

ADOCIA
innovative medicine for everyone, everywhere



Société anonyme au capital de 621 187,60 euros

Siège social : 115 avenue Lacassagne, 69003 Lyon

487 647 737 RCS Lyon

DOCUMENT DE REFERENCE 2013

CONTENANT LE

RAPPORT FINANCIER ANNUEL

ET LE RAPPORT DE GESTION



En application de son règlement général et notamment de l'article 212-13, l'Autorité des marchés financiers (l'« AMF ») a enregistré le présent document de référence le 24 avril 2014 sous le numéro R.14-020. Ce document ne peut être utilisé à l'appui d'une opération financière que s'il est complété par une note d'opération visée par l'AMF. Il a été établi par l'émetteur et engage la responsabilité de ses signataires.

L'enregistrement, conformément aux dispositions de l'article L. 621-8-1-I du Code monétaire et financier, a été effectué après que l'AMF a vérifié que le document est complet et compréhensible et que les informations qu'il contient sont cohérentes. Il n'implique pas l'authentification par l'AMF des éléments comptables et financiers présentés.

Des exemplaires du présent document de référence sont disponibles sans frais auprès de la Société au 115, avenue Lacassagne, 69003 Lyon, ainsi qu'en version électronique sur le site Internet de la Société (www.adocia.com) et sur le site Internet de l'Autorité des marchés financiers (www.amf-france.org).

TABLES DES MATIERES

1	PERSONNES RESPONSABLES	8
1.1	Responsable du document de référence.....	8
1.2	Attestation de la personne responsable	8
1.3	Responsable de l'information financière.....	8
2	CONTROLEURS LEGAUX DES COMPTES.....	9
2.1	Commissaires aux comptes titulaires	9
2.2	Commissaires aux comptes suppléants	9
2.3	Attestation des honoraires versés aux contrôleurs légaux	10
3	INFORMATIONS FINANCIERES SELECTIONNEES	11
4	FACTEURS DE RISQUES	13
4.1	Risques liés à la mise en œuvre de la stratégie de la Société	13
4.2	Risques liés à l'activité de la Société	14
4.3	Risques liés à l'organisation de la Société	16
4.4	Risques règlementaires et juridiques.....	17
4.5	Risques financiers	23
4.6	Risques de marché.....	26
4.7	Assurances et couverture des risques.....	27
4.8	Faits exceptionnels et litiges.....	28
5	INFORMATIONS CONCERNANT LA SOCIETE.....	29
5.1	Histoire et évolution de la Société	29
5.2	Investissements	31
6	APERCU DES ACTIVITES	32
6.1	Présentation générale d'ADOCIA	32
6.2	Les technologies d'Adocia	39
6.3	Les technologies concurrentes	45
6.4	Les produits d'Adocia développés avec la technologie BioChaperone	50
6.5	Les produits d'Adocia développés avec la technologie Drive <i>n</i> en Oncologie.....	81
6.6	Une stratégie fondée sur de multiples innovations thérapeutiques avec un business model original et vertueux.	89
7	ORGANIGRAMME	98
7.1	Organisation de la Société.....	98
7.2	Liste des filiales, succursales et établissements secondaires	98
8	PROPRIETES IMMOBILIERES, USINES ET EQUIPEMENT	99
8.1	Descriptif des propriétés immobilières.....	99
8.2	Autres immobilisations corporelles	99
8.3	Questions environnementales requises par l'article R. 225-105-1 du code de commerce	99
8.4	Informations relatives aux engagements sociétaux en faveur du développement durable requises par l'article R. 225-105-1 du code de commerce	101
9	EXAMEN DU RESULTAT ET DE LA SITUATION FINANCIERE	104

9.1	Présentation générale.....	104
9.2	Comparaison des deux derniers exercices.....	104
10	TRÉSORERIE ET CAPITAUX	110
10.1	Informations sur les capitaux, liquidités et sources de financement de la Société.....	110
10.2	Flux de trésorerie.....	111
10.3	Restriction à l'utilisation des capitaux	112
10.4	Sources de financement nécessaires à l'avenir	112
11	INVENTIONS, BREVETS, LICENCES, MARQUES ET NOMS DE DOMAINE.....	113
11.1	Politique d'innovation.....	113
11.2	Brevets et demandes de brevets	114
11.3	Contrats de collaboration et contrats de licences accordés par la Société ou concédés à cette dernière	122
11.4	Marques, demandes de marque et noms de domaine	124
12	TENDANCES	125
13	PREVISIONS OU ESTIMATIONS DU BENEFICE	134
14	ORGANES D'ADMINISTRATION, DE DIRECTION, DE SURVEILLANCE ET DE DIRECTION GENERALE	135
14.1	Dirigeants et administrateurs	135
14.2	Conflits d'intérêts au niveau des organes d'administration et de direction générale.....	140
15	REMUNERATIONS ET AVANTAGES.....	141
15.1	Rémunérations des mandataires sociaux.....	141
15.2	Sommes provisionnées par la Société aux fins de versement de pensions, retraites et autres avantages au profit des mandataires sociaux	144
15.3	Actions attribuées gratuitement, bons de souscription d'actions et options de souscription d'actions attribués aux mandataires sociaux.....	145
15.4	Etat récapitulatif des opérations des dirigeants et des personnes mentionnées à l'article L. 621-18-2 du code monétaire et financier sur les titres de la Société réalisées au cours de l'exercice écoulé.....	145
16	FONCTIONNEMENT DES ORGANES D'ADMINISTRATION ET DE DIRECTION	146
16.1	Direction de la Société.....	146
16.2	Informations sur les contrats liant les dirigeants et la Société	146
16.3	Conseil d'administration et comités spécialisés – gouvernement d'entreprise	146
16.4	Déclaration relative au gouvernement d'entreprise	150
16.5	Rapport du président sur le contrôle interne.....	151
16.6	Informations requises par l'article L. 225-100-3 du code de commerce	151
17	SALARIES.....	153
17.1	Ressources humaines	153
17.2	Instruments financiers donnant accès au capital de la Société consentis aux dix premiers salariés non mandataires sociaux attributaires	155
17.3	Participations et stock-options des mandataires sociaux	156

17.4	Participation des salariés dans le capital de la Société	157
17.5	Accord d'intéressement	157
17.6	Accord de participation	157
17.7	Informations sociales requises par l'article R. 225-105-1 du code de commerce	157
18	PRINCIPAUX ACTIONNAIRES	162
18.1	Evolution de la répartition du capital de la Société sur les 2 dernières années, sur une base non diluée.....	162
18.2	Répartition du capital et des droits de vote au 31 décembre 2013 sur une base pleinement diluée.....	162
18.3	Actionnaires significatifs non représentés au conseil d'administration	163
18.4	Droits de vote des principaux actionnaires	164
18.5	Contrôle de la Société	164
18.6	Accords pouvant entraîner un changement de contrôle	164
18.7	Etat des nantissements d'actions de la Société	164
19	OPERATIONS AVEC DES APPARENTES	165
19.1	Convention intra-groupe	165
19.2	Opérations avec les apparentés	165
19.3	Rapport des commissaires aux comptes sur les conventions réglementées établis au titre de l'exercice clos le 31 décembre 2013	165
20	INFORMATIONS FINANCIERES CONCERNANT LE PATRIMOINE, LA SITUATION FINANCIERE ET LES RESULTATS DE LA SOCIETE.....	169
20.1	Comptes sociaux établis en normes IFRS pour les exercices clos les 31 décembre 2012 et 2013.....	169
20.2	Rapports des commissaires aux comptes sur les comptes sociaux établis en normes IFRS pour l'exercice clos le 31 décembre 2013	197
20.3	Comptes sociaux établis en normes françaises pour les exercices clos les 31 décembre 2012 et 2013.....	200
20.4	Rapport des commissaires aux comptes sur les comptes sociaux établis pour l'exercice clos au 31 décembre 2013	215
20.5	Tableau des résultats des cinq derniers exercices (en milliers d'euros)	218
20.6	Politique de distribution des dividendes.....	218
20.7	Procédures judiciaires et d'arbitrage	218
20.8	Changement significatif de la situation financière ou commerciale	218
21	INFORMATIONS COMPLEMENTAIRES	219
21.1	Capital social	219
21.2	Acte constitutif et statuts.....	230
22	CONTRATS IMPORTANTS	238
22.1	Contrat OSEO Innovation en date du 12 mars 2007	238
22.2	Contrats OSEO Innovation – FEDER du 20 juillet 2010.....	239
22.3	Contrats OSEO Innovation en date du 25 avril 2012.....	240
22.4	Contrat COFACE – Assurance prospection commerciale internationale en date du 1 ^{er} octobre 2012.....	241
22.5	Contrat de License et de collaboration avec Eli Lilly	242
23	INFORMATIONS PROVENANT DE TIERS, DECLARATIONS D'EXPERTS ET DECLARATIONS D'INTERETS.....	244
23.1	Désignation des experts	244

23.2	Désignation des tiers	244
24	DOCUMENTS ACCESSIBLES AU PUBLIC	245
25	INFORMATIONS SUR LES PARTICIPATIONS	246
26	GLOSSAIRE.....	247
 ANNEXE I – RAPPORT DU PRESIDENT SUR LE CONTROLE INTERNE.....		250
 ANNEXE II – RAPPORT DES COMMISSAIRES AUX COMPTES SUR LE RAPPORT DU PRESIDENT.....		263
 ANNEXE III – RAPPORT DE L’ORGANISME TIERS INDEPENDANT SUR LES INFORMATIONS SOCIALES, ENVIRONNEMENTALES ET SOCIETALES CONSOLIDEES FIGURANT DANS LE RAPPORT DE GESTION.....		266

TABLE DE CONCORDANCE

La table de concordance ci-dessous permet d'identifier dans le présent document de référence :

Les informations qui constituent le rapport financier annuel (article L. 451-1-2 du code monétaire et financier et article 222-3 du Règlement général de l'AMF),

Les informations qui constituent le rapport de gestion annuel (article L. 225-100 et suivants du code de commerce);

Rapport financier annuel	Document de référence :
1. Attestation de la personne responsable	§ 1.2
2. Comptes annuels sociaux - normes françaises	§ 20.3
3. Comptes annuels sociaux - normes IFRS	§ 20.1
4. Rapport de gestion	Voir index ci-dessous
5. Rapport du président sur le contrôle interne	Annexe I
6. Document d'information annuel	§ 5.1.6
7. Communiqué relatif aux honoraires des commissaires aux comptes	§ 2.3
8. Rapport des commissaires aux comptes sur les comptes annuels aux normes françaises et normes IFRS	§ 20.2 et 20.4
9. Rapport des commissaires aux comptes sur le rapport du président	Annexe II

Rapport de gestion annuel	Document de référence :
1. Situation de la Société et activité au cours de l'exercice écoulé	§ 6 et § 20
2. Examen des comptes et résultats – Affectation des résultats – Rappel des dividendes distribués – Dépenses non déductibles fiscalement	§ 9 et § 20
3. Information sur les délais de paiement des fournisseurs	§ 3
4. Progrès réalisés ou difficultés rencontrées	§ 6
5. Principaux risques et incertitudes auxquels la Société est confrontée / Utilisation des instruments financiers par la Société	§ 4
6. Activité en matière de recherche et développement	§ 6
7. Evolution prévisible et perspectives d'avenir	§ 6
8. Evénements importants survenus depuis la clôture de l'exercice social	§ 20.8
9. Participation des salariés au capital	§ 17
10. Direction générale de la Société	§ 16
11. Informations concernant les mandataires sociaux	§ 15.1
12. Prises de participations significatives dans des sociétés ayant leur siège en France, ou prises de contrôle de telles sociétés ; cessions de telles participations	§ 7
13. Activités des filiales et des sociétés contrôlées	§ 7
14. Renseignements relatifs à la répartition du capital et à l'autocontrôle – Programme de rachat d'actions	§ 18.1 - 18.2 et 21.1.4
15. Modifications intervenues au cours de l'exercice dans la composition du capital	§ 21.1.8
16. Evolution du titre – Risque de variation de cours	§ 21.1.8
17. Etat récapitulatif des opérations des dirigeants et des personnes mentionnées à l'article L. 621-18-2 du code monétaire et financier sur les titres de la Société réalisées au cours de l'exercice écoulé	§ 15.4 p 134
18. Informations requises par l'article L. 225-100-3 du code de commerce	§ 16.6
19. Informations sociales et environnementales	§ 8.3 – 8.4 et 17.7
20. Tableau des résultats des cinq derniers exercices	§ 20.5
21. Délégations en matière d'augmentation de capital	§ 21.1.6

Note

Dans le présent document de référence, les termes « ADOCIA » ou la « Société » désignent la société ADOCIA, société anonyme dont le siège social est situé 115, avenue Lacassagne, 69003 Lyon, France, immatriculée au registre du commerce et des sociétés de Lyon sous le numéro 487 647 737.

Le présent document de référence présente ou incorpore par référence les comptes annuels audités de la Société pour les exercices clos aux 31 décembre 2011, 2012 et 2013.

En application de l'article 28 du règlement (CE) n°809/2004 du 29 avril 2004, les informations suivantes sont incluses par référence dans le présent document de référence :

- figurent dans le document de référence enregistré par l'autorité des marchés financiers le 25 avril 2013 sous le n°R13-017 : les informations relevant du rapport de gestion du conseil d'administration (répertoriées en page 5), les comptes sociaux établis en norme IFRS (pp.173 à 201), les comptes sociaux établis en normes françaises (pp. 205 à 219), le rapport des commissaires aux comptes sur les comptes sociaux établis en normes IFRS et les comptes sociaux établis en normes françaises relatifs à l'exercice clos le 31 décembre 2012 (pp. 202 à 204 et 220 à 222),
- figurent dans le rapport financier annuel 2011, le rapport de gestion (pp.62 à 103), le rapport des commissaires aux comptes en pages 127-129 (comptes consolidés) et 122-124 (comptes annuels), les comptes annuels consolidés IFRS (pp.26 à 61), les comptes annuels sociaux en normes françaises (pp.5 à 25).

Les informations incluses dans ce document de référence autres que celles-ci-dessus ont été, le cas échéant, remplacées et/ou mises à jour par des informations incluses dans le présent document de référence.

Les comptes établis selon les normes IFRS pour l'exercice clos au 31 décembre 2013 figurent aux pages 173 à 201 du présent document de référence. Le rapport des commissaires aux comptes relatif aux comptes sociaux établis selon les normes IFRS pour l'exercice clos au 31 décembre 2013 est présenté en pages 202 à 204 du présent document de référence.

Les comptes sociaux établis en normes françaises pour l'exercice clos au 31 décembre 2013 figurent en pages 205 à 219 du présent document de référence. Le rapport des commissaires aux comptes relatif aux comptes sociaux établis en normes françaises pour l'exercice clos au 31 décembre 2013 est présenté en pages 220 à 222.

Un glossaire définissant certains termes techniques auxquels il est fait référence dans le présent document de référence ainsi qu'un index des abréviations utilisées figurent au chapitre 26. Les mots signalés lors de leur apparition par un signe « * » figurent dans ce glossaire.

Avertissement

Informations sur le marché et la concurrence

Le présent document de référence contient, notamment au chapitre 6 « *Aperçu des activités* », des informations relatives aux marchés de la Société et à sa position concurrentielle. Ces informations proviennent notamment d'études réalisées par des sources extérieures. Les informations publiquement disponibles, que la Société considère comme fiables, n'ont pas été vérifiées par un expert indépendant, et la Société ne peut garantir qu'un tiers utilisant des méthodes différentes pour réunir, analyser ou calculer des données sur ces marchés obtiendrait les mêmes résultats.

