à l'impôt sur les sociétés français » (voir section 15.2.1 «Dividendes»).

Les moins-values sont déductibles du revenu imposable.

#### ***Règles spécifiques applicables aux plus-values et moins-values à long terme***

En application de l'article 219 I a) *quinquies* du CGI, les plus-values à long terme réalisées lors de la cession d'actions ayant le caractère de titres de participation ayant été détenues pendant au moins deux ans sont exonérées de l'impôt sur les sociétés, à l'exception d'une quote-part de frais et charges égale à 12 % du montant brut des plus-values de cession qui doit être réintégrée dans le revenu imposable de l'actionnaire.

Les moins-values à long terme ne sont pas déductibles de l'impôt sur les sociétés et ne peuvent pas être imputées sur les plus-values à long terme pour le calcul de la quote-part de frais et charges.

Les investisseurs potentiels sont invités à consulter leur propre conseiller en ce qui concerne la qualification des actions de la Société en tant que titres de participation.

### ***15.2.3 Règles spécifiques au plan d'épargne en actions (PEA)***

Si elles remplissent les conditions posées par l'article 163 *quinquies* D du CGI, les actions de la Société peuvent être éligibles au PEA.

Les détenteurs d'un PEA peuvent, sous certaines conditions, bénéficier d'une exonération d'impôt sur le revenu au titre du revenu net et des plus-values nettes provenant des investissements détenus dans le PEA, sous réserve qu'aucun retrait ne soit intervenu pendant un délai de cinq ans à compter de l'ouverture du PEA. Des taux particuliers d'impôt sur le revenu s'appliquent aux clôtures et aux retraits ayant lieu avant deux ans et entre deux et cinq ans à compter de l'ouverture du PEA. Les prélèvements sociaux sont exigibles en cas de retraits du PEA.

Les moins-values subies afférentes aux actions détenues dans un PEA peuvent seulement, en principe, être imputées sur les plus-values réalisées afférentes à d'autres actions détenues dans le cadre du PEA.

#### ***15.2.4 Impôt de solidarité sur la fortune***

Les actions de la Société détenues par des personnes physiques ayant leur domicile fiscal en France dans leur patrimoine privé sont comprises dans l'assiette de l'impôt de solidarité sur la fortune (toutefois l'impôt de solidarité sur la fortune ou tout impôt comparable payé hors de France afférent à ces actions peut être déduit, dans une certaine mesure, de l'impôt de solidarité sur la fortune français). L'impôt de solidarité sur la fortune s'applique à des taux progressifs aux personnes physiques dont le patrimoine net est supérieur à €1.300.000 au 1er janvier de l'année en question.

Certaines exonérations sont applicables en fonction de la situation particulière de chaque détenteur des actions de la Société. Les investisseurs potentiels dans les actions sont donc invités à consulter leur propre conseiller fiscal à ce sujet.

#### ***15.2.5 Droits d'enregistrement***

La souscription des actions ne donne pas lieu aux droits d'enregistrement ou autres droits de mutation en France. La cession des actions n'est pas soumise aux droits d'enregistrement ou autres droits de mutation en France sous réserve que le transfert ne soit pas constaté par un acte passé en France, sauf si un contrat de cession est volontairement enregistré auprès des services fiscaux français (auquel cas le taux de 0,1 % s'appliquerait).

#### ***15.2.6 Autres situations***

Les investisseurs potentiels soumis à des régimes fiscaux autres que ceux décrits ci-dessus sont invités à consulter leur propre conseiller fiscal à propos de leur situation particulière.

## **16 ETATS FINANCIERS PREPARES SELON LES NORMES IFRS ET LES BELGIAN GAAP**

### **16.1 *Etats financiers consolidés IFRS arrêtés au 31 décembre 2013 et 2012***

Il est fait référence au Rapport Annuel 2013 de la Société, tel qu'approuvé par l'Assemblée Générale Annuelle des actionnaires le 5 mai 2014 et disponible gratuitement sur le site internet de la Société (<http://www.c3bs.com/fr/rapports-financiers>).