Informations prospectives

Le présent document de référence contient des indications sur les perspectives et axes de développement de la Société. Ces indications sont parfois identifiées par l'utilisation du futur, du conditionnel ou de termes à caractère prospectif tels que « considérer », « envisager », « penser », « avoir pour objectif », « s'attendre à », « entendre », « devoir », « ambitionner », « estimer », « croire », « souhaiter », « pouvoir » ou, le cas échéant, la forme négative de ces mêmes termes, ou toute autre variante ou terminologie similaire. Ces informations ne sont pas des données historiques et ne doivent pas être interprétées comme des garanties que les faits et données énoncés se produiront. Ces informations sont fondées sur des données, hypothèses et estimations considérées comme raisonnables par la Société. Elles sont susceptibles d'évoluer ou d'être modifiées en raison des incertitudes liées notamment à l'environnement économique, financier, concurrentiel et réglementaire. Ces informations sont mentionnées dans différents paragraphes du présent document de référence et contiennent des données relatives aux intentions, estimations et objectifs de la Société concernant, notamment, le marché dans lequel elle évolue, sa stratégie, sa croissance, ses résultats, sa situation financière, sa trésorerie et ses prévisions. Les informations prospectives mentionnées dans le présent document de référence sont données uniquement à la date d'enregistrement du présent document de référence. La Société opère dans un environnement concurrentiel et en constante évolution. Elle ne peut donc anticiper tous les risques, incertitudes ou autres facteurs susceptibles d'affecter son activité, leur impact potentiel sur son activité ou encore dans quelle mesure la matérialisation d'un risque ou d'une combinaison de risques pourrait avoir des résultats significativement différents de ceux mentionnés dans toute information prospective, étant rappelé qu'aucune de ces informations prospectives ne constitue une garantie de résultats réels.

Facteurs de risques

Les investisseurs sont invités à lire attentivement les facteurs de risques décrits au chapitre 4 « *Facteurs de risques* » du présent document de référence avant de prendre toute décision d'investissement. La réalisation de tout ou partie de ces risques est susceptible d'avoir un effet défavorable significatif sur les activités, la situation financière, les résultats ou les perspectives de la Société. En outre, d'autres risques, non encore identifiés ou considérés comme non significatifs par la Société, à la date d'enregistrement du présent document de référence, pourraient également avoir un effet défavorable significatif.

1 PERSONNES RESPONSABLES

1.1 Responsable du document de référence

Monsieur Gérard Soula, président directeur général.

1.2 Attestation de la personne responsable

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

J'atteste, à ma connaissance, que les comptes sont établis conformément aux normes comptables applicables et donnent une image fidèle du patrimoine, de la situation financière et du résultat de la Société et que les informations relevant du rapport de gestion répertoriées en page 5 présentent un tableau fidèle de l'évolution des affaires, des résultats et de la situation financière de la Société ainsi qu'une description des principaux risques et incertitudes auxquels elles sont confrontées.

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

Les informations financières historiques présentées dans le présent document de référence ont fait l'objet de rapports des contrôleurs légaux. Les comptes annuels de l'exercice clos le 31 décembre 2013 présentés dans le présent document de référence ont fait l'objet de rapports des contrôleurs légaux ne contenant pas d'observations et figurant respectivement aux pages 203 à 204 (comptes sociaux établis en normes IFRS) et 220 à 222 (comptes sociaux établis en normes françaises).

Les informations financières relatives à l'exercice clos le 31 décembre 2012, incorporées par référence dans ce document, ont fait l'objet de rapports des contrôleurs légaux, figurant aux pages 180 à 182 (comptes sociaux établis en normes IFRS) et 204 à 206 (comptes sociaux établis en normes françaises) du document de référence 2012 n°R13-017 déposé auprès de l'AMF le 25 avril 2013.

Les informations financières relatives à l'exercice clos le 31 décembre 2011, incorporées par référence dans ce document ont fait l'objet de rapports des contrôleurs légaux figurant en pages 128-129 (comptes consolidés) et 123-124 (comptes annuels) du rapport financier annuel 2011 présent sur le site internet www.adocia.com. »

Fait à Lyon, le 24 avril 2014

Gérard Soula
Président directeur général

1.3 Responsable de l'information financière

Madame Valérie Danaguezian
Directeur financier
Adresse : 115 avenue Lacassagne, 69003 Lyon
Téléphone : +33 (0) 4 72 61 06 10
Télécopie : + 33 (0) 4 72 36 39 67
Courriel : contactinvestisseurs@adocia.com

2 CONTROLEURS LEGAUX DES COMPTES

2.1 Commissaires aux comptes titulaires

ODICEO

représenté par Sylvain Boccon-Gibod, associé
115, boulevard Stalingrad, 69100 Villeurbanne,
membre de la Compagnie régionale des commissaires aux comptes de Lyon,

nommé par décision de l'associé unique en date du 31 juillet 2006 jusqu'à l'assemblée générale statuant sur les comptes de l'exercice clos le 31 décembre 2011. Ce mandat a été renouvelé par l'assemblée générale du 15 juin 2012 pour une durée de six exercices, venant à expiration à l'issue de l'assemblée générale ordinaire appelée à statuer sur les comptes de l'exercice clos le 31 décembre 2017.

Ernst & Young et Autres

représenté par M. Sylvain Lauria, associé,
41, rue Ybry, 92 200 Neuilly-sur-Seine,
membre de la Compagnie régionale des commissaires aux comptes de Versailles,

nommé lors de l'assemblée générale mixte du 24 octobre 2011 pour une durée de six exercices, venant à expiration à l'issue de l'assemblée générale ordinaire appelée à statuer sur les comptes de l'exercice clos le 31 décembre 2016.

2.2 Commissaires aux comptes suppléants

Monsieur Pierre Grafmeyer

115, boulevard Stalingrad, 69100 Villeurbanne,
membre de la Compagnie régionale des commissaires aux comptes de Lyon,

nommé par décision de l'associé unique en date du 31 juillet 2006 jusqu'à l'assemblée générale statuant sur les comptes de l'exercice clos le 31 décembre 2011. Ce mandat a été renouvelé par l'assemblée générale du 15 juin 2012 pour une durée de six exercices, venant à expiration à l'issue de l'assemblée générale ordinaire appelée à statuer sur les comptes de l'exercice clos le 31 décembre 2017.

AUDITEX

Tour Ernst & Young, Faubourg de l'Arche, 92037 La Défense Cedex,
Membre de la Compagnie régionale des commissaires aux comptes de Versailles,

nommé lors de l'assemblée générale mixte du 24 octobre 2011 pour une durée de six exercices, venant à expiration à l'issue de l'assemblée générale ordinaire appelée à statuer sur les comptes de l'exercice clos le 31 décembre 2016.

Durant la période couverte par les informations financières historiques, il n'y a pas eu de démission ni de mise à l'écart du contrôleur légal.

2.3 Attestation des honoraires versés aux contrôleurs légaux

Le tableau ci-dessous présente les honoraires des commissaires aux comptes pris en charge par la Société sur les deux dernières années :

(en milliers d'euros)	Ernst & Young		Odicéo	
	2013	2012	2013	2012
Audit				
comptes, certification, examen des comptes individuels et comptes consolidés	30	23	30	23
* autres prestations et diligences directement liées à la mission du commissaire aux comptes				
Sous total	30	23	30	23
Autres prestations				
* fiscale				
* autres				
Sous total				
TOTAL	30	23	30	23

Les montants reportés ci-dessus sont hors taxes.

3 INFORMATIONS FINANCIERES SELECTIONNEES

Les informations financières sélectionnées présentées dans le présent chapitre 3 sont extraites des états financiers de la Société établis en normes IFRS pour les exercices clos les 31 décembre 2012 et 2013 figurant au paragraphe 20.1 du présent document de référence.

Ces informations financières doivent être lues en parallèle avec (i) l'examen du résultat et de la situation financière de la Société présenté au chapitre 9 du présent document de référence et (ii) l'examen de la trésorerie et des capitaux de la Société présenté au chapitre 10 du présent document de référence.

Extraits des informations financières pour les exercices clos le 31 décembre 2012 et 2013 (normes IFRS)

Informations financières sélectionnées du compte de résultat :

(normes IFRS en milliers d'euros)	Exercice 2013 (12 mois)	Exercice 2012 (12 mois)
Revenus des licences	5 636	2 104
Contrat de recherche et de collaboration	(47)	1 892
Chiffre d'affaires (a)	5 588	3 995
Crédit d'impôt recherche	3 215	3 061
Financements de projets et autres	19	180
Autres revenus (b)	3 234	3 241
Produits opérationnels (a)+(b)	8 822	7 236
Dépenses de Recherche et développement	(11 475)	(11 784)
Frais généraux	(1 649)	(1 522)
Charges opérationnelles	(13 124)	(13 306)
RESULTAT OPERATIONNEL / (perte)	(4 302)	(6 070)
RESULTAT FINANCIER	9	75
RESULTAT NET / (perte)	(4 293)	(5 995)

() Reconnaissance du versement initial (up-front payment) de 10 millions de dollars (7,6 millions d'euros) reçu d'Eli Lilly pour un montant de 1,905 M€ en 2012 et 5,636 M€ en 2013*

Informations financières sélectionnées du bilan :

(normes IFRS en milliers d'euros)	Exercice 2013 (12 mois)	Exercice 2012 (12 mois)
ACTIF NON COURANT	1 194	1 281
dont matériel de laboratoire	528	555
dont autres immobilisations corporelles	418	384
ACTIF COURANT	23 535	35 345
dont trésorerie et équivalents	19 415	30 462
TOTAL ACTIF	24 729	36 627
CAPITAUX PROPRES	19 130	23 028
PASSIF NON COURANT	2 066	2 244
dont dettes financières à long terme	1 814	2 046
PASSIF COURANT	3 532	11 354
TOTAL PASSIF	24 729	36 627

Informations financières sélectionnées du tableau des flux de trésorerie :

(normes IFRS en milliers d'euros)	Exercice 2013 (12 mois)	Exercice 2012 (12 mois)
Flux net de trésorerie généré par l'activité	(10 796)	919
Flux net de trésorerie lié aux opérations d'investissement	57	(1 774)
Flux net de trésorerie lié aux opérations de financement	(309)	25 413
VARIATION DE LA TRESORERIE NETTE	(11 047)	24 558
Trésorerie et équivalents à l'ouverture	30 462	5 905
Trésorerie et équivalents à la clôture	19 415	30 462

4 FACTEURS DE RISQUES

Les investisseurs sont invités à prendre en considération l'ensemble des informations figurant dans le présent document de référence, y compris les facteurs de risques décrits dans le présent chapitre avant de décider d'acquérir ou de souscrire des actions de la Société. La Société a procédé à une revue des risques qui pourraient avoir un effet défavorable significatif sur la Société, son activité, sa situation financière, ses résultats, ses perspectives ou sur sa capacité à réaliser ses objectifs et considère qu'il n'y a pas d'autres risques significatifs hormis ceux présentés.

L'attention des investisseurs est toutefois attirée sur le fait que d'autres risques, inconnus ou dont la réalisation n'est pas considérée, à la date d'enregistrement du présent document de référence, comme susceptible d'avoir un effet défavorable significatif sur la Société, son activité, sa situation financière, ses résultats, ses perspectives, peuvent ou pourraient exister.

4.1 Risques liés à la mise en œuvre de la stratégie de la Société

La Société pourrait ne pas être en mesure de signer les accords de partenariat sur lesquels repose sa stratégie à moyen terme.

La stratégie à moyen terme de la Société repose sur sa capacité à conclure des accords de partenariat durables avec des grands acteurs de l'industrie pharmaceutique, des biotechnologies ou des dispositifs médicaux, sur le fondement des résultats des études de faisabilité et des études cliniques qu'elle conduit.

La Société n'envisage en effet ni de produire ni de commercialiser ses produits et ne dispose pas des moyens humains et matériels propres au développement, à la fabrication et à la commercialisation de produits thérapeutiques élaborés à partir de sa technologie. La mise de tels produits sur les marchés pharmaceutiques, biotechnologiques ou encore orthopédiques nécessite donc la conclusion d'accords de partenariats avec des industriels disposant des moyens humains, matériels et financiers permettant notamment de poursuivre et de mener à bien les essais cliniques requis par la réglementation.

La stratégie de développement de la Société est ainsi de licencier les produits issus de sa technologie BioChaperone à des partenaires industriels dès la preuve du concept* chez l'homme voire chez l'animal. La Société entend signer à cet effet des accords de partenariat dans le cadre desquels son partenaire prendra en charge le développement, la fabrication et la commercialisation d'un produit incorporant la technologie de la Société et s'engage à reverser des redevances à la Société sur les ventes éventuelles de ce produit.

La Société ne peut toutefois garantir qu'elle réussira à trouver des partenaires industriels pour ses projets, dans la mesure où elle ne maîtrise pas la décision finale de chaque partenaire susceptible de commercialiser sa technologie de mener ou non le développement du produit concerné à son terme.

La Société est donc structurellement dépendante de l'intérêt de ses partenaires pour sa technologie, de même que de leur diligence à poursuivre le développement de produits intégrant cette technologie alors même qu'ils signeraient un contrat de licence avec la Société.

Les actuels et futurs partenaires de la Société pourraient en outre rencontrer des difficultés dans les validations techniques et cliniques de la technologie de la Société. Les retards ou insuccès en découlant retarderaient voire hypothéqueraient la commercialisation des produits concernés.

Ces partenaires pourraient également ne pas mettre en œuvre tous les moyens nécessaires à l'obtention des résultats attendus dans le cadre des accords conclus avec la Société. Des restrictions budgétaires au sein de ces partenaires ou la priorité donnée à d'autres programmes de

développement, notamment, pourraient retarder la validation du potentiel des produits intégrant la technologie de la Société, étape indispensable à la réussite de sa politique commerciale.

Des conflits pourraient par ailleurs survenir entre la Société et certains de ses partenaires industriels. En particulier, la Société ne peut garantir qu'aucun de ses partenaires ne conçoive ou ne cherche à mettre en œuvre une activité à caractère commercial utilisant une technologie concurrente de celle de la Société ou tout ou partie de la technologie de la Société, qui serait *de facto* concurrente de l'activité de la Société (se référer au paragraphe sur les risques liés à la concurrence ci-dessous).

La Société ne peut pas non plus exclure que certains des partenaires avec lesquels elle collabore ou collaborera dans le cadre de contrats de recherche, ou avec lesquels elle a signé ou entend signer dans le futur des contrats de licence, réduisent ou interrompent leurs relations avec elle. Un conflit d'intérêt pourrait naître entre certaines de leurs activités et celles qu'ils consacrent à la Société, privant cette dernière de leur expertise. Cela occasionnerait une perte de savoir-faire et d'expertise pour la Société et pourrait même entraîner la divulgation d'informations confidentielles importantes dans le dispositif de recherche et développement de la Société alors même que les partenaires concernés seraient contractuellement tenus à une obligation de confidentialité envers elle.

Il n'est en effet pas exclu que ces accords n'assurent pas la protection attendue ou soient violés (se référer au paragraphe sur les risques liés à la concurrence ci-dessous).

De tels lenteurs et/ou insuccès et/ou attitudes concurrentielles des partenaires de la Société pourraient affecter significativement son activité, sa situation financière, ses résultats, son développement et ses perspectives.

4.2 Risques liés à l'activité de la Société

4.2.1 La Société est dépendante de ses plateformes technologiques BioChaperone et Driveln

La Société n'entend pas développer ni commercialiser en direct de produits thérapeutiques. Sa stratégie consiste à mettre au point des formulations innovantes pour différentes protéines* thérapeutiques à partir de ses technologies BioChaperone et Driveln, puis d'en licencier l'exploitation à des acteurs majeurs de l'industrie pharmaceutique et des dispositifs médicaux en vue du développement et de la commercialisation de produits thérapeutiques.

L'activité, la situation financière, les résultats, le développement et les perspectives de la Société à moyen et long termes dépendront donc largement de sa capacité à protéger et valoriser ses plateformes technologiques BioChaperone et Driveln.

4.2.2 Les programmes de recherche développés par la Société et/ou ses partenaires en vue du développement de produits intégrant ses technologies pourraient être retardés ou ne pas aboutir

Les travaux de recherche et études cliniques réalisés par la Société elle-même pourraient ne pas suffire à convaincre des acteurs majeurs de l'industrie pharmaceutique et des dispositifs médicaux de signer un contrat de licence de ses technologies afin de poursuivre ces travaux et études jusqu'à la mise sur le marché d'un produit intégrant les technologies de la Société.

En outre, postérieurement à la signature de contrats de licence, les produits intégrant les technologies de la Société dans le domaine de la santé humaine devront encore faire l'objet d'essais cliniques afin d'être approuvés par les autorités réglementaires compétentes préalablement à leur mise sur le marché. Le processus d'approbation est un processus long et coûteux dont l'issue est incertaine, d'autant que l'agrément accordé par les autorités réglementaires d'un pays ne garantit pas l'obtention d'un agrément dans d'autres pays.

La Société ne peut être assurée que les autorisations requises pour procéder aux essais cliniques nécessaires à la mise sur le marché de produits intégrant ses technologies dans les pays visés seront obtenues. De même, la Société ne peut pas présager des délais qui seront nécessaires aux autorités réglementaires pour revoir et approuver les dossiers qui leur sont soumis, notamment en ce qui concerne la procédure en Inde (voir paragraphe 6.1.3).

La réalisation des essais cliniques dépendra en effet de différents facteurs tels que l'indication thérapeutique visée, la taille de la population affectée, la nature des protocoles cliniques, la proximité entre les patients et les sites cliniques, les critères d'éligibilité aux essais, la concurrence pour le recrutement des patients et la conformité aux normes réglementaires.

De même, la Société ne peut garantir que les essais cliniques autorisés seront réalisés dans les délais prévus. De plus, les données issues des essais cliniques pourraient donner lieu à des interprétations divergentes de nature à retarder, limiter et même empêcher l'obtention d'une autorisation réglementaire notamment si les données cliniques s'avéraient insuffisantes.

Enfin, à chaque étape d'avancement d'un produit dans les essais cliniques, il existera un risque important d'échec susceptible d'empêcher la poursuite du développement du candidat médicament tels que la mauvaise tolérance du produit, un bénéfice thérapeutique insuffisant ou des effets secondaires. La Société, ses partenaires concernés ou les autorités réglementaires peuvent décider de suspendre ou mettre fin à des essais cliniques s'ils considèrent que les sujets participant aux essais sont exposés à des risques de santé.

L'incapacité de la Société et/ou de ses partenaires à mener à bien les essais cliniques nécessaires pourrait conduire à un échec ou un retard de développement des programmes de recherche et des technologies de la Société.

L'activité, la situation financière, les résultats, le développement et les perspectives la Société à moyen et long terme pourraient être significativement affectés par la réalisation de l'un ou plusieurs de ces risques.

4.2.3 La Société ne peut garantir que des produits issus de ses technologies seront commercialisés un jour, pas plus que le délai dans lequel cette commercialisation interviendra

A l'exception du domaine de la recherche et du développement, les technologies développées par la Société n'ont pas encore abouti à la commercialisation de produits. Plusieurs années pourraient s'écouler avant la mise à disposition de l'utilisateur final, principalement en raison des délais nécessaires au développement de produits et à l'obtention d'une autorisation de mise sur le marché (AMM*). Cette situation s'explique par le fait que les technologies de la Société sont relativement récentes.

La Société et ses partenaires industriels pourraient par ailleurs échouer à mettre au point de tels produits thérapeutiques pour des applications dans le domaine de la santé.

Les formulations innovantes de protéines thérapeutiques que la Société entend livrer à ses futurs partenaires industriels pour intégration dans leurs propres produits pourraient, en outre, ne pas présenter une efficacité et/ou une innocuité justifiant leur commercialisation.

Le rythme et le succès de la commercialisation des produits intégrant les technologies de la Société par ses partenaires dépendront en tout état de cause de plusieurs facteurs tels que :

- les résultats des essais cliniques en cours et à venir ;
- l'adhésion de la communauté médicale concernée ; et/ou
- l'intensité des efforts commerciaux déployés par les partenaires de la Société.

La Société ne peut garantir que la mise sur le marché des produits intégrant ses technologies interviendra, a fortiori dans les délais estimés, ni que la communauté médicale leur réservera un accueil favorable ou encore que ses partenaires mettront en œuvre les ressources nécessaires au succès de leur commercialisation.

4.2.4 Il existe déjà des produits thérapeutiques pour les pathologies visées par la Société et l'apparition de nouvelles technologies concurrentes ou de nouveaux produits thérapeutiques ne peut être exclue

Les recherches sur les produits intégrant les technologies de la Société se positionnent sur des marchés sur lesquels il existe déjà des produits thérapeutiques dont l'utilisation est parfois très largement répandue. En outre, des produits thérapeutiques ou des technologies concurrentes, qu'ils soient existants, en cours de développement voire même inconnues à ce jour pourraient, dans un avenir plus ou moins proche, prendre des parts de marché significatives et restreindre la capacité de la Société et de ses partenaires à commercialiser des produits intégrant les technologies de la Société avec succès.

Les concurrents de la Société pourraient également mettre au point de nouveaux produits thérapeutiques ou de nouvelles technologies plus efficaces, plus sûres et/ou moins coûteuses que ceux développés par la Société, ce qui pourrait conduire à une baisse de la demande des produits intégrant ses technologies.

L'activité, la situation financière, les résultats, le développement et les perspectives la Société à moyen et long terme pourraient être significativement affectés par la réalisation de l'un ou plusieurs de ces risques.

4.3 Risques liés à l'organisation de la Société

4.3.1 La Société pourrait perdre des collaborateurs clés et ne pas être en mesure d'attirer de nouvelles personnes qualifiées.

Le succès de la Société dépend largement de l'implication et de l'expertise de ses dirigeants et de son personnel scientifique qualifié.

Nonobstant la souscription par la Société d'une assurance dite « homme clé » concernant son président (se référer au paragraphe 4.7 « Assurance et couverture des risques »), son départ ou le départ d'autres fondateurs ou collaborateurs clés de la Société pourrait entraîner :

- des pertes de savoir-faire et la fragilisation de certaines activités, d'autant plus forte en cas de transfert à la concurrence, ou
- des carences en termes de compétences techniques pouvant ralentir l'activité et pouvant altérer, à terme, la capacité de la Société à atteindre ses objectifs.

La Société aura par ailleurs besoin dans le futur de recruter du personnel scientifique qualifié pour le développement de ses activités. Elle est en concurrence avec d'autres sociétés, organismes de recherche et institutions académiques notamment pour recruter et fidéliser les personnels scientifiques, techniques et de gestion hautement qualifiés. Dans la mesure où cette concurrence est très intense, la Société pourrait ne pas être en mesure d'attirer ou de retenir ces personnels clés à des conditions qui soient acceptables d'un point de vue économique.

L'incapacité de la Société à attirer et retenir ces personnes clés pourrait l'empêcher globalement d'atteindre ses objectifs et ainsi avoir un effet défavorable significatif sur son activité, ses résultats, sa situation financière, son développement et ses perspectives.

4.3.2 Risques liés à la gestion de la croissance interne de la Société

Dans le cadre de sa stratégie de développement, la Société va devoir recruter du personnel supplémentaire et développer ses capacités opérationnelles, ce qui pourrait fortement mobiliser ses ressources internes.

A cet effet, la Société devra notamment :

- former, gérer, motiver et retenir un nombre d'employés croissant ;
- anticiper les dépenses liées à cette croissance et les besoins de financement associés ;
- anticiper la demande pour ses produits et les revenus qu'ils sont susceptibles de générer ; et
- augmenter la capacité de ses systèmes informatiques opérationnels, financiers et de gestion existants.

L'incapacité de la Société à gérer la croissance, ou des difficultés inattendues rencontrées pendant son expansion, pourrait avoir un effet défavorable significatif sur son activité, ses résultats, sa situation financière, son développement et ses perspectives.

4.3.3 Risques liés à l'approvisionnement en protéines spécifiques

Les formulations innovantes de protéines thérapeutiques développées par la Société reposent sur l'association de polymères* développés par la Société avec des protéines spécifiques fournies par des tiers. La Société ne peut garantir qu'elle aura toujours accès aux protéines spécifiques nécessaires au développement futur de ses projets ni garantir cet accès à des conditions acceptables.

La Société a pour politique générale de diversifier ses sources d'approvisionnement et d'identifier au moins deux fournisseurs par type d'achats. Cependant, s'agissant des protéines, les différentes sources d'approvisionnement ne sont pas interchangeables en raison des spécificités de chaque protéine. A l'instar des pratiques en cours dans le secteur d'activité de la Société, une source d'approvisionnement unique a été retenue pour chaque protéine. La Société a identifié des solutions alternatives dont la mise en place serait cependant susceptible d'engendrer un retard dans le développement de ses formulations innovantes ainsi que des coûts supplémentaires.

L'incapacité de la Société ou de ses partenaires à se procurer à des conditions économiquement acceptables une ou plusieurs protéines spécifiques, de qualité suffisante, nécessaires au développement de ses projets pourrait avoir un effet défavorable significatif sur son activité, ses résultats, sa situation financière, son développement et ses perspectives.

4.3.4 Risques liés à l'externalisation des essais cliniques

Les essais cliniques indispensables à l'obtention de la preuve de concept en vue du licensing des technologies de la Société sont confiés à des établissements de soins spécialisés, ce qui engendre des risques liés à la sélection de ces établissements. Des difficultés opérationnelles pourraient également survenir, en raison notamment de l'éloignement ou la dispersion géographique des centres d'études cliniques.

4.4 Risques règlementaires et juridiques

La Société n'a été impliquée, au cours de la période de 12 mois précédant la date d'enregistrement du présent document de référence, dans aucune procédure gouvernementale, judiciaire ou d'arbitrage qui ait eu ou soit susceptible d'avoir un effet défavorable significatif non reflété dans ses comptes sur la Société, son activité, sa situation financière, ses résultats ou son développement, pas plus, à la connaissance de la Société, que la Société n'est menacée d'une telle procédure à la date d'enregistrement du présent document de référence (se référer au paragraphe 4.8 « Faits exceptionnels et litiges » du présent document de référence).

4.4.1 Risques liés à un environnement réglementaire de plus en plus contraignant pour l'industrie pharmaceutique

Un des enjeux majeurs pour une société de croissance comme ADOCIA est de réussir à développer, avec l'aide de ses partenaires, des produits intégrant ses technologies dans le contexte d'un environnement réglementaire de plus en plus contraignant.

Les dispositions législatives et réglementaires définies par l'AFSSAPS*, la Commission européenne, l'EMA*, la FDA* et les autorités réglementaires équivalentes dans les autres pays encadrent les travaux de recherche et de développement, les études précliniques, les études cliniques, la réglementation des établissements, ainsi que la fabrication et la commercialisation des médicaments.

Ce renforcement de l'encadrement législatif et réglementaire est commun au monde entier, les exigences variant toutefois d'un pays à l'autre. Les autorités de santé, notamment la FDA et l'EMA, ont imposé des exigences de plus en plus lourdes, notamment en termes de volumes de données demandées, afin de démontrer l'efficacité et la sécurité des produits.

Le processus d'autorisation est dès lors long et coûteux, pouvant prendre plusieurs années, son résultat restant imprévisible.

Ainsi, que ce soit aux Etats-Unis, en Europe ou dans d'autres pays, ce cadre réglementaire contraignant est susceptible d'induire :

- une augmentation des coûts liés au développement, aux essais, à la fabrication et à la commercialisation des produits intégrant les technologies de la Société ;
- une limitation des indications pour lesquelles les produits intégrant les technologies de la Société pourront être commercialisés ;
- un retard significatif dans la délivrance de l'autorisation de mise sur le marché des produits intégrant la technologie de la Société et par voie de conséquence dans la génération de revenus courants pour la Société.

4.4.2 Risques spécifiques liés aux études précliniques et aux essais cliniques qui seront nécessaires à l'obtention des autorisations de mise sur le marché des produits thérapeutiques utilisant les technologies de la Société

L'organisation d'études précliniques sur l'animal et d'essais cliniques sur l'homme est indispensable à l'obtention de l'autorisation de mise sur le marché des produits intégrant les technologies de la Société. Leur réalisation s'échelonne généralement sur plusieurs années et s'avère très coûteuse.

Ces études et essais devant être menés par des centres de recherche pré-clinique et clinique, leur qualité et l'intérêt qu'ils présenteront dépendra largement de la capacité de la Société et de ses partenaires à sélectionner les centres de recherche pré-clinique et clinique et, en ce qui concerne les essais sur l'homme, à recruter le nombre de patients nécessaire dans des délais relativement limités afin d'être en mesure de publier des résultats rapidement, ainsi qu'à choisir, le cas échéant, les bons prestataires chargés de la mise en œuvre du protocole d'étude défini par la Société ou ses partenaires. L'éloignement ou la dispersion géographique des centres d'études cliniques ou précliniques peut également soulever des difficultés opérationnelles et logistiques, susceptible d'entraîner des coûts et des délais supplémentaires.

Dans le cas où la Société ou ses partenaires ne parviendraient pas à recruter les patients prévus, ce qui engendrerait des retards dans les études cliniques et la publication de leurs résultats, il en résulterait un décalage dans l'adhésion tant des sociétés savantes que des professionnels des domaines médicaux concernés, et la commercialisation des produits intégrant les technologies de la

Société s'en trouverait affectée, ce qui serait susceptible d'avoir un effet défavorable significatif sur la Société, son activité, sa situation financière, ses résultats, son développement et ses perspectives.

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

En Europe, aux Etats-Unis et au Japon, ainsi que dans de nombreux autres pays, l'accès au marché des médicaments est contrôlé et la mise sur le marché doit être autorisée par une autorité de régulation.

L'obtention de l'AMM suppose le respect des normes contraignantes imposées par les autorités réglementaires et la communication aux autorités de nombreuses informations concernant le nouveau produit, qu'il s'agisse de sa toxicité, son dosage, sa qualité, son efficacité et son innocuité. Le processus d'obtention est long et coûteux, le résultat de ce processus restant incertain.

Pour obtenir l'AMM d'un produit intégrant les technologies de la Société, le partenaire retenu par la Société pour le produit concerné pourrait être amené à réaliser des essais précliniques sur l'animal et des essais cliniques complets sur l'homme afin de démontrer la sécurité et l'efficacité du produit. Dans le cas où des patients viendraient à être exposés à des risques imprévus et graves, la Société, le partenaire concerné ou les autorités réglementaires pourraient choisir de suspendre ou de mettre fin à ces essais cliniques.

En cas de non obtention par un partenaire de la Société de l'AMM pour un ou plusieurs produits intégrant ses technologies, leur commercialisation serait compromise, ce qui aurait un impact certain sur les résultats et la rentabilité de la Société. Une fois l'AMM obtenue, la Société court toujours le risque de la voir suspendue en cas de non-respect des règles de fabrication ou de découverte d'un effet secondaire indésirable notamment.

4.4.4 Risques liés à une protection incertaine des brevets et autres droits de propriété intellectuelle de la Société

La Société pourrait ne pas être en mesure de maintenir une protection adéquate de ses droits de propriété intellectuelle et, par là-même, perdre son avantage technologique et concurrentiel.

La Société s'appuie, pour protéger ses formulations innovantes de protéines thérapeutiques et ses technologies, sur la protection offerte par des droits de propriété intellectuelle, tels que des brevets, des demandes de brevets, des marques et des demandes de marques, mais également sur ses secrets commerciaux et son savoir-faire, protégés par des accords de confidentialité ou autres contrats. Cependant, ces moyens n'offrent qu'une protection limitée et pourraient ne pas empêcher une utilisation illicite des produits ou des technologies de la Société.

Les brevets et les demandes de brevets que la Société a déposés et qui protègent ses technologies sont récents. Ils ont en effet été déposés après la création de la Société. Ces brevets et demandes de brevets offrent une protection d'une durée variable d'un territoire à un autre : par exemple cette durée est de 20 ans à compter de la date de dépôt des demandes de brevets en France et en Europe. La Société consacre d'importants efforts financiers et humains à la protection de ses technologies et met en œuvre des moyens communément utilisés dans l'industrie (tel que le dépôt de résultats complémentaires permettant d'étendre une ou plusieurs revendications d'un brevet) pour prolonger la protection de ses technologies au-delà de cette période sans pour autant qu'elle puisse en garantir le résultat. A la connaissance de la Société, ses technologies sont largement protégées par les brevets et les demandes de brevets qu'elle a déposés.

La Société dépose par ailleurs régulièrement des marques. Ces marques sont enregistrées ou en cours d'examen et n'ont pas fait, à une exception près qui a rapidement donné lieu à un règlement amiable, l'objet de litige. A l'occasion du dépôt de l'une de ses marques dans un pays où elle n'est

pas couverte, la Société pourrait constater que la marque en question n'est pas disponible dans ce pays. Une nouvelle marque devrait alors être recherchée pour le pays donné. La Société n'utilise pas encore ses marques car elle est encore en phase de développement. Pour autant, celles-ci ne sont pas encore vulnérables, c'est-à-dire susceptibles de déchéance pour non-usage, pas plus que des affidavits ne sont exigibles en l'état pour les maintenir.