### **16.2 *Etats financiers intermédiaires condensés et consolidés IFRS arrêtés au 30 juin 2014***

Il est fait référence au rapport semestriel intermédiaire au 30 juin 2014, tel que publié le 22 août 2014 par la Société, et disponible gratuitement sur le site internet de la Société (<http://www.c3bs.com/fr/rapports-financiers>).



(Cette page est laissée vide intentionnellement.)

## ANNEXE A – DÉFINITIONS

<b>AD</b>	Administrateur Délégué
<b>Assemblée générale Annuelle</b>	Assemblée générale Annuelle des actionnaires de la Société.
<b>Biological Manufacturing Services</b>	Société « Biological Manufacturing Services ». BMS SA a été refinancée en avril 2009 par des certains actionnaires de Cardio3 BioSciences à des fins de financement de la construction de l'usine pilote devant servir à la Société pour la production de ses lots cliniques.
<b>BLA</b>	« Biologics License Application » (États-Unis). Une BLA est une demande d'autorisation de commercialisation inter-États ou de livraison en vue de sa commercialisation inter-États d'un produit biopharmaceutique (21 CFR 601.2). La BLA relève du règlement fédéral 21 CFR 600 - 680.
<b>Cardio3 BioSciences, la Société, ou l'Émetteur</b>	Cardio3 BioSciences, société anonyme de droit belge dont le siège social est au 12, rue Édouard Belin, B-1435 Mont-Saint-Guibert (Belgique), inscrite au registre des personnes morales sous le numéro 0891.118.115 (RPR/RPM Nivelles).
<b>CBGE</b>	Code Belge de Gouvernance d'Entreprise.
<b>Code des Sociétés ou CDS</b>	Loi belge du 7 mai 1999 présentant le Code des Sociétés.
<b>Commissaire</b>	Ernst & Young Réviseur d'Entreprises SCCRL, société civile ayant la forme d'une société civile coopérative à responsabilité limitée constituée et organisée sous les lois de Belgique, ayant son siège social à De Kleetlaan 2, B-1831 Diegem, Belgique, représentée par Daniel Wuyts.
<b>Conditions RDT</b>	Voir section 6 « DIVIDENDES ET POLITIQUE DE DIVIDENDES ».
<b>Conseil d'administration</b>	Conseil d'administration de la Société.
<b>« Dealing Code »</b>	Le code de négociation des titres de la Société tel qu'adopté par le Conseil d'administration, consultable sur le site Internet de la Société.
<b>DAF</b>	Directeur administratif et financier.
<b>Directive 2004/109/CE</b>	Directive 2004/109/CE du Parlement européen et du Conseil du 15 décembre 2004 sur l'harmonisation des obligations de transparence concernant l'information sur les émetteurs dont les valeurs mobilières sont admises à la négociation sur un marché réglementé et modifiant la directive 2001/34/CE.
<b>Directive Prospectus</b>	Directive 2003/71/CE et toute mesure de transposition de celle-ci dans chaque État membre pertinent.
<b>EEE</b>	Espace Economique Européen.
<b>EMA</b>	Agence Européenne des Médicaments (« European Medicine Agency »).
<b>Equipe du Management Exécutif</b>	Équipe chargée de la gestion au quotidien de la Société. Comprend l'administrateur-délégué, le directeur administratif et financier (DAF), le vice-président chargé des affaires réglementaires, de qualité et de développement clinique, et le vice-président chargé de la recherche et développement.
<b>État Membre</b>	État membre de l'Union européenne.
<b>État Membre Concerné</b>	Tout État membre de l'EEE ayant transposé la Directive Prospectus dans son droit national.