La Société pourrait connaître des difficultés dans l'obtention de certaines de ses demandes de brevets ou de marques actuellement en cours d'examen/d'enregistrement.

De plus, la délivrance d'un brevet ou d'une marque n'en garantit pas la validité, ni l'opposabilité. En effet, les concurrents de la Société pourraient à tout moment contester avec succès la validité ou l'opposabilité des brevets, demandes de brevet, marques ou demandes de marques de la Société devant un tribunal ou dans le cadre d'autres procédures, ce qui, selon l'issue desdites contestations, pourrait réduire leur portée, aboutir à leur invalidité ou permettre leur contournement par des concurrents. En conséquence, les droits de la Société sur ses brevets, ses demandes de brevets, ses marques et ses demandes de marques pourraient ne pas conférer la protection attendue contre la concurrence.

Ainsi, la Société ne peut pas garantir de manière certaine que :

- les demandes d'enregistrement de brevets et de marques de la Société qui sont en cours d'examen donneront effectivement lieu à des délivrances de brevets et de marques ; et
- les brevets et les marques délivrés à la Société ne seront pas contestés ou invalidés.

Le caractère exclusif conféré par les droits de propriété intellectuelle à la Société pourrait être contourné par des tiers/concurrents de la Société.

La Société ne peut pas garantir que ses technologies et les formulations innovantes de protéines thérapeutiques développées à partir de ses technologies, qui sont étroitement liées à son savoir-faire et ses secrets commerciaux, sont adéquatement protégés contre les concurrents et ne pourront être usurpés ou contournés par ces derniers. En effet, dans les contrats de collaboration et de recherche conclus par la Société, celle-ci peut être amenée à fournir à ses cocontractants, sous différentes formes, certains éléments de son savoir-faire, protégés ou non par des brevets, et notamment des informations, données ou renseignements concernant les recherches, ses technologies ou ses produits.

La Société cherche à limiter la communication d'éléments clef de son savoir-faire à des tiers aux seules informations strictement nécessaires à la collaboration qu'elle entretient avec ceux-ci et elle s'assure contractuellement que ces tiers s'engagent à ne pas détourner, utiliser ou communiquer ces informations, au moyen notamment de clauses de confidentialités. La Société ne peut cependant garantir que ces tiers respectent ces accords, que la Société sera informée d'une violation de ces clauses, ou encore que la réparation qu'elle pourrait éventuellement obtenir serait suffisante au regard du préjudice subi.

Par ailleurs, ces contrats de collaboration et de recherche exposent la Société au risque de voir ses cocontractants revendiquer le bénéfice de droits de propriété intellectuelle sur des inventions, connaissances ou résultats de la Société. Enfin, ces accords pourraient donner naissance à des droits de propriété intellectuelle détenus en copropriété ou à des concessions d'exclusivité d'exploitation dans des conditions défavorables à la Société.

Ainsi, la Société ne peut pas garantir de manière certaine :

- que son savoir-faire et ses secrets commerciaux ne pourront être usurpés ou contournés ;

- que les concurrents de la Société n'ont pas déjà développé une technologie ou des produits semblables à ceux de la Société ;
- que l'étendue de la protection conférée par les brevets et les marques est suffisante pour protéger la Société face à la concurrence et aux brevets et marques des tiers couvrant des produits ou dispositifs similaires ; et
- qu'aucun cocontractant ne revendiquera le bénéfice de droits de propriété intellectuelle sur des inventions, connaissances ou résultats de la Société.

Il ne peut être exclu que la Société intente ou fasse l'objet d'actions judiciaires.

La Société ne peut garantir qu'il n'existe pas de brevets antérieurs appartenant à des tiers qui pourraient permettre d'engager une action en contrefaçon à l'encontre de la Société.

La Société ne peut pas non plus garantir qu'il n'existe pas de droits de marques antérieurs d'un tiers qui pourraient permettre d'engager une action en contrefaçon à son encontre. Toutefois, ces risques paraissent limités étant donné les procédures d'examen (notamment en Inde, au Japon, en Chine et aux Etats-Unis) et les ouvertures de procédures d'oppositions qui n'ont rien donné à ce jour.

Les noms de domaine de la Société pourraient également faire l'objet, de la part d'un tiers qui aurait des droits de marques antérieurs, d'une procédure UDRP* (*Uniform Dispute Resolution Policy*) ou d'une action en contrefaçon. A ce jour, aucune action de cette nature n'a été entreprise par un tiers, ce qui permet de considérer que les risques sont limités.

La protection par la Société de ses droits de propriété intellectuelle représente un coût significatif lié, notamment, aux frais de dépôt et de maintien en vigueur des brevets et à la gestion de ses autres droits de propriété intellectuelle, coût qui pourrait augmenter, notamment si des actions en justice devaient être introduites par la Société pour faire valoir ses droits. Outre ces coûts, si une action en justice devait s'avérer nécessaire afin de faire respecter les droits de propriété intellectuelle de la Société, de protéger ses secrets commerciaux ou son savoir-faire ou de déterminer la validité et l'étendue de ses droits de propriété intellectuelle, celle-ci pourrait influencer négativement sur le résultat et la situation financière de la Société et ne pas apporter la protection recherchée.

De même, surveiller l'utilisation non autorisée des produits et des technologies est difficile, et la Société ne peut être certaine qu'elle pourra éviter les détournements ou les utilisations non autorisées de ses produits et de ses technologies, notamment dans des pays étrangers où ses droits seraient moins bien protégés.

Ainsi, la Société ne peut pas garantir de manière certaine que ses produits ne contrefont pas des brevets ou des marques appartenant à des tiers ou que la Société n'intentera pas de contentieux judiciaire afin de faire valoir le monopole conféré par ses marques, ses brevets ou ses noms de domaine en justice.

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

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

Si la Société veille à assurer la confidentialité de ses informations et son savoir-faire, notamment au moyen de clauses insérées dans les contrats la liant à des tiers, elle ne peut garantir pour autant l'absence de violation de cette obligation de confidentialité par ses cocontractants.

De même, si la Société protège ses droits de propriété intellectuelle, intimement liés à son-savoir-faire, notamment au moyen de dépôts de brevets, elle ne peut garantir que ses droits et son savoir-faire ne feront pas l'objet d'une violation, d'une usurpation ou d'un contournement par des tiers.

4.4.6 Risques liés à des conflits potentiels avec les licenciés pouvant affecter les relations de la Société avec ses licenciés actuels ou potentiels

La stratégie de développement de la Société est de licencier les formulations innovantes de protéines thérapeutiques développées à partir de ses technologies à des sociétés pharmaceutiques, biotechnologiques et orthopédiques. La conclusion de contrats de licence et leur devenir sont donc fondamentaux pour la Société.

Or, des conflits peuvent apparaître avec les licenciés durant l'exécution des contrats les liant à la Société, qui sont susceptibles d'affecter leur poursuite et par conséquent la fabrication et la commercialisation des produits intégrant les technologies de la Société. Il pourrait s'agir de conflits concernant les conditions de conclusion des contrats ou la bonne exécution, par l'une ou l'autre des parties, de ses obligations au titre de ces contrats.

4.4.7 Risques liés à la mise en jeu de la responsabilité du fait des produits

La responsabilité de la Société pourrait être engagée envers des patients ou volontaires sains participant ou ayant participé aux essais cliniques conduits sous sa direction dans l'hypothèse où ils souffriraient d'effets secondaires liés à ces essais alors même que les prescriptions prévues aux protocoles auraient été respectées.

La responsabilité de la Société pourrait également être exposée lors de l'exploitation commerciale de produits intégrant ses technologies. La Société pourrait faire l'objet de plaintes pénales ou de poursuites judiciaires déposées ou engagées par des utilisateurs (patients, praticiens, chercheurs et autres professionnels dans le domaine de la santé ou de la recherche), les autorités réglementaires, des distributeurs et tout autre tiers utilisant ou commercialisant des produits intégrant ses technologies.

A ce jour, la Société n'a jamais fait l'objet de telles mises en jeu de sa responsabilité. Elle a par ailleurs souscrit des polices d'assurance spécifiques pour couvrir le risque financier qui en résulterait (se référer au paragraphe 4.7 « Assurance et couverture des risques »).

4.4.8 Risques liés à la détermination du prix et à l'évolution des politiques de remboursement des médicaments

A l'issue de l'étape d'autorisation réglementaire et une fois l'autorisation de mise sur le marché délivrée, débute le processus de fixation du prix de vente des médicaments et de leur taux de remboursement. Sur beaucoup de marchés, parmi lesquels la France, ce processus dépend de décisions prises par des commissions et organismes publics, sur la base des dossiers pharmaco-économiques constitués par les demandeurs. Dans ce cadre, il pourrait être demandé aux partenaires de la Société de réaliser des études supplémentaires sur leurs produits intégrant les technologies de la Société. Ces études engendreraient alors des coûts supplémentaires pour les partenaires concernés, des retards de commercialisation et auraient de ce fait un impact sur la situation financière de la Société.

Le prix, tel que fixé par les commissions et organismes publics, le sera en fonction d'un tarif jugé acceptable par la collectivité, dans un contexte marqué par une politique visant à contenir les coûts de santé. De ce prix fixé dépendra la capacité des partenaires de la Société et, indirectement, de cette dernière, à dégager des profits sur la vente des produits correspondants. De même, si un produit de la Société n'obtenait pas un taux de remboursement approprié, sa rentabilité s'en trouverait diminuée.

Le niveau de rémunération de la Société est par ailleurs susceptible d'évoluer au cours de la durée de commercialisation par ses partenaires des produits intégrant ses technologies, en fonction notamment du niveau de remboursement de ces produits lui-même susceptible de varier sensiblement dans le temps.

4.4.9 Risques relatifs à l'hygiène, à la sécurité liés à l'utilisation de substances dangereuses, aux installations techniques et à l'environnement

Les activités de recherche et de développement en matière de biologie exigent l'utilisation de certains matériels biologiques ou de produits chimiques dangereux. Bien que la Société dispose d'une politique adaptée à ce type de risques traditionnellement identifiés dans les laboratoires de recherche en biologie, elle ne peut exclure tout risque d'accident au sein de ses laboratoires entraînant une contamination ou des blessures au sein de ses équipes de recherche. En cas d'accident, la Société pourrait être tenue pour responsable et se voir contrainte de verser d'importants dommages-intérêts aux personnels concernés.

De même, la réglementation actuellement en vigueur pourrait faire l'objet de profondes modifications entraînant d'importants frais de mise en conformité à la charge de la Société.

L'activité, la situation financière, les résultats, le développement et les perspectives de la Société à moyen et long terme pourraient être significativement affectés par la réalisation de l'un ou plusieurs de ces risques.

4.5 Risques financiers

4.5.1 Historique des pertes opérationnelles – Risques liés aux pertes prévisionnelles

Depuis sa création en 2005, la Société a enregistré chaque année des pertes opérationnelles. Au 31 décembre 2013, ses pertes nettes cumulées (report à nouveau inclus) s'élevaient à 30,3 millions d'euros dont une perte nette de 4,3 millions d'euros au titre de l'exercice clos le 31 décembre 2013. Ces pertes résultent principalement des frais de recherche et développement internes et externes, notamment liés à la réalisation de nombreux essais in-vivo et cliniques.

La Société pourrait connaître de nouvelles pertes opérationnelles, plus importantes que par le passé, au cours des prochaines années, au fur et à mesure que ses activités de recherche et développement se poursuivront, en particulier du fait :

- de l'augmentation des coûts de recherche et développement liés au développement de ses projets à mesure de leur avancement (lié, notamment, à la nécessité de conduire des essais cliniques, sans que soit garanti le stade à partir desquels ces coûts pourront le cas échéant être pris en charge par les partenaires avec lesquels la Société entend signer des contrats de licences) ;
- de l'accroissement des exigences réglementaires encadrant la fabrication de ses produits ;
- de l'accroissement de son portefeuille de projets ; et
- du développement de ses activités de recherches et développement et, peut-être, de l'acquisition de nouvelles technologies, produits ou licences.

L'augmentation de ces dépenses pourrait avoir un effet défavorable significatif sur la Société, son activité, sa situation financière, ses résultats, son développement et ses perspectives.

4.5.2 Ressources incertaines en capitaux et financements complémentaires incertains

La Société continuera dans le futur d'avoir des besoins de financement importants pour le développement de ses technologies. Il se pourrait que la Société se trouve dans l'incapacité d'autofinancer sa croissance ce qui la conduirait à rechercher d'autres sources de financement,

moyennant le renforcement de ses fonds propres par voie d'augmentation de capital et/ou la souscription d'emprunts bancaires.

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

- des coûts plus élevés et des progrès plus lents que ceux escomptés pour ses programmes de recherche et de développement et d'études cliniques ;
- des coûts de préparation, de dépôt, de défense et de maintenance de ses brevets et autres droits de propriété intellectuelle ;
- de l'ampleur des travaux de recherche préalables et des délais nécessaires à la signature d'accords de licences avec des partenaires industriels ;
- des coûts nécessaires pour répondre aux développements technologiques et des marchés ;
- des coûts plus élevés et des délais plus longs que ceux escomptés pour l'obtention des autorisations réglementaires, y compris le temps de préparation des dossiers de demandes auprès des autorités compétentes ; et
- des opportunités nouvelles de développement de nouveaux produits ou d'acquisition de technologies, de produits ou de sociétés.

Il se peut que la Société ne parvienne pas à se procurer des capitaux supplémentaires quand elle en aura besoin, ou que ces capitaux ne soient pas disponibles à des conditions financières acceptables pour la Société. Si les fonds nécessaires n'étaient pas disponibles, la Société pourrait devoir :

- retarder, réduire ou supprimer des programmes de recherches ;
- obtenir des fonds par le biais d'accords de partenariat qui pourraient la contraindre à renoncer à des droits sur certaines de ses technologies ou certains de ses produits ; ou
- accorder des licences sur tout ou partie de ses plateformes technologiques BioChaperone et Driveln à des partenaires ou des tiers ; ou
- conclure de nouveaux accords de collaboration qui pourraient être moins favorables pour elle que ceux qu'elle aurait pu obtenir dans un contexte différent.

De plus, dans la mesure où la Société lèverait des capitaux par émission d'actions nouvelles, la participation de ses actionnaires pourrait être diluée. Le financement par endettement, dans la mesure où il serait disponible, pourrait par ailleurs comprendre des conditions restrictives pour la Société et ses actionnaires.

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

4.5.3 Risque de dilution

Dans le cadre de sa politique de motivation de ses dirigeants, administrateurs et employés, la Société a, depuis sa création, émis ou attribué des bons de souscription d'actions et des bons de souscription de part de créateurs d'entreprises (BSPCE), et, a procédé à l'attribution gratuite d'actions. La dilution issue des instruments financiers existants au 31 décembre 2013 représente une dilution maximum de 1,50% sur la base du capital pleinement dilué.

La Société pourrait procéder à l'avenir à l'émission ou l'attribution de nouveaux instruments financiers donnant accès au capital de la Société.

Toute attribution ou émission complémentaire d'actions ou autres instruments financiers donnant accès au capital entraînerait une dilution, potentiellement significative, pour les actionnaires de la Société.

4.5.4 Risques de non encaissement des sommes promises dans le cadre des programmes de recherche subventionnés

Depuis sa création, la Société a obtenu des subventions du gouvernement français, d'organisations publiques ou privées françaises d'aide à la recherche ou de l'Union Européenne. Elle envisage dans le futur de solliciter de nouvelles subventions ou avances.

Au 31 décembre 2013 et depuis sa création en 2005, la Société a bénéficié des aides suivantes :

au 31 décembre 2013 (en milliers d'euros)	Montant Accordé	Montant Encaissé	Montant Remboursé
Avances Remboursables OSEO	3 470	3 470	1 120
Subventions OSEO - FEDER	605	605	
Avances Remboursables COFACE	91	91	
Total aides	4 166	4 166	1 120

Le montant et la date de paiement des subventions actuelles et à venir dépendent de nombreux facteurs non maîtrisés par la Société, notamment d'éventuelles décisions de non distribution ou de gel des crédits. Le retard, voire l'absence, de ces paiements qui financent une partie de sa croissance pourrait significativement affecter l'activité, la situation financière, les résultats, le développement et les perspectives de la Société.

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

Pour financer ses activités, la Société a également opté pour le Crédit d'Impôt Recherche (« CIR »), qui consiste pour l'Etat à offrir un crédit d'impôt aux entreprises investissant significativement en recherche et développement. Les dépenses de recherche éligibles au CIR incluent, notamment, les salaires et traitements, les amortissements du matériel de recherche, les prestations de services sous-traitées à des organismes de recherche agréés (publics ou privés) et les frais de propriété intellectuelle.

La Société a bénéficié du crédit d'impôt recherche chaque année depuis sa création, qui lui a été systématiquement remboursé après le dépôt de la demande correspondante.

Ainsi, en 2013 la Société a reçu le remboursement du CIR déclaré au titre de l'année 2012 pour un montant de 3,1 millions d'euros et a comptabilisé un CIR d'un montant de 3,2 millions d'euros au titre des dépenses générées en 2013. Concernant 2013 et les années à venir, il ne peut être exclu que les services fiscaux remettent en cause les modes de calcul des dépenses de recherche et développement retenus par la Société ou que le CIR soit remis en cause par un changement de réglementation ou par une contestation des services fiscaux alors même que la Société estime se conformer aux exigences de documentation et d'éligibilité des dépenses. Si une telle situation devait se produire, cela pourrait avoir un effet défavorable sur les résultats, la situation financière et les perspectives de la Société.

4.5.6 Risques liés à la perte ou aux modifications du statut de Jeune Entreprise Innovante

La Société a bénéficié pour la dernière fois en 2012 du statut de Jeune Entreprise Innovante réservé aux PME engageant des dépenses de recherche-développement représentant au moins 15 % de leurs charges et qui remplissent certaines conditions, notamment d'effectif et de chiffre d'affaires.

Ce statut lui a conféré en 2012 un allègement des charges sociales patronales sur les salaires versés aux salariés participant à la recherche. Compte tenu des différents plafonnements en vigueur, cet allègement représentait en 2012 un montant d'environ 180 milliers d'euros. Le bénéfice de ces avantages étant réservé aux sociétés ayant été créées il y a moins de huit ans, la Société a cessé d'en bénéficier au 1^{er} janvier 2013.

4.6 Risques de marché

4.6.1 Risque de change

La stratégie de la Société est de favoriser l'euro comme devise dans le cadre de la signature de ses contrats. De même, la trésorerie de la Société est investie dans des produits de placement en euros exclusivement. Au 31 décembre 2013, la trésorerie de la Société était libellée en euros, excepté une partie libellée en dollars US à fin décembre 2013, représentant un montant total de 461.352 dollars US.

La Société est peu exposée à la variation du taux de change euro/dollar US.

Toutefois, si la Société devait signer des accords de licence et de collaboration avec des groupes pharmaceutiques américains, elle pourrait être amenée, à l'avenir, à réaliser des opérations de couverture de change euro/dollar US et à conclure des opérations de vente à terme.

La Société ne peut exclure qu'une augmentation importante de son activité résulte dans une plus grande exposition au risque de change. La Société envisagera alors de recourir à nouveau à une politique adaptée de couverture de ces risques.

4.6.2 Risque de taux d'intérêt

A ce jour, la Société n'a contracté aucun emprunt, en dehors d'avances remboursables ne portant pas intérêts. La Société n'est donc pas exposée au risque de taux en ce qui concerne son passif.

En revanche, la Société est exposée aux variations de taux d'intérêts dans le cadre de la gestion de sa trésorerie et équivalents de trésorerie. Ce poste est composé de dépôts à terme, de comptes rémunérés à taux fixe et de placements en SICAV monétaires. La politique de placement de la Société repose exclusivement sur des produits liquides et sans risque en capital.

La Société cherche à réduire le risque de crédit lié à sa trésorerie et équivalents en veillant à la qualité des institutions financières à qui elle confie ses placements.

La Société n'a aucune garantie de bénéficier des mêmes taux lors du renouvellement de ses comptes à terme à leur échéance.

4.6.3 Risque de liquidité

Historiquement, la Société a financé sa croissance principalement par voie de renforcement de ses fonds propres, sous la forme d'augmentations de capital. Elle n'a jamais eu recours à des emprunts bancaires. En conséquence, la Société n'est pas exposée à des risques de liquidité résultant de la mise en œuvre de clauses de remboursement anticipé d'emprunts bancaires.

La trésorerie et les équivalents de trésorerie de la Société s'élevaient à 30,5 millions d'euros au 31 décembre 2012 et 19,4 millions d'euros au 31 décembre 2013.

La Société a procédé à une revue spécifique de son risque de liquidité et considère être en mesure de faire face à ses échéances à venir sur les 12 prochains mois. En effet, à fin mars 2014, la Société dispose de près de 16 millions d'euros de trésorerie et équivalents de trésorerie. En intégrant les dettes, composées essentiellement des avances remboursables OSEO à hauteur de 2,4 millions d'euros, la trésorerie nette à cette même période se situe à 13,6 millions d'euros. Ce niveau de trésorerie permet à la Société de financer son programme clinique à venir ([voir paragraphe 6.1.3](#) Tableau 1) et le développement de sa nouvelle plateforme technologique *DriveIn*.

La Société considère, en particulier, être en mesure de faire face à ses prochains remboursements au titre des avances remboursables OSEO, étant précisé qu'aucun remboursement n'est prévu au cours de l'exercice 2014 (se référer aux paragraphes 22.1, 22.2 et 22.3 du présent document de référence pour un détail de ces différentes avances remboursables).

Tel que précisé à la note 3.10 en annexe aux comptes sociaux établis selon les normes IFRS de la Société figurant au paragraphe 20.1. du présent document de référence, les dettes financières long terme de la Société ne comprennent que des avances remboursables.

4.6.4 Risques sur actions

Néant.

4.6.5 Le cours des actions de la Société est susceptible d'être affecté par une volatilité importante

Le cours de l'action de la Société est susceptible d'être affecté par une volatilité importante. Outre la réalisation des risques décrits au présent chapitre, le prix de marché des actions de la Société pourrait être affecté de manière significative par de nombreux facteurs ayant un impact sur la Société, ses concurrents, ou les conditions économiques générales et le secteur des biotechnologies. Les facteurs suivants pourraient notamment avoir une influence significative sur le cours de l'action :

- une évolution défavorable des conditions de marché propres au secteur d'activité de la Société ;
- des annonces de la part de la Société, de ses concurrents ou d'autres sociétés ayant des activités similaires et/ou des annonces concernant le marché des biotechnologies, y compris celles portant sur la performance financière et opérationnelle ou les résultats scientifiques de ces sociétés
- des variations des prévisions ou des perspectives de la Société ou de ceux de ses concurrents d'une période à l'autre,
- des évolutions concernant les brevets ou droits de propriété intellectuelle de la Société ou ceux de ses concurrents,
- l'évolution du contexte politique, économique et monétaire, et notamment des évolutions défavorables de l'environnement réglementaire applicable dans les pays ou les marchés propres au secteur d'activité de la Société ou à la Société elle-même ;
- des annonces portant sur des modifications de l'actionnariat de la Société ;
- des annonces portant sur la signature de nouveaux partenariats ou sur la fin d'un partenariat existant,
- des annonces portant sur des modifications de l'équipe dirigeante de la Société ; et
- des annonces portant sur le périmètre des actifs de la Société (acquisitions, cession, etc.).

Par ailleurs, les marchés boursiers connaissent d'importantes fluctuations qui ne sont pas toujours en rapport avec les résultats et les perspectives des sociétés dont les actions y sont négociées. De telles fluctuations de marché ainsi que la conjoncture économique pourraient donc également affecter de manière significative le prix de marché des actions de la Société.

4.7 Assurances et couverture des risques

La Société a mis en place une politique de couverture de ses principaux risques avec des montants de garanties qu'elle estime compatibles avec ses impératifs de consommation de trésorerie.

Le montant des charges payées par la Société au titre de l'ensemble des polices d'assurances susvisées s'est élevé respectivement à 79,4 milliers d'euros et 90,9 milliers d'euros au cours des exercices clos les 31 décembre 2012 et 2013.

Les polices d'assurance sont principalement les suivantes :

- Police dite « Dommages aux biens » qui couvre classiquement les risques d'incendie, explosion, foudres, dommages électriques, risques spéciaux, risques informatiques, perte de produit en chambre froide, biens en cours de transport, de vols, de bris de machine et perte d'exploitation avec un engagement maximum de 8,7 millions d'euros.
- Police d'assurance « Responsabilité Civile Entreprise » qui couvre les risques liés à l'exploitation pour un montant de garantie maximum annuel, tous dommages confondus y compris corporels, de 3,5 millions d'euros par an.
- Police d'assurance « garantie Homme Clé » en cas de décès du président directeur général à la suite d'une maladie ou d'un accident.
- Police d'assurance « Responsabilité des dirigeants et administrateurs sociaux » qui couvre la responsabilité civile des dirigeants de la Société, lorsque leur responsabilité est mise en cause dans l'exercice de leur fonction, avec un plafond annuel garanti de 3 millions d'euros.

La responsabilité de la Société du fait des essais cliniques est couverte par des contrats spécifiques, dont la tarification et les montants garantis dépendent de la réglementation locale applicable au centre d'investigation clinique concerné. Le montant global des primes et des garanties souscrites pour ces essais dépend notamment du nombre d'essais, de leur localisation et du nombre de patients à inclure dans l'essai.

La Société estime que ces polices d'assurance couvrent de manière adaptée les risques assurables inhérents à ses activités et que sa politique d'assurance est cohérente avec les pratiques dans son secteur d'activité. La Société n'envisage pas de difficulté particulière pour conserver, à l'avenir, des niveaux d'assurance adaptés dans la limite des conditions du marché.

La Société ne peut cependant garantir qu'elle sera toujours en mesure de conserver, et le cas échéant d'obtenir, des couvertures d'assurances similaires à un coût acceptable, ce qui pourrait la conduire à accepter des polices d'assurances plus onéreuses et/ou à assumer un niveau de risque plus élevé. Ceci en particulier au fur et à mesure qu'elle développera ses activités.

4.8 Faits exceptionnels et litiges

La Société n'a été impliquée, au cours de la période de 12 mois précédant la date d'enregistrement du présent document de référence, dans aucune procédure administrative, pénale, judiciaire ou d'arbitrage qui soit susceptible d'avoir un effet défavorable significatif non reflété dans ses comptes sur la Société, son activité, sa situation financière, ses résultats ou son développement, pas plus, à la connaissance de la Société, que la Société n'est menacée d'une telle procédure à la date d'enregistrement du présent document de référence.

Aucun fait de nature exceptionnel n'est par ailleurs survenu au cours de la même période entraînant à la connaissance de la Société, à sa charge, un risque supplémentaire ou des coûts supplémentaires non provisionnés.

5 INFORMATIONS CONCERNANT LA SOCIETE

5.1 Histoire et évolution de la Société

5.1.1 Raison sociale et nom commercial de la Société

La Société a pour dénomination sociale : ADOCIA.

5.1.2 Lieu et numéro d'enregistrement de la Société

La Société est immatriculée au registre du commerce et des sociétés de Lyon sous le numéro 487 647 737.

5.1.3 Date de constitution et durée

La Société a été constituée le 16 décembre 2005 sous la forme d'une société à responsabilité limitée, pour une durée de 50 ans à compter de son immatriculation au registre du commerce et des sociétés en date du 22 décembre 2005, soit jusqu'au 22 décembre 2055, sauf prorogation ou dissolution anticipée.

Elle a été transformée en société par actions simplifiée suivant décision de l'associé unique en date du 31 juillet 2006 puis en société anonyme à conseil d'administration par décision de l'assemblée générale en date du 24 octobre 2011.

5.1.4 Siège social de la Société, forme juridique, législation régissant ses activités

La Société est une société anonyme régie par le droit français, et principalement soumise, pour son fonctionnement, aux articles L. 225-1 et suivants du code de commerce.

Le siège social de la Société est situé 115, avenue Lacassagne, 69003 Lyon.

Les coordonnées de la Société sont les suivantes :

Téléphone : +33 (0) 4 72 61 06 10
Télécopie : + 33 (0) 4 72 36 39 67
Courriel : contactinvestisseurs@adocia.com
Site Internet : www.adocia.com

5.1.5 Événements importants dans le développement des activités de la Société

Fin 2005	<ul style="list-style-type: none">• Création de la Société par Gérard, Olivier et Rémi Soula par apport de 1,6M€
2006	<ul style="list-style-type: none">• Recrutement des premiers salariés et emménagement sur l'ancien site de la société MERCK au 115, avenue Lacassagne à Lyon.• Avance remboursable accordée par OSEO pour un montant de 2,25M€ sur le projet Ostéoporose.
2007	<ul style="list-style-type: none">• Levée de fonds de 12M€ réalisée auprès d'AGF Private Equity (dorénavant IdInvest) comme chef de file, Société Générale Asset Management (dorénavant Amundi Private Equity), Viveris Management et Bioam Gestion, ainsi que deux investisseurs privés, Alain Tornier et Jean Deléage, et les fondateurs.
2009	<ul style="list-style-type: none">• Seconde levée de fonds de 14M€ réalisée auprès des investisseurs historiques et complétée par deux nouveaux entrants : Innobio (CDC Entreprises) et SHAM.• Signature du premier contrat de recherche (étude de faisabilité).• Aide accordée par OSEO pour le projet Insuline pour un montant total de 840K€, dont 420K€ sous forme d'avance remboursable et 420K€ sous forme de subvention accordée par le FEDER.
2010	<ul style="list-style-type: none">• Lancement d'une étude clinique de Phase I/II sur des patients atteints d'ulcère du pied diabétique (DFU) en Inde avec le produit BioChaperone PDGF-BB à la suite d'essais précliniques concluants.• Lancement d'une étude clinique de phase I sur des volontaires sains avec l'insuline humaine à action rapide HinsBet à la suite d'essais précliniques concluants.• Signature d'un nouveau contrat de recherche (études de faisabilité).
2011	<ul style="list-style-type: none">• Résultats positifs de l'étude clinique de Phase I sur des volontaires sains avec l'insuline humaine à action rapide HinsBet.• Lancement d'une étude clinique de phase IIa sur des patients diabétiques de type 1 avec l'insuline humaine à action rapide, HinsBet.• Fin de l'étude clinique de Phase I/II sur des patients atteints d'Ulçère du Pied Diabétique (DFU) en Inde avec le produit BioChaperone/PDGF-BB.• Signature d'un accord de licence et de collaboration avec le groupe pharmaceutique américain Eli Lilly and Company portant sur le développement et la commercialisation d'un analogue d'insuline à action rapide Humalog avec la technologie BioChaperone.
2012	<ul style="list-style-type: none">• Introduction en bourse sur le marché réglementé d'Euronext Paris avec un montant levé de 25,4M€ (net des frais liés à l'opération).• Publication des résultats cliniques (étude de Phase I/II sur des patients atteints d'ulcère du pied diabétique et étude de Phase IIa sur des patients diabétiques de type 1 avec l'insuline humaine à action rapide).• Lancement par Eli Lilly d'un essai de Phase I avec BioChaperone Lispro.• Délivrance, par les agences américaines et européennes, du brevet couvrant la formulation Biochaperone PDGF-BB pour le traitement des plaies chroniques.• Dépôt d'une demande d'autorisation, auprès des autorités réglementaires indiennes, pour une étude clinique de Phase III en Inde.
2013	<ul style="list-style-type: none">• Avis scientifique de l'Agence Européenne des médicaments positif pour mener une seule étude européenne de phase III pour le traitement de l'ulcère du pied diabétique

-
- 2013
- Adocia et Lilly mettent un terme à leur collaboration– Adocia regagne ses droits sur le développement d’insuline analogue ultra-rapide.
 - Lancement d’une étude clinique de la combinaison d’insuline lente Glargine et d’une insuline analogue rapide.
 - Acquisition d’une licence exclusive sur une nanotechnologie, DriveIn, qui améliore l’efficacité des agents anticancéreux en ciblant leur action dans les tumeurs.
 - Consolidation du portefeuille de brevets autour de son traitement de l’ulcère du pied diabétique (délivrance au Japon du brevet protégeant la composition BioChaperone® PDGF (Platelet Derived Growth Factor) et délivrance aux Etats unis du brevet sur le polymère BioChaperone® engagé dans la composition PDGF).
 - Lancement d’une étude clinique de phase IIa sur la formulation d’insuline analogue ultra-rapide.
-
- 2014
- Résultats cliniques positifs de l’étude de phase 1-2 de la combinaison de l’insuline lente Glargine et de l’insuline analogue rapide Lispro (BioChaperone® Combo).
 - Résultats cliniques positifs de l’étude de phase 2a pour l’insuline ultra-rapide BioChaperone Lispro.