<b>Euro</b>	Monnaie officielle ayant cours légal en Belgique.
<b>Euronext Brussels</b>	Marché « Euronext Brussels » d'Euronext Bruxelles.
<b>FDA</b>	US Food and Drug Administration.
<b>Investisseur Institutionnel</b>	Investisseur agréé et/ou institutionnel selon la législation concernée (en ce inclus les IIQs) et, pour la Belgique, investisseur autre qu'un Investisseur Particulier qui répond à la définition d'« Investisseur qualifié », énoncée à l'article 10 de la Loi du 16 juin 2006 relative aux offres publiques d'instruments de placement et aux admissions d'instruments de placement à la négociation sur des marchés réglementés, et telle qu'élargie par l'Arrêté Royal du 26 septembre 2006 portant extension de la notion d'investisseur qualifié et de la notion d'investisseur institutionnel ou professionnel.
<b>IFRS</b>	Normes Comptables Internationales (« International Financial Reporting Standards »), adoptées par l'Union européenne.
<b>IIQ</b>	Investisseur institutionnel qualifié tel que défini en Règlement 144A du Securities Act.
<b>IRB</b>	« Institutional Review Board ». L'IRB est un comité chargé d'autoriser, de suivre et de réévaluer les activités de recherche biomédicale et comportementale sur des sujets humains pour protéger les droits et le bien-être de ceux-ci.
<b>Jour Ouvrable</b>	N'importe quel jour de la semaine, samedi et dimanche exceptés, pendant lequel les banques sont ouvertes au public à Bruxelles.
<b>Licence Mayo</b>	La relation actuelle de la Société avec la Mayo Clinic repose principalement sur un contrat de licence technologique daté du 4 juin 2007, modifié le 1 juillet 2008 (la « Premier Amendement ») et le 18 octobre 2010 (la « Deuxième Amendement »).
<b>Mayo Clinic</b>	Mayo Foundation for Medical Education and Research.
<b>Nouvelles Actions</b>	Les 568.180 nouvelles actions émises par la Société le 16 et le 30 juin 2014 et souscrites par Medisun International Limited
<b>Prospectus</b>	Le présent document sous sa forme la plus récente.
<b>PCGR belges</b>	Principes Comptables Généralement Reconnus en Belgique.
<b>R&amp;D</b>	Recherche et développement
<b>Région</b>	Région Wallonne.
<b>Règlement D</b>	Règlement D du Securities Act.
<b>Règlement S</b>	Règlement S du Securities Act.
<b>Dirigeants</b>	Il peut s'agir de : (i) administrateurs exécutifs ; (ii) responsables de la gestion quotidienne ; et (iii) membres de l'Equipe de Direction (tel que défini à l'Article 96, §3 in fine du Code des Sociétés, c'est-à-dire un comité chargé de débattre de la gouvernance générale de la société mais qui ne constitue pas un Comité de direction au sens de l'Article 524bis du Code des Sociétés).
<b>RDT</b>	Régime des revenus définitivement taxés.
<b>Securities Act</b>	Loi US de 1933 sur les valeurs mobilières, sous sa forme la plus récente.
<b>Souscripteurs</b>	Le Coordinateur Global
<b>Strips VVPR</b>	Les Strips VVPR donnent droit à un taux réduit du précompte mobilier belge sur les dividendes à certains de leurs détenteurs.

***Subventions Brevet***

Subventions visées par les conventions 920547, 920548, 920549, 920550, 920551, 920552, 920553 et 920588.

***UE***

Union Européenne.

***Warrants***

Warrants émis par la Société. Voir la rubrique 14.5 « Warrants ».

(Cette page est laissée vide intentionnellement.)

## ANNEXE B - GLOSSAIRE

<b><i>Allogénique</i></b>	Situation dans laquelle donneur et receveur ne sont pas la même personne.
<b><i>Analyse protéomique</i></b>	La protéomique est l'étude des ensembles de protéines, et tout particulièrement de leur structure et de leur rôle.
<b><i>Autologue</i></b>	Situation dans laquelle donneur et receveur sont une seule et même personne.
<b><i>Bonnes pratiques de fabrication (BPF)</i></b>	Les BPF font partie d'un système qualité régissant la fabrication et l'essai des produits pharmaceutiques. Il s'agit de règles générales mettant en exergue les aspects de la production et des essais pouvant influencer sur la qualité d'un produit.
<b><i>Cardiogenèse</i></b>	Développement du cœur dans l'embryon.
<b><i>Cellules Cardiopoïétiques (CCP)</i></b>	Cellules précurseurs de cellules cardiaques complètement différenciées. En laboratoire, les CPC peuvent être produites à partir de cellules souches par culture en présence d'un cocktail spécifique de facteurs cardiotrophiques mis au point par la Mayo Clinic.
<b><i>Cellules progénitrices cardiaques (CPC)</i></b>	Une cellule progénitrice cardiaque est un phénotype cellulaire capable de se différencier en tissus et vaisseaux sanguins myocardiques.
<b><i>Cellules souches</i></b>	Les cellules souches sont des cellules primitives. Elles conservent la capacité de se renouveler par division et peuvent se différencier en divers types cellulaires spécialisés. Les cellules souches sont présentes dans les tissus adultes (cellules souches adultes), les embryons (cellules embryonnaires souches, CES) ou le sang des cordons ombilicaux.
<b><i>Cellules souches embryonnaires (CES)</i></b>	Cellules souches tirées des cellules indifférenciées de la masse cellulaire interne du blastocyste d'un embryon humain. Les cellules embryonnaires souches sont pluripotentes, ce qui veut dire qu'elles peuvent se différencier pour donner naissance à n'importe lequel des dérivés des trois feuillets embryonnaires : l'ectoderme, l'endoderme et le mésoderme.
<b><i>Cellules souches cardiaques (CSC)</i></b>	Cellules pouvant générer tous les types cellulaires présents dans le cœur.
<b><i>Cellules Souches Mésenchymateuses (CSM)</i></b>	Cellules présentes dans de nombreux tissus, caractérisées par la capacité de « réparer » les organes et tissus. Peuvent être trouvées dans des organes tels que la moelle osseuse, les tissus adipeux, le foie et le pancréas.
<b><i>Cellules Souches Multipotentes</i></b>	Cellules pouvant donner naissance à un nombre limité de types de cellules. En d'autres termes, les cellules souches multipotentes peuvent se différencier en un certain nombre de cellules, mais uniquement dans un programme tissulaire spécifique.
<b><i>Cellules Souches Pluripotentes induites (CSPi)</i></b>	Les CSPi sont des cellules pluripotentes tirées de cellules différenciées par induction de l'expression de gènes de pluripotence.
<b><i>Classification de la New York Heart Association (NYHA)</i></b>	La classification fonctionnelle de la NYHA est un moyen simple de classer les patients par degrés de gravité de l'insuffisance cardiaque. Elle divise les patients en quatre catégories en fonction de leur capacité fonctionnelle. Les limitations/symptômes sont évalués par rapport à la respiration normale et aux degrés différents d'essoufflement ou d'angor.
<b><i>CSM humaines (CSMh)</i></b>	CSM (voir définition ci-après) d'origine humaine.