5.2 Investissements

5.2.1 Principaux investissements réalisés

Les principaux investissements réalisés par la Société au cours des deux derniers exercices correspondent essentiellement à l’acquisition de matériels de laboratoire, informatiques, de bureau ainsi que des parkings (se référer aux notes 3.1, 3.2 et 3.3 de l’annexe aux comptes sociaux établis en normes IFRS pour les exercices clos les 31 décembre 2012 et 2013 présentée au paragraphe 20.1 du présent document de référence).

(normes IFRS en milliers d'euros)	Exercice 2013 (12 mois)	Exercice 2012 (12 mois)
Immobilisations incorporelles	11	16
Immobilisations corporelles	434	722
Immobilisations financières		329
TOTAL	445	1 067

5.2.2 Principaux investissements en cours et futurs

Aucun investissement significatif n’est actuellement en cours et la Société n’a pas prévu, à ce stade, de réaliser d’investissements majeurs pour les années à venir et compte maintenir sa politique d’investissements actuelle. A cet égard, les organes de direction de la Société n’ont pas pris d’engagements fermes à ce stade.

6 APERCU DES ACTIVITES

6.1 Présentation générale d'ADOCIA

ADOCIA est une société française du secteur des biotechnologies, créée en décembre 2005 par Gérard, Olivier et Rémi Soula. Elle est spécialisée dans le développement de médicaments «best-in-class» à partir de molécules thérapeutiques déjà approuvées, en particulier de protéines grâce à sa technologie BioChaperone et d'agents anticancéreux avec la technologie DriveIn.

6.1.1 Un acteur majeur dans le domaine de l'insulinothérapie et de la cicatrisation des plaies chroniques grâce à sa plateforme technologique BioChaperone®

Les protéines approuvées auxquelles s'intéressent Adocia s'adressent à des pathologies de masse. Les innovations de la formulation desdites protéines permettent d'améliorer leur efficacité, de simplifier et d'étendre leur usage thérapeutique et ainsi d'améliorer la qualité de vie du patient. Parmi les grands domaines thérapeutiques, ADOCIA s'est, tout d'abord, concentrée sur deux segments de marché :

1. le traitement du diabète par l'insulino-thérapie
2. la médecine régénérative* et, plus particulièrement, le traitement des plaies chroniques* par un facteur de croissance*, le PDGF-BB (Platelet Derived Growth Factor-BB) ;

Les deux protéines mentionnées, l'insuline et le PDGF-BB sont approuvées aux Etats-Unis et en Europe et ont montré leur grande efficacité dans leur domaine respectif. Néanmoins, leur efficacité et leur usage peuvent être significativement améliorés grâce à de meilleures formulations.

Pour ce faire, ADOCIA a conçu et développé une plateforme technologique à partir d'une nouvelle famille de polymères, baptisés BioChaperone®, qui ont la propriété de s'associer spontanément à ces protéines. Après association, les BioChaperones confèrent de nouvelles propriétés aux protéines :

- une augmentation de leur solubilité ;
- une protection contre la dégradation enzymatique* ;
- une stabilisation des protéines thérapeutiques au stockage ; et
- une stabilisation de l'activité des protéines thérapeutiques en présence de cellules.

Ces propriétés fondamentales vont se traduire par une augmentation de l'efficacité de la protéine thérapeutique au travers, notamment, d'une facilitation de son absorption dans l'organisme, d'une réduction de son délai d'action et d'une augmentation de sa durée d'action. Ces propriétés permettent, naturellement, d'envisager une amélioration significative des traitements médicaux existants par l'amélioration de l'expression des propriétés des protéines thérapeutiques, la modification des posologies (réduction des dosages, du nombre d'applications et de la durée du traitement) et/ou des voies d'administration des traitements, mais elles permettent également d'envisager de nouveaux champs d'applications pour une protéine thérapeutique donnée.

Outre l'augmentation de l'efficacité de ces formulations comparativement à celles actuellement commercialisées, ces nouvelles propriétés vont également améliorer la sécurité et la compliance* aux règles de l'industrie pharmaceutique des protéines associées à BioChaperone. ADOCIA a ainsi, obtenu avec l'utilisation de BioChaperone, des produits qui peuvent être considérés comme « Best-In-Class », c'est-à-dire ayant les meilleurs effets thérapeutiques dans leur classe thérapeutique.

Cette plateforme technologique BioChaperone s'applique également à d'autres classes thérapeutiques de protéines telles que les anticorps monoclonaux ou encore les hormones de croissance.

La Société a décidé d'appliquer les propriétés de sa collection de polymères BioChaperone à des marchés de taille très significative dans les domaines :

- de la cicatrisation des plaies chroniques avec le traitement de l'ulcère du pied diabétique et des développements envisagés pour le traitement des ulcères veineux, des escarres* et des brûlures au travers de l'association BioChaperone et du facteur de croissance PDGF-BB (Platelet Derived Growth Factor – BB) ;
- de l'insulino thérapie avec le traitement des diabètes de type 1 et de type 2 traités par l'insuline au travers de formulations innovantes d'insulines dites de seconde génération (les « Insulines BioChaperone ») :
 - un complexe* BioChaperone-Insuline humaine à action rapide ayant un délai court ou d'action plus rapide que celui d'une insuline humaine et similaire à celui d'une insuline analogue ;
 - un complexe BioChaperone-Insuline analogue à action ultra-rapide ayant un délai d'action plus rapide que celui d'une seule insuline analogue ;
 - un complexe BioChaperone combinant une insuline à action rapide et l'insuline à action lente, Glargine, formant une Combo-Insuline unique conservant la rapidité d'action de la première tout en permettant l'action basale de la seconde.
- des maladies chroniques avec le marché des anticorps monoclonaux aux applications nombreuses en oncologie (traitements des leucémies*, des lymphomes*, des cancers du sein, cancers colorectaux, ...) et dans le traitement des maladies auto-immunes et inflammatoires (polyarthrite rhumatoïde*, Maladie de Crohn*, sclérose en plaque*, ...) au travers du développement d'une seconde génération de formulation d'anticorps monoclonaux (les « mAbs BioChaperone ») permettant :
 - d'améliorer la stabilité physique des anticorps monoclonaux afin d'éviter la formation d'agrégats pouvant conduire à une diminution de l'efficacité et à une augmentation de l'immunogénicité des produits ;
 - d'améliorer la solubilité des anticorps monoclonaux afin de réaliser des formulations à hautes concentrations qui peuvent permettre une injection par voie sous-cutanée au lieu d'une administration par voie intraveineuse lorsque ce mode d'administration est compatible avec la pathologie et l'anticorps monoclonal utilisé.

6.1.2 Un acteur émergent dans le domaine de l'oncologie grâce à sa plateforme technologique DriveIn®

Depuis décembre 2013, Adocia s'est lancée dans le développement d'une nanotechnologie DriveIn® pour le traitement du cancer. Adocia a acquis les droits exclusifs de développement et de commercialisation dans la santé de brevets portant sur cette nanotechnologie développée par le Professeur Sébastien Lecommandoux et son équipe du Laboratoire de Chimie des Polymères Organiques (LCPO, UMR5629 CNRS - Université de Bordeaux I – Institut polytechnique de Bordeaux). Cette technologie s'est révélée particulièrement efficace en préclinique pour véhiculer les principes actifs et les délivrer au sein des tumeurs solides, améliorant ainsi l'index thérapeutique de ces principes actifs. Ces travaux ont fait l'objet de plusieurs publications dans des journaux scientifiques internationaux de référence*.

En raison de leur grande efficacité, les chimiothérapies restent l'un des piliers du traitement en oncologie depuis plusieurs décennies. Ces molécules présentent cependant des effets secondaires

* Upadhyay et al (2009), Biomacromolécules 10 :2802-2808 ; Upadhyay et al (2010), Biomaterials 31: 2882-2892; Upadhyay et al. (2010), Macromol. Biocsi., 10 :503-512; Upadhyay et al (2012) Nanomedicine: Nanotechnology, Biology and Medicine 8 :71-80.

majeurs, liés à leur action délétère sur les tissus sains en même temps que sur les tissus cancéreux. De ce fait, les traitements anti-cancéreux par chimiothérapie ont évolué vers des approches ciblées, soit en utilisant des molécules intrinsèquement ciblées, comme les anticorps monoclonaux, soit en développant des transporteurs pour les molécules de chimiothérapie permettant de cibler le traitement vers la tumeur en préservant les tissus sains. Adocia s'inscrit dans cette deuxième voie en développant *DriveIn*, une nanotechnologie biomimétique innovante pour la délivrance de médicaments en oncologie.

Adocia entend adopter une stratégie duale pour développer cette nanotechnologie. D'une part, Adocia envisage de développer des produits propriétaires à base de doxorubicine et de docétaxel, deux anticancéreux très utilisés qui pourraient grandement bénéficier d'une meilleure pénétration dans les cellules des tumeurs solides. D'autre part, Adocia souhaite proposer à des sociétés pharmaceutiques sa technologie *DriveIn* pour optimiser l'efficacité de leurs molécules propriétaires.

De nombreuses recherches sont actuellement entreprises par les acteurs de ce secteur pour découvrir de nouveaux traitements en oncologie, mais aussi pour améliorer les performances des produits approuvés tout en réduisant leurs effets secondaires. Aujourd'hui, l'un des enjeux majeurs dans cette recherche d'amélioration est d'assurer un meilleur ciblage des tumeurs solides afin de concentrer la molécule anticancéreuse au sein de la tumeur et de limiter ainsi la dégradation des tissus sains.

L'originalité de *DriveIn* est d'utiliser des nanoparticules dont la surface est entièrement composée d'acide hyaluronique, un bio-polymère présent naturellement dans le corps humain, connu pour interagir avec le récepteur cellulaire CD44. Ce récepteur est surexprimé dans un grand nombre de tumeurs solides, ce qui confère à *DriveIn* ses propriétés de ciblage et d'internalisation dans les cellules cancéreuses. Le médicament ainsi transporté serait plus efficacement internalisé par les cellules cancéreuses, alors que les thérapies actuelles sont limitées dans ce domaine.

Avec l'acquisition de cette nouvelle plateforme technologique, la Société prépare ainsi une seconde génération d'innovations, dans le domaine d'expertise qui est le sien : la délivrance de molécules thérapeutiques approuvées.

6.1.3 Modèle économique d'Adocia

La stratégie et le modèle économique de la Société consistent en la mise au point et le développement au travers de ses plateformes technologiques BioChaperone et *DriveIn* de formulations innovantes pour différentes molécules thérapeutiques, d'ores et déjà autorisées, ayant pour but de devenir des « *Best-in-class Products* ».

La Société entend établir la preuve du concept d'efficacité médicale de ses formulations innovantes chez l'homme dans le cadre d'études cliniques de phase I-II, voire même parfois se limiter à des études pré-cliniques avec une preuve du concept chez l'animal. Une fois la preuve du concept établie, ADOCIA entend licencier les produits issus de ses technologies à de grands acteurs de l'industrie pharmaceutique ou des dispositifs médicaux. Afin de valoriser ses technologies pour de nouvelles applications et dans le but de signer par la suite des contrats de licence en cas de succès des premières études conduites, ADOCIA envisage également de signer des accords de développements collaboratifs à l'image de ce qu'elle réalise actuellement pour les anticorps monoclonaux.

ADOCIA n'envisage ni de produire elle-même ni de commercialiser ses produits.

A la date d'enregistrement du présent document de référence, l'avancement des différents projets conduits par ADOCIA peut être résumé dans le schéma ci-dessous :

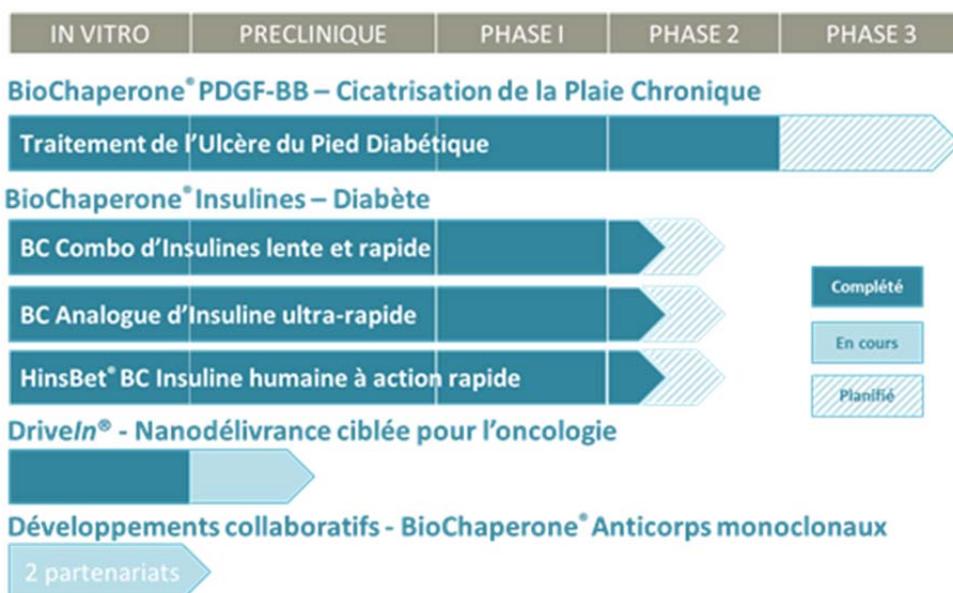


Figure 1 : Pipeline d'ADOCIA au 20/04/2014. Source : ADOCIA

En 2013, dans le domaine du traitement du diabète, Adocia a préparé le lancement de trois études cliniques. La première porte sur une combinaison d'une insuline lente, Glargine, et d'une insuline rapide, l'insuline rapide, Lispro. L'étude a été lancée mi-novembre 2013 et les résultats ont été annoncés par communiqués de presse en date du 27 février 2014 (résultats préliminaires) et en date du 20 mars 2014 (résultats complets). Les deux autres essais sont prévus dans le courant de l'année 2014 et concerne, pour l'un, la formulation d'une insuline analogue ultra-rapide (lancement de l'étude annoncé début janvier 2014, résultats communiqués le 9 avril 2014) et, pour l'autre, l'insuline humaine BioChaperone® à action rapide.

Dans le domaine de la cicatrisation, l'étude clinique de phase III sur le traitement de l'ulcère du pied diabétique avec BioChaperone® PDGF-BB en Inde n'a pas pu être lancée du fait d'une réorganisation des autorités réglementaires indiennes (DCGI) ayant entraîné des retards importants dans la revue des dossiers.

Les études cliniques prévues en 2014 sont résumées dans le tableau ci-dessous.