<b>Cocktail cardiogénique</b>	Mélange de facteurs de croissance, de cytokines et de petites molécules capables d'induire la Cardiopoïèse.
<b>Coronaropathie ou maladie coronarienne</b>	Affection liée à la présence d'une plaque d'athérome dans les artères coronaires. Cette plaque est une accumulation de graisses (dont le cholestérol), de calcium et d'autres substances présentes dans le sang. Elle peut provoquer une angine de poitrine (inconfort ou douleur au niveau de la poitrine), voire une attaque cardiaque (lorsque l'irrigation d'une partie du cœur est interrompue, ce qui la prive de sang riche en oxygène et entraîne sa nécrose).
<b>Cryoconservation</b>	La cryoconservation est un processus permettant de conserver des cellules ou tissus par refroidissement à des températures inférieures au point de congélation. À ces très basses températures, toute activité biologique, y compris les réactions biochimiques entraînant la mort cellulaire, est interrompue.
<b>Défibrillateur implantable</b>	Petit générateur d'impulsions alimenté par piles et implanté dans des patients risquant la mort subite cardiaque par fibrillation et tachycardie ventriculaires.
<b>Dispositif d'Assistance Ventriculaire Gauche (DAVG)</b>	Un DAVG est un dispositif circulatoire mécanique dont l'action se substitue, partiellement ou totalement, au fonctionnement d'un cœur en insuffisance.
<b>Dysfonctionnement systolique</b>	Détérioration de la fonction contractile du cœur.
<b>Fibrillation Ventriculaire (FV)</b>	La fibrillation ventriculaire est un trouble cardiaque correspondant à la contraction rapide, désorganisée et inefficace des ventricules.
<b>Formulation</b>	Par « formulation », on entend à la fois le véhicule permettant la diffusion d'un composé actif dans l'organisme et la forme que prend cette diffusion.
<b>Fraction d'Ejection Ventriculaire Gauche (FEVG)</b>	Volume de sang en sortie du ventricule gauche à chaque battement du cœur.
<b>Infarctus du myocarde (IM)</b>	Couramment dénommé « crise cardiaque », l'IAM est l'interruption de l'irrigation en sang d'une partie du muscle cardiaque, entraînant la nécrose des cellules concernées. La cause en est généralement l'occlusion d'une artère coronaire liée à la rupture d'une plaque d'athérome vulnérable, qui est une accumulation instable de graisses (dont le cholestérol) et de globules blancs (en particuliers les macrophages) sur la paroi d'une artère. En cas de traitement tardif, l'ischémie (diminution de l'apport sanguin) et le défaut d'oxygénation qui en résultent peuvent léser, voire nécroser (infarctus) les tissus du muscle cardiaque (myocarde).

<b><i>Insuffisance cardiaque (IC)</i></b>	<p>L'insuffisance cardiaque est une pathologie dans laquelle le cœur lésé ne parvient pas à pomper assez de sang pour répondre aux besoins métaboliques de l'organisme. Elle peut être d'origine ischémique ou non ischémique.</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- origine ischémique (coronaropathie)</li> <li>- origine non ischémique :</li> <li>- hypertension : tension artérielle élevée ;</li> <li>- autres pathologies : valvulopathie, cardiopathie congénitale, endocardite (inflammation des valvules cardiaques) et/ou myocardite (inflammation du muscle cardiaque).</li> </ul> <p>Le cœur en insuffisance continue à fonctionner, mais avec une efficacité moindre. Les patients souffrant d'IC sont incapables de tout exercice physique, qui leur occasionne essoufflement et fatigue. Dans les formes les plus graves, même un effort léger tel qu'une courte marche est impossible.</p>
<b><i>In vitro (expérience)</i></b>	Expérience dans laquelle n'entre en jeu aucun organisme animal vivant.
<b><i>In vivo (expérience)</i></b>	Expérience pratiquée sur organisme animal vivant.
<b><i>Lots de confirmation</i></b>	Lots produits pour confirmer qu'un processus, mené dans des paramètres définis, peut permettre de manière efficace et reproductible la fabrication d'un produit répondant à des caractéristiques techniques et de qualité prédéfinies.
<b><i>Maladie cardiovasculaire (MCV)</i></b>	<p>Groupe de pathologies du cœur et des vaisseaux sanguins comprenant :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- coronaropathie ;</li> <li>- maladie cérébro-vasculaire ;</li> <li>- maladie artérielle périphérique ;</li> <li>- rhumatisme cardiaque ;</li> <li>- cardiopathie congénitale ;</li> <li>- thrombose veineuse profonde et embolie pulmonaire.</li> </ul>
<b><i>Néovasculogenèse</i></b>	Développement de nouveaux vaisseaux sanguins.
<b><i>Paracrine</i></b>	L'action paracrine est une forme de régulation cellulaire dans laquelle la cellule cible est voisine (para = « à côté de ») de la cellule émettant le signal.
<b><i>Rongeurs immunodéficients</i></b>	Lignée de rongeurs (rats, souris, etc.) dont le système immunitaire (système protégeant l'individu des agressions externes telles que les infections) est déficient.
<b><i>Tachycardie Supra-Ventriculaire (TSV)</i></b>	La tachycardie supra-ventriculaire est une tachycardie (accélération anormale du rythme cardiaque) dont l'origine est située au dessus des ventricules du cœur.
<b><i>Tachycardie Ventriculaire (TV)</i></b>	La tachycardie ventriculaire est une tachycardie (accélération anormale du rythme cardiaque) dont l'origine est située dans l'un des ventricules du cœur.
<b><i>Thérapie de resynchronisation cardiaque (TRC)</i></b>	La TRC repose sur un type de stimulateur cardiaque (appareil médical qui produit des impulsions électriques par le biais d'électrodes en contact avec les muscles du cœur pour en régulariser les battements) pouvant stimuler les parois septale et latérale du ventricule gauche.
<b><i>Sécrétome</i></b>	Ensemble des protéines sécrétées par une cellule, un tissu ou un organisme.



(Cette page est laissée vide intentionnellement.)



## ANNEXE D - RÉFÉRENCES

1. Dickstein, K., et al., *ESC guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure 2008: the Task Force for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure 2008 of the European Society of Cardiology. Developed in collaboration with the Heart Failure Association of the ESC (HFA) and endorsed by the European Society of Intensive Care Medicine (ESICM)*. Eur J Heart Fail, 2008. **10**(10): p. 933-89.
2. McMurray, J.J. and M.A. Pfeffer, *Heart failure*. Lancet, 2005. **365**(9474): p. 1877-89.
3. US Census Bureau, *Countries and Areas Ranked by Population:2013*.
4. World Health Organization, *World Health Report*. 2009.
5. He J, O.L., Bazzano LA, Vupputuri S, Loria C, Whelton PK., *Risk Factors for Congestive Heart Failure in US Men and Women: NHANES I Epidemiologic Follow-up Study*. Arch Intern Med., 2001. **161**(7): p. 996-1002.
6. United States Department of, H., C. Human Services. Centers for Disease, and S. Prevention. National Center for Health, *National Hospital Discharge Survey, 2007*. 2010, Inter-university Consortium for Political and Social Research (ICPSR) [distributor].
7. Tunstall-Pedoe, H., et al., *Contribution of trends in survival and coronary-event rates to changes in coronary heart disease mortality: 10-year results from 37 WHO MONICA project populations. Monitoring trends and determinants in cardiovascular disease*. Lancet, 1999. **353**(9164): p. 1547-57.
8. Boyd, P.A., M. Haeusler, and I. Barisic, *EUROCAT Report 9: Surveillance of congenital anomalies in Europe 1980-2008*. Birth Defects Res A Clin Mol Teratol, 2011. **91 Suppl 1**: p. S1.
9. Dolk, H., *EUROCAT: 25 years of European surveillance of congenital anomalies*. Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed, 2005. **90**(5): p. F355-8.
10. Garne, E., et al., *EUROCAT website data on prenatal detection rates of congenital anomalies*. J Med Screen, 2010. **17**(2): p. 97-8.
11. Khoshnood, B., et al., *Paper 2: EUROCAT public health indicators for congenital anomalies in Europe*. Birth Defects Res A Clin Mol Teratol, 2011. **91 Suppl 1**: p. S16-22.
12. Lechat, M.F. and H. Dolk, *Registries of congenital anomalies: EUROCAT*. Environ Health Perspect, 1993. **101 Suppl 2**: p. 153-7.
13. Behfar, A., et al., *Guided cardiopoiesis enhances therapeutic benefit of bone marrow human mesenchymal stem cells in chronic myocardial infarction*. J Am Coll Cardiol, 2010. **56**(9): p. 721-34.
14. Marban, E. and K. Malliaras, *Boot camp for mesenchymal stem cells*. J Am Coll Cardiol, 2010. **56**(9): p. 735-7.
15. Bartunek, J., et al., *Cardiopoietic stem cell therapy in heart failure The C-CURE multicenter randomized trial with lineage-specified biologics*. J Am Coll Cardiol, 2013.
16. Murry, C.E., N.J. Palpant, and W.R. MacLellan, *Cardiopoetry in Motion: Primed Mesenchymal Stem Cells for Ischemic Cardiomyopathy*. J Am Coll Cardiol, 2013.
17. Products, C.F.P.M., *Note for Guidance on Clinical Investigation of Medicinal Products for the Treatment of Cardiac Failure*, H.M.E. Unit, Editor. 1999.
18. Sheehan, F.H., et al., *Early recovery of left ventricular function after thrombolytic therapy for acute myocardial infarction: an important determinant of survival*. J Am Coll Cardiol, 1988. **12**(2): p. 289-300.