Indication	Produit	Événement	Date prévue (1)
Traitement de l'ulcère du pied diabétique	BioChaperone® PDGF-BB	Lancement d'une étude de phase III en Inde	2 ^{ème} trimestre 2014 (2)
BioChaperone® Insuline Humaine Rapide	HinsBet®	Projet de lancement d'une seconde étude de phase IIa	3 ^{ème} trimestre 2014
BioChaperone® Insuline Analogue Rapide	BC Lispro	Projet de lancement d'une étude de phase IIa sur diabétiques de type 1 (effet dose)	2 ^{ème} trimestre 2014
BioChaperone® Combo Insulines Rapide et Lente	BioChaperone® Combo	Projet de lancement d'une étude clinique de phase IIa sur patients diabétiques (effet dose)	3 ^{ème} trimestre 2014

Tableau 1 : Synthèse des études cliniques prévues par Adocia pour l'année 2014

- (1) A la date d'enregistrement du présent de document de référence, étant précisé que le lancement des études cliniques est soumis à l'autorisation des autorités réglementaires locales
- (2) Le dossier de demande d'autorisation a été déposé en septembre 2012 et est toujours en cours de revue auprès des autorités réglementaires indiennes

Dans la pratique, les différentes phases exposées ci-dessus se déroulent généralement de la façon suivante :

La phase pré-clinique est menée à l'issue des tests effectués *in vitro* en laboratoire et consiste dans une phase de tests chez l'animal dont l'objectif est d'évaluer l'efficacité et la toxicité du produit avant son éventuelle administration chez l'homme. Malgré les différences métaboliques entre l'animal et l'homme, les études pré-cliniques sont un préalable éthique à toute administration du produit à l'homme. Les diverses recherches animales sont effectuées selon des règles très strictes décrivant avec précision leurs conditions de réalisation et les contrôles y afférents. Les études chez l'animal sont le plus souvent réalisées sur le rat, le lapin ou le chien. Elles déterminent les conditions d'absorption, de diffusion et d'élimination du produit, et son métabolisme dans l'espèce concernée.

La phase I est menée sur un nombre limité de volontaires sains. L'objectif est la recherche sur (i) la tolérance de la molécule sur l'homme, (ii) ses modalités d'administration (intra veineuse, sous-cutanée, voie orale) et (iii) la dose maximale tolérée. Généralement, ce type d'essai se déroule sur une période de six mois à 1 an. Néanmoins, certaines phases I peuvent ne pas être requises pour le développement de certains projets dans la mesure où les résultats des études cliniques de phase I sur volontaires sains, obtenus dans un domaine thérapeutique sur une application spécifique, peuvent permettre de supporter directement l'entrée en étude clinique de phase II pour de nouvelles applications dans le même domaine thérapeutique. Par ailleurs, dans certains cas, comme le traitement des plaies, les produits ne peuvent être testés que sur des patients et, de ce fait, entrent directement en phase II.

La phase II est menée sur des patients. Elle permet de déterminer les effets (efficacité et tolérance) du médicament selon les doses et les modalités établies en phase I. Généralement, ce type d'essai se déroule sur une période de 1 à 2 ans.

La phase III est menée sur un plus grand nombre de patients. Son objectif est de tester l'efficacité et la tolérance du produit et de déterminer la dose optimale (posologie). Généralement, ce type d'essai se déroule sur une période de 2 à 3 ans.

Dans l'hypothèse où les résultats des essais de phase II et III démontreraient un réel avantage en termes de bénéfices par rapport aux risques, le nouveau médicament serait susceptible de recevoir son AMM du ministère de la Santé.

6.1.4 Des avantages concurrentiels forts

ADOCIA développe, à partir de ses plateformes technologiques BioChaperone et DriveIn, de nouveaux médicaments ayant vocation à devenir des « Best-in-Class Products » sur la base de nouvelles formulations de molécules thérapeutiques ayant démontré leur intérêt dans les traitements des indications visées ou proches et bénéficiant déjà dans la majorité des cas, d'autorisations de mise sur le marché au niveau international. Associé au fait que, les polymères BioChaperone n'ont pas d'activité biologique propre et devraient ainsi être enregistrés au niveau des autorités réglementaires comme de nouveaux excipients*, le développement de nouveaux produits pharmaceutiques à partir de ces molécules thérapeutiques devrait être réalisé dans un délai plus court et pour un coût moindre par rapport au développement d'une nouvelle molécule thérapeutique, tout en réduisant le risque d'échec dans la mesure où les molécules thérapeutiques utilisées ont déjà démontré notamment leur sécurité, leur tolérabilité avec une absence d'effets secondaires nocifs pour l'homme.

	Développement d'une nouvelle protéine thérapeutique	Développement d'une nouvelle formulation d'une protéine thérapeutique autorisée
Durée jusqu'à son autorisation de mise sur le marché	10 à 15 ans	5 à 8 ans
Coût de développement	800 à 1.400 millions de dollars*	30 à 50 millions de dollars

* Tufts Center for the Study of Drug Development - 2007

ADOCIA a développé une véritable technologie de rupture avec sa collection de polymères BioChaperone, qui fournissent des applications multiples dans les domaines de la médecine régénérative et du traitement des pathologies chroniques et de l'oncologie. La stratégie de diversification des indications permet en outre de pondérer les risques de développement des produits. Afin de répondre à des besoins de santé publique, ADOCIA vise le développement de nouvelles formulations particulièrement innovantes apportant une meilleure expression des propriétés intrinsèques des molécules thérapeutiques, renforçant l'efficacité de ces dernières ou leur apportant de nouvelles propriétés au travers de la formation du complexe « Polymère BioChaperone / Molécule Thérapeutique ». Les marchés adressés par la Société sont tous des marchés de masse et représentent plusieurs milliards de dollars chacun :

Marché	Taille estimée
Complexe BioChaperone – Facteur de Croissance PDGF-BB	
Traitement de l'ulcère du pied diabétique	2,2 Mds €
Insulines BioChaperone	
BioChaperone-Insuline humaine à action rapide	3,9 Mds €
BioChaperone-Insuline analogue à action ultra-rapide	4,2 Mds €
BioChaperone combinant une insuline à action rapide et une insuline à action lente formant une Combo-Insuline unique	3,5 Mds €
mAbs BioChaperone	
Anticorps monoclonaux	> 13 Mds €
Oncologie	
DriveIn	48 mds €

Tableau 2 : Taille estimée des marchés adressés par les différentes innovations d'ADOCIA (Sources : Adocia, Datamonitor Healthcare, Business Insights).

Au-delà de la prise en compte de réponses innovantes à des besoins de santé publique, la stratégie d'ADOCIA a également été conçue par son management afin de tenir compte du contexte pharmaco-économique mondial. En effet, l'augmentation de la prévalence* et de l'incidence* des pathologies visées par ADOCIA ainsi que l'accroissement et le vieillissement de la population dans un contexte de politique de maîtrise des dépenses de santé publique dans les pays occidentaux et l'accroissement de la demande émanant des pays émergents ne permettront plus de développer des traitements sans prendre en compte leurs coûts. Les tiers responsables financièrement des remboursements contestent de plus en plus vigoureusement les prix des médicaments et des services. Ils examinent non seulement leur sécurité, leur compliance et leur efficacité, mais également leur efficacité en fonction de leur coût. Les pressions politiques, économiques et réglementaires, l'essor des médicaments génériques ainsi que la mondialisation entraînent une mutation profonde de l'industrie pharmaceutique. Dans ce contexte, ADOCIA apporte des réponses crédibles :

- aux problématiques d'innovations pour les grands laboratoires pharmaceutiques qui doivent faire face à la montée en puissance des médicaments génériques et à l'arrivée à échéance de nombreux brevets dans les prochaines années, en proposant de nouvelles formulations de leurs protéines thérapeutiques avec de nouvelles propriétés (délais d'action réduits, action prolongée, modes d'administration changés) pouvant offrir une efficacité accrue ou au moins équivalente aux traitements existants ; et

- aux problématiques de coûts des traitements pour les pays occidentaux et les pays émergents (réduction des dosages, du nombre d'applications et de la durée du traitement, nouveaux modes d'administration).

Cette stratégie de prise en compte des pays émergents est nouvelle pour une société de biotechnologie française, mais opportune, d'une part en raison des marchés considérables et en plein développement que représentent ces derniers, et d'autre part parce que les contraintes réglementaires de développement de produits pharmaceutiques, bien que très exigeants, ne sont pas aussi drastiques qu'aux Etats-Unis et en Europe. Ainsi, ADOCIA conduit des études cliniques en Inde pour son produit le plus avancé dans le traitement de l'ulcère du pied diabétique par le complexe BioChaperone – Facteur de croissance PDGF-BB, avant de conduire également des études cliniques en Europe et aux Etats-Unis.

Le modèle économique d'ADOCIA est fondé sur la signature d'accords de licences pour les applications de BioChaperone dès l'établissement de la « preuve du concept » chez l'homme, voire uniquement chez l'animal. Ce modèle de licence avec un système d'*upfront payments* à la signature, de *milestones* en fonction de l'atteinte d'objectifs et de *royalties* lors de la commercialisation des produits, permettra à la Société de percevoir des revenus au fur et à mesure de l'avancement des projets sans attendre la mise sur le marché des produits. Ce modèle relativement peu capitalistique, ne nécessitera pour la Société d'investir que jusqu'à l'établissement de la preuve de concept, le licencié prenant par la suite à sa charge les coûts de développement et des études cliniques.

ADOCIA a conduit des programmes de développements collaboratifs avec des grands noms de l'industrie pharmaceutique dans le cadre de formulations de deuxième génération pour les anticorps monoclonaux. Ces accords de collaborations démontrent l'intérêt des principaux acteurs de l'industrie pharmaceutique pour la technologie BioChaperone et sont une première étape avant la signature d'accords de licence en cas de résultat positif des premières études conduites.

ADOCIA a signé en décembre 2011 un accord de licence et de collaboration avec le groupe pharmaceutique américain Eli Lilly and Company (ci-après « **Eli Lilly** ») portant sur le développement et la commercialisation d'un analogue d'insuline à action rapide Humalog avec la technologie BioChaperone (« **BioChaperone® Humalog®** »). Cet accord fait suite aux résultats prometteurs des études in vivo conduites par ADOCIA et présentés à Eli Lilly au cours de l'été 2011.

En juillet 2013, Adocia a annoncé qu'il avait été décidé avec Eli Lilly de ne pas poursuivre le programme de recherche commun prévu dans le contrat de licence signé en décembre 2011 qui donnait accès à la technologie BioChaperone® pour la formulation d'analogue d'insuline à action rapide. En conséquence, les deux sociétés ont pris la décision de mettre un terme à leur collaboration.

Adocia a ainsi regagné les droits complets sur le développement d'analogue d'insuline à action ultra-rapide et a l'intention de poursuivre plus activement ce projet, forts des résultats cliniques de phase I qui ont permis d'atteindre les objectifs cliniques qui avaient été définis, confirmant ainsi l'intérêt de la technologie BioChaperone®.

La stratégie d'ADOCIA est de rester concentrée sur l'innovation, partie ayant la plus forte valeur ajoutée. La Société s'est assurée que les formulations qu'elle développe soient aisément industrialisables à grande échelle pour ses partenaires. La signature d'accords de licence permettra à la Société de rester concentrée sur ses avantages compétitifs dans la chimie des polymères et la délivrance de médicaments en s'appuyant sur sa propre expertise et sur celle de ses partenaires qui se chargeront du développement clinique, des questions réglementaires, de la production, du marketing et de la commercialisation des produits. De même, en ce qui concerne le traitement de l'ulcère du pied diabétique ou les Insulines BioChaperone, les études cliniques réalisées sont

externalisées à des sociétés prestataires de services reconnues et certifiées. Près de 80% des effectifs de la Société, soit soixante-cinq personnes, est ainsi constitué de chercheurs aux profils variés (chimistes, physico-chimistes, biologistes, vétérinaires) qui sont entièrement dédiées au développement de produits innovants à partir des technologies BioChaperone et DriveIn. Les résultats des travaux des équipes d'ADOCIA ont ainsi fait l'objet de nombreux brevets visant à protéger solidement les innovations de la Société. La politique de protection de la propriété intellectuelle de la Société couvre les polymères BioChaperone, les complexes « BioChaperone / Molécules thérapeutiques » ainsi que les applications thérapeutiques de ces derniers.

La direction de la Société est constituée d'une équipe ayant une solide expérience dans la gestion de l'innovation technologique et des partenariats avec de grands groupes industriels aussi bien dans le domaine des technologies de *drug delivery* de protéines thérapeutiques que dans le développement de dispositifs médicaux. Monsieur Gérard Soula, fondateur de FLAMEL TECHNOLOGIES en 1990, et ses fils Olivier et Rémi Soula, ont activement contribué au développement de cette société spécialisée dans le *drug delivery* et cotée aux Etats-Unis sur le NASDAQ. Ils ont notamment démontré leur savoir-faire en termes de conduite de projets scientifiques pour le développement de nouvelles formulations de molécules thérapeutiques et la signature de partenariats et de licences avec des intervenants majeurs de l'industrie pharmaceutique tels que GlaxoSmithKline, Novo Nordisk, Merck ou Bristol-Myers Squibb.

La Société fait également appel à des consultants externes, dont, notamment, le docteur Bernard Cabane, Directeur de Recherche à l'ESPCI, le Professeur Jacques Descotes, Professeur au Centre Antipoison – Centre de Pharmacovigilance, le docteur Jean-Charles Kérihuel, médecin cardiologue, et gérant de la société Vertical, le Professeur Lecommandoux, Directeur de Recherche et le Professeur François Thomas, oncologue à l'Institut Jules Bordet et gérant de la société Thomas Conseil.

6.2 Les technologies d'Adocia

6.2.1 BioChaperone, une plateforme technologique unique aux applications multiples

ADOCIA a conçu et développé une plateforme technologique à partir de polymères innovants, baptisés BioChaperone. Ces polymères, qui n'ont pas d'activité biologique propre, ont la propriété de s'associer spontanément avec certaines protéines thérapeutiques. Cette association permet une augmentation de la solubilité et de l'efficacité de la protéine thérapeutique et la protège d'une dégradation enzymatique.

6.2.1.1 La genèse de la technologie BioChaperone

La capacité de l'héparine*, polysaccharide* naturel, à former des complexes moléculaires avec des facteurs de croissance a été mise en évidence il y a une quinzaine d'années. Cette association avec l'héparine a permis d'identifier trois propriétés majeures d'augmentation de l'efficacité du facteur de croissance : (i) l'augmentation de sa solubilité, (ii) la protection du facteur de croissance contre la dégradation enzymatique et (iii) l'extension de son temps d'action.

Les formations de complexes constatées entre l'héparine et les facteurs de croissance sont nombreuses, il en est de même pour d'autres protéines thérapeutiques telles que les hormones. Le tableau ci-dessous détaille les principales protéines se combinant avec l'héparine ou le sulfate d'héparane :

Morphogenèse et réparation tissulaire	
<p>Morphogènes</p> <ul style="list-style-type: none"> Activine Protéine de morphogène osseuse (BMP-2,- 4) Chordine Peptides Frizzled Sonic hedgehog (SHH) Peptides Sprouty Wnt (1-13) <p>Constituants de la matrice extracellulaire</p> <ul style="list-style-type: none"> Fibrine Fibronectine Collagène interstitiel Laminines Pléiotrophine (HB-GAM) Ténascine Thrombospondine Vitronectine <p>Facteurs de remodelage tissulaire</p> <ul style="list-style-type: none"> Activateur tissulaire du plasminogène Inhibiteur d'activateur du plasminogène Protéase nexin 	<p>Coagulation</p> <ul style="list-style-type: none"> Antithrombine III Facteur Xa Leuserpine Inhibiteur de la voie du facteur tissulaire Thrombine <p>Facteurs de croissance</p> <ul style="list-style-type: none"> Facteurs de croissance épidermique (EGF) Amphiréguline Bêtacelluline Heparin-binding GF Neurégulines Facteur de croissance des fibroblastes (FGF 1-15) Facteur de croissance Insuline-like (IGF-II) Facteur de croissance dérivé des plaquettes (PDGF-AA) Facteur de croissance transformant bêta (TGF-β1, 2) Facteur de croissance vasculaire endothéliale (VEGF-165, 189) <p>Protéines de liaison de facteurs de croissance (BP)</p> <ul style="list-style-type: none"> Follistatine Protéines de liaison (IGFBP-3, -5) TGF-β BP <p>Protéinases</p> <ul style="list-style-type: none"> Élastase du neutrophile Cathepsine G

Source : d'après M. Bernfield et al. Ann.Rev. Biochem. 1999, 68, 729.

ADOCIA a ainsi développé une première génération de polymères dans le but de mimer les propriétés d'interaction de l'héparine avec les facteurs de croissance sans les propriétés d'anticoagulation* de l'héparine, tout en ayant la possibilité d'être plus versatile afin d'agir avec un plus grand nombre de protéines.

Ces polymères innovants, baptisés BioChaperone, sont basés sur un squelette de sucre (dextran ou pullulane, par exemple) modifié à la fois par des groupes anioniques* (formation chimique portant une charge électrique négative) et par des acides aminés hydrophobes.