19. Simoons, M.L., et al., *Early thrombolysis in acute myocardial infarction: limitation of infarct size and improved survival*. J Am Coll Cardiol, 1986. **7**(4): p. 717-28.
20. White, H.D., *Angioplasty in acute myocardial infarction*. Aust N Z J Med, 1987. **17**(2): p. 189-91.
21. Buja, L.M., *Myocardial ischemia and reperfusion injury*. Cardiovasc Pathol, 2005. **14**(4): p. 170-5.
22. Dhalla, N.S., et al., *Potential role and mechanisms of subcellular remodeling in cardiac dysfunction due to ischemic heart disease*. J Cardiovasc Med (Hagerstown), 2007. **8**(4): p. 238-50.
23. Piper, H.M., K. Meuter, and C. Schafer, *Cellular mechanisms of ischemia-reperfusion injury*. Ann Thorac Surg, 2003. **75**(2): p. S644-8.
24. Hausenloy, D.J. and D.M. Yellon, *Clinical translation of cardioprotective strategies : report and recommendations of the Hatter Institute 5th International Workshop on Cardioprotection*. Basic Res Cardiol, 2008. **103**(5): p. 493-500.
25. Logue, S.E., et al., *Ischemia/reperfusion injury at the intersection with cell death*. J Mol Cell Cardiol, 2005. **38**(1): p. 21-33.
26. Ovize, M., et al., *Postconditioning and protection from reperfusion injury: where do we stand? Position paper from the Working Group of Cellular Biology of the Heart of the European Society of Cardiology*. Cardiovasc Res, 2010. **87**(3): p. 406-23.
27. Kuppusamy, P. and J.L. Zweier, *Characterization of free radical generation by xanthine oxidase. Evidence for hydroxyl radical generation*. J Biol Chem, 1989. **264**(17): p. 9880-4.
28. Zweier, J.L., J.T. Flaherty, and M.L. Weisfeldt, *Direct measurement of free radical generation following reperfusion of ischemic myocardium*. Proc Natl Acad Sci U S A, 1987. **84**(5): p. 1404-7.
29. Zweier, J.L. and M.A. Talukder, *The role of oxidants and free radicals in reperfusion injury*. Cardiovasc Res, 2006. **70**(2): p. 181-90.
30. Francischetti, I., et al., *Leukocytes and the inflammatory response in ischemia-reperfusion injury*. Rev Bras Cir Cardiovasc, 2010. **25**(4): p. 575-84.
31. Zhang, S., et al., *Extraction, chemical analysis of Angelica sinensis polysaccharides and antioxidant activity of the polysaccharides in ischemia-reperfusion rats*. Int J Biol Macromol, 2010. **47**(4): p. 546-50.
32. Ji, H., et al., *Programmed death-1/B7-H1 negative costimulation protects mouse liver against ischemia and reperfusion injury*. Hepatology, 2010. **52**(4): p. 1380-9.
33. Satoh, S., et al., *Glomerular endothelium exhibits enhanced expression of costimulatory adhesion molecules, CD80 and CD86, by warm ischemia/reperfusion injury in rats*. Lab Invest, 2002. **82**(9): p. 1209-17.
34. Mewton, N., et al., *Determination of the myocardial area at risk with pre- versus post-reperfusion imaging techniques in the pig model*. Basic Res Cardiol, 2011. **106**(6): p. 1247-57.
35. Piot, C., et al., *Effect of cyclosporine on reperfusion injury in acute myocardial infarction*. N Engl J Med, 2008. **359**(5): p. 473-81.
36. Go, A.S., et al., *Heart Disease and Stroke Statistics—2013 Update: A Report From the American Heart Association*. Circulation, 2013. **127**(1): p. e6-e245.
37. Stewart S, J.A., Buchau S, McGuire A, Capewell S, McMurry J., *The current cost of heart failure to the National Health Services in the UK*. Eur. J. Heart Fail., 2002. **4**(3): p. 361-371.
38. Neubauer, S., *The failing heart--an engine out of fuel*. N Engl J Med, 2007. **356**(11): p. 1140-51.

39. Abdel-Latif, A., et al., *Adult bone marrow-derived cells for cardiac repair: a systematic review and meta-analysis*. Arch Intern Med, 2007. **167**(10): p. 989-97.
40. Dimmeler, S. and A. Leri, *Aging and disease as modifiers of efficacy of cell therapy*. Circ Res, 2008. **102**(11): p. 1319-30.
41. Dube, M.P., et al., *Design and rationale of a genetic cohort study on congenital cardiac disease: experiences from a multi-institutional platform in Quebec*. Cardiol Young, 2011. **21**(6): p. 654-64.
42. Kalfa, D., et al., *Cryopreserved homograft in the Ross procedure: outcomes and prognostic factors*. J Heart Valve Dis, 2011. **20**(5): p. 571-81.
43. Kalfa, D., et al., *How to choose the best available homograft to reconstruct the right ventricular outflow tract*. J Thorac Cardiovasc Surg, 2011. **142**(4): p. 950-3.
44. Kalfa, D.M., et al., *Pulmonary position cryopreserved homograft in non-Ross patients: how to improve the results?* Eur J Cardiothorac Surg, 2012. **42**(6): p. 981-7.
45. Thomas, D.B., C.M. Smith, and J.M. Sumpster, *The proliferation of transplanted haematopoietic cells derived from bone marrow and fetal liver*. J Anat, 1976. **122**(Pt 1): p. 15-22.
46. Martin P, H.R., Turner A, *The Commercial Development of Cell Therapy*.
47. Behfar, A., et al., *Guided stem cell cardiopoiesis: discovery and translation*. J Mol Cell Cardiol, 2008. **45**(4): p. 523-9.
48. Behfar, A., et al., *Cardiopoietic programming of embryonic stem cells for tumor-free heart repair*. J Exp Med, 2007. **204**(2): p. 405-20.
49. Liechty, K.W., et al., *Human mesenchymal stem cells engraft and demonstrate site-specific differentiation after in utero transplantation in sheep*. Nat Med, 2000. **6**(11): p. 1282-6.
50. Cai, L., et al., *IFATS collection: Human adipose tissue-derived stem cells induce angiogenesis and nerve sprouting following myocardial infarction, in conjunction with potent preservation of cardiac function*. Stem Cells, 2009. **27**(1): p. 230-7.
51. Behfar, A. and A. Terzic, *Derivation of a cardiopoietic population from human mesenchymal stem cells yields cardiac progeny*. Nat Clin Pract Cardiovasc Med, 2006. **3 Suppl 1**: p. S78-82.
52. Hakuno, D., et al., *Bone marrow-derived regenerated cardiomyocytes (CMG Cells) express functional adrenergic and muscarinic receptors*. Circulation, 2002. **105**(3): p. 380-6.
53. Koninckx, R., et al., *Human bone marrow stem cells co-cultured with neonatal rat cardiomyocytes display limited cardiomyogenic plasticity*. Cytotherapy, 2009. **11**(6): p. 778-92.
54. Harrison, J.J., et al., *Azacytidine-induced tumorigenesis of CHEF/18 cells: correlated DNA methylation and chromosome changes*. Proc Natl Acad Sci U S A, 1983. **80**(21): p. 6606-10.
55. Hunt, S.A., et al., *2009 Focused update incorporated into the ACC/AHA 2005 Guidelines for the Diagnosis and Management of Heart Failure in Adults A Report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines Developed in Collaboration With the International Society for Heart and Lung Transplantation*. J Am Coll Cardiol, 2009. **53**(15): p. e1-e90.