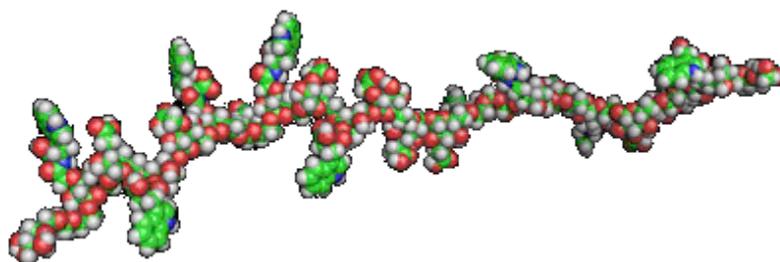
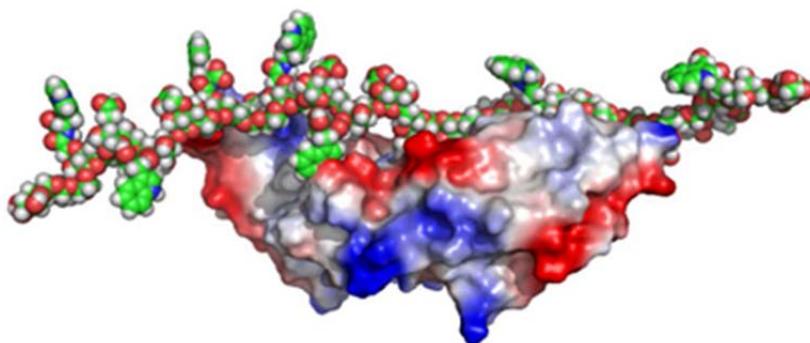


Figure 2 : Représentation tridimensionnelle d'un polymère BioChaperone basé sur un squelette de Dextran .
Source : ADOCIA

Ces polymères BioChaperone agissent comme des agents complexants des protéines et se fixent à leur surface (adsorption). La formation du complexe se fait spontanément et repose sur des interactions hydrophobes, électrostatiques et des liaisons hydrogènes. Ces polymères interagissent avec les protéines de manière réversible et sans dégradation pour ces dernières. Le complexe est formé spontanément lors du mélange des deux constituants par simple agitation en milieu aqueux. La formation du complexe ne nécessite ni chauffage, ni l'emploi de solvant organique et est immédiate.



Source : ADOCIA

Figure 3 : Représentation tridimensionnelle du complexe formé par un facteur de croissance et un polymère BioChaperone basé sur un squelette de Dextran. Source : ADOCIA

Quatre propriétés clés originelles de la technologie BioChaperone, via la formation du complexe avec la protéine, ont pu être démontrées :

- une augmentation de la solubilité de protéines peu solubles à pH physiologique ;
- une stabilisation des protéines au stockage ;
- une protection de la protéine contre la dégradation enzymatique ; et,
- une stabilisation de l'activité de la protéine en présence de cellules.

Ces propriétés conduisent à une augmentation du temps de présence de la protéine dans l'organisme et ainsi à une augmentation de l'activité cellulaire résultante (extension du temps d'action de la protéine thérapeutique et accélération de sa diffusion dans le milieu).

Par ailleurs, les polymères BioChaperone n'ont pas d'activité biologique propre et devraient, par conséquent, être enregistrés au niveau des autorités réglementaires comme de nouveaux excipients.

Ces nouvelles propriétés vont se traduire par une meilleure efficacité de ces nouvelles formulations avec BioChaperone comparées aux formulations actuellement commercialisées de protéines

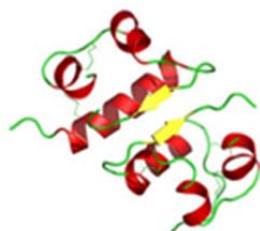
thérapeutiques, aboutissant à des produits considérés comme « Best-In-Class » c'est-à-dire ayant les meilleurs effets thérapeutiques dans leur classe thérapeutique.

En développant la plateforme technologique BioChaperone, ADOCIA a ainsi été guidée par l'idée de concevoir des formulations innovantes et aisément industrialisables de protéines thérapeutiques déjà approuvées ayant un grand intérêt thérapeutique pour traiter des pathologies touchant un grand nombre de patients mais dont les propriétés essentielles présentent des défauts majeurs. Les produits pharmaceutiques développés à partir de la technologie BioChaperone ont alors vocation à être plus efficaces, plus simples d'usage et parfois même offrant de nouvelles utilisations dans le respect des règles de compliance de l'industrie pharmaceutique à des prix compétitifs par rapport aux traitements existants.

6.2.1.2 *BioChaperone, une collection unique de polymères sur-mesure pour un grand nombre de protéines thérapeutiques*

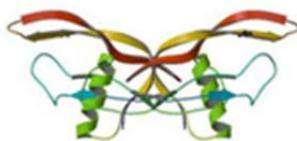
A ce jour, les équipes de chercheurs d'ADOCIA ont développé plus de deux cent cinquante polymères BioChaperone et constitué ainsi une véritable collection destinée à s'enrichir dans le temps. Les principaux éléments de variation de ces polymères sont leur taille, la nature et le nombre des greffons anioniques et hydrophobes.

Cette collection de polymères, fondée sur une plateforme technologique unique et développée initialement sur les facteurs de croissance, a été rapidement étendue à d'autres protéines thérapeutiques également approuvées et ayant un grand intérêt thérapeutique telles que les insulines, les hormones et les anticorps monoclonaux.



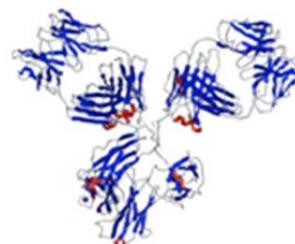
Hormones

Ex : Insuline (5,8kDa)



Facteurs de croissance

Ex : PDGF-BB (26 kDa)



Anticorps Monoclonaux

Ex : IgG (150 kDa)

Les BioChaperones constituent ainsi une collection unique de polymères innovants sur-mesure disposant de larges applications thérapeutiques.

Ainsi, après s'être initialement concentrée sur le traitement des plaies chroniques par le facteur de croissance PDGF-BB et le traitement du diabète par insulino-thérapie, ADOCIA a progressivement élargi à d'autres protéines l'application BioChaperone : les anticorps monoclonaux (se référer au paragraphe 6.4 « Les pathologies visées par la technologie BioChaperone »).

6.2.2 *DriveIn, une approche innovante de la délivrance ciblée en oncologie*

Depuis décembre 2013, Adocia a débuté le développement d'une nanotechnologie DriveIn® pour le traitement du cancer après avoir acquis les droits exclusifs de développement et de commercialisation dans le domaine de la santé de brevets portant sur cette nanotechnologie. La technologie DriveIn a été développée par l'équipe du Professeur Sébastien Lecommandoux du Laboratoire de Chimie des Polymères Organiques de l'Institut polytechnique de Bordeaux – (Université de Bordeaux I).

6.2.2.1 La chimiothérapie, base du traitement du cancer

Les chimiothérapies forment l'un des piliers du traitement du cancer depuis plusieurs décennies du fait de leur grande efficacité. Les traitements par chimiothérapie engendrent cependant des effets secondaires importants en agissant tant sur les tissus sains que sur les tissus cancéreux. Afin de réduire sensiblement ces effets secondaires, les traitements anti-cancéreux par chimiothérapie ont évolué vers des approches ciblées, soit en utilisant des molécules intrinsèquement ciblées, comme par exemple les anticorps monoclonaux, soit en recourant à des transporteurs pour les molécules de chimiothérapie afin de cibler le traitement vers la tumeur tout en préservant les tissus sains. Adocia s'inscrit dans cette deuxième voie en développant DriveIn, une nanotechnologie biomimétique innovante pour la délivrance de médicaments en oncologie.

6.2.2.2 Les nanoparticules : une méthode de délivrance efficace

Les nanoparticules sont des objets d'une taille inférieure à quelques centaines de nanomètres. Certains de ces objets peuvent servir de transporteurs pour les médicaments. Un intérêt tout particulier des nanoparticules en oncologie est leur capacité à s'accumuler dans les tumeurs, par l'effet dit EPR (*Enhanced Permeation and Retention Effect*). En effet, la vascularisation des tumeurs est anormale : elle se développe de manière désorganisée et les vaisseaux présentent des trous, qui laissent fuir le sang, et ce qu'il véhicule, vers la tumeur. A une certaine taille, les nanoparticules ont tendance à fuir vers la tumeur (contrairement aux grosses molécules), mais la désorganisation des vaisseaux sanguins de la tumeur et la forte pression régnant dans la tumeur les empêchent ensuite d'en sortir (contrairement aux petites molécules, qui s'en échappent à nouveau). Cette association d'un flux entrant et d'absence de flux sortant conduit à une accumulation passive des nanoparticules dans la tumeur. Plusieurs technologies utilisent cette approche passive pour améliorer l'accumulation dans la tumeur :

- *Les liposomes* : les liposomes sont des nano-objets construits à base de lipides. Ils peuvent être recouverts de PEG pour les rendre furtifs, c'est-à-dire éviter leur détection par le système immunitaire. Doxil® (Johnson & Johnson) est une formulation liposomale pégylée de doxorubicine, une des molécules les plus utilisées en oncologie. L'usage de la doxorubicine est cependant limité par sa toxicité cardiaque cumulative. La formulation liposomale de Doxil a permis de réduire significativement la toxicité cardiaque de la doxorubicine. En 2011, les ventes de Doxil étaient de 402 millions de dollars. Les liposomes sont cependant des objets peu stables et difficiles à produire de manière reproductibles
- Les nanoparticules d'albumine : Abraxane est le premier produit associant dans une forme nanoparticulaire réversible le paclitaxel, une molécule couramment utilisée en oncologie, et l'albumine, une des protéines les plus répandues dans le corps humain. L'association du paclitaxel à l'albumine permet de bénéficier de l'effet EPR et de rester furtif dans l'organisme. Les ventes d'Abraxane, déjà indiqué dans le cancer du sein, du pancréas et de l'estomac, atteignaient 427 millions de dollars en 2012.
- Les nanoparticules à base de bloc de copolymères : cette approche plus récente (qui est aussi celle de DriveIn) n'est pas encore commercialisée sur le marché.

Le ciblage passif par EPR permet une accumulation du produit au niveau de la tumeur, mais les tumeurs elles-mêmes sont le plus souvent des objets très denses, dans lesquels la circulation des produits thérapeutiques est difficile. De plus, la présence des objets à proximité de la tumeur ne permet pas nécessairement leur internalisation dans les cellules à traiter, là où le produit doit être libéré.

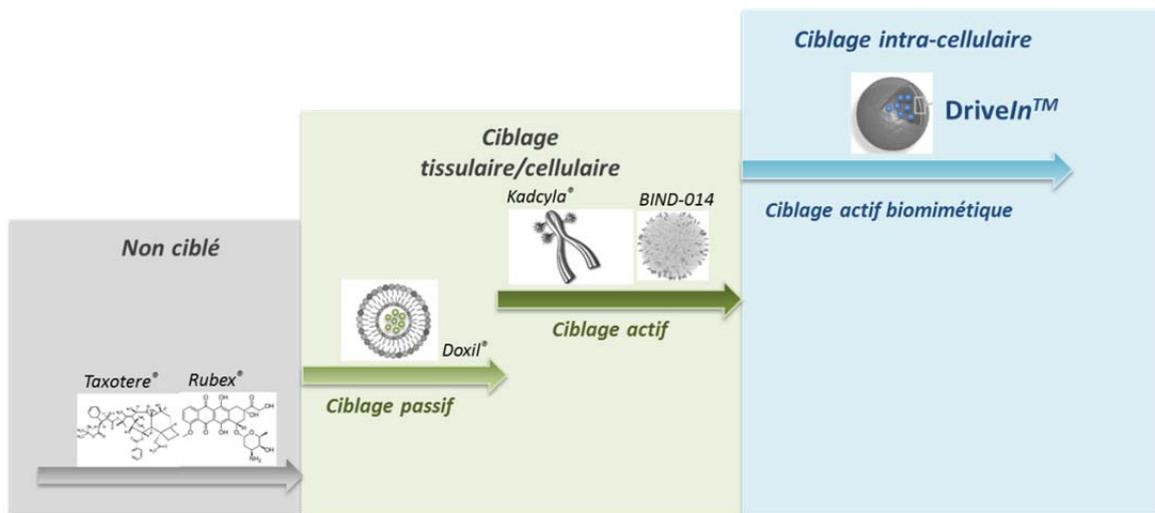


Figure 4 : Evolution des méthodes de délivrance thérapeutique vers un ciblage actif et permettant une délivrance intracellulaire du médicament.

DriveIn, un cheval de Troie biomimétique à l'assaut des cellules cancéreuses

DriveIn est une technologie nanoparticulaire innovante de délivrance active de médicaments. DriveIn permet en effet :

- Une meilleure internalisation et une meilleure rétention de la molécule chimique active dans les cellules cancéreuses, là où elle doit effectivement agir ;
- Un ciblage efficace (actif et passif) vers les tumeurs et les cellules cancéreuses.

Pour permettre à la fois un meilleur ciblage et une meilleure internalisation cellulaire des molécules thérapeutiques, Adocia utilise une approche technologique de rupture : les nanoparticules DriveIn sont biomimétiques, c'est-à-dire qu'elles sont couvertes d'un matériau naturellement produit par le corps humain, **l'acide hyaluronique**. C'est cet acide hyaluronique qui confère à DriveIn ses propriétés particulières :

- Internalisation : l'acide hyaluronique est le ligand naturel de CD44, un marqueur des cellules souches métastatiques (c'est-à-dire responsables de la progression du cancer). CD44 est surexprimé dans de nombreuses tumeurs solides*. Le rôle biologique de CD44 est d'internaliser l'acide hyaluronique. Les nanoparticules DriveIn sont donc naturellement internalisées dans les cellules cancéreuses une fois qu'elles ont interagi avec leur récepteur. La majorité des produits nanoparticulaires sur le marché ou en développement sont pégylés. La pégylation, par son effet répulsif sur les matériaux vivants, permet en effet d'éviter la détection par le système immunitaire et d'augmenter la circulation dans le sang, mais au détriment de la bioefficacité. Les molécules pégylées sont moins bien internalisées, et moins susceptibles d'interagir avec leur ligand. En utilisant de l'acide hyaluronique, les particules DriveIn restent invisibles pour le système immunitaire, mais leur affinité pour leur ligand et leur capacité d'internalisation restent intactes.
- Ciblage : la surface couverte d'acide hyaluronique de DriveIn permet un ciblage actif des cellules surexprimant CD44. Par ailleurs, le design nanoparticulaire de DriveIn permet également de bénéficier de l'effet EPR (ciblage passif), qui concentre les nanoparticules dans l'environnement tumoral.

* Une expression élevée de CD44 est un marqueur des cellules-souches métastatique (Clinical and Developmental Immunology 2012, 12 : Article ID 708036) et un marqueur de mauvais pronostic d'évolution de plusieurs cancers, par exemple les cancers du de la tête et du cou (PlosOne 2012; 7: e28776), de la vésicule biliaire, de la prostate et de l'ovaire (Int. J. Mol. Sci. 2011; 12: 1009) ainsi que dans les tumeurs hématologiques.

Les nanoparticules Drive/n sont donc conçues comme de véritables chevaux de Troie, qui délivrent de manière ciblée et active les médicaments au cœur des cellules cancéreuses tout en préservant les tissus sains.

Drive/n, une plateforme versatile pour optimiser la délivrance d'une large gamme de molécules

Drive/n est une plateforme technologique robuste, permettant de contrôler tous les paramètres clés des nanoparticules (taille, forme, capacité d'encapsulation). Drive/n ouvre donc des horizons nouveaux à une vaste gamme d'agents thérapeutiques, des cytotoxiques aux inhibiteurs ciblés, en passant par les siRNA*.

6.3 Les technologies concurrentes

6.3.1 Les thérapies cellulaires

Les thérapies cellulaires se définissent comme « les greffes de cellule visant à restaurer les fonctions d'un tissu ou d'un organe lorsqu'elles sont altérées par un accident, une pathologie ou le vieillissement »².

Les cellules souches, qui constituent une des bases de la recherche en médecine régénérative, sont des cellules indifférenciées avec trois principales caractéristiques :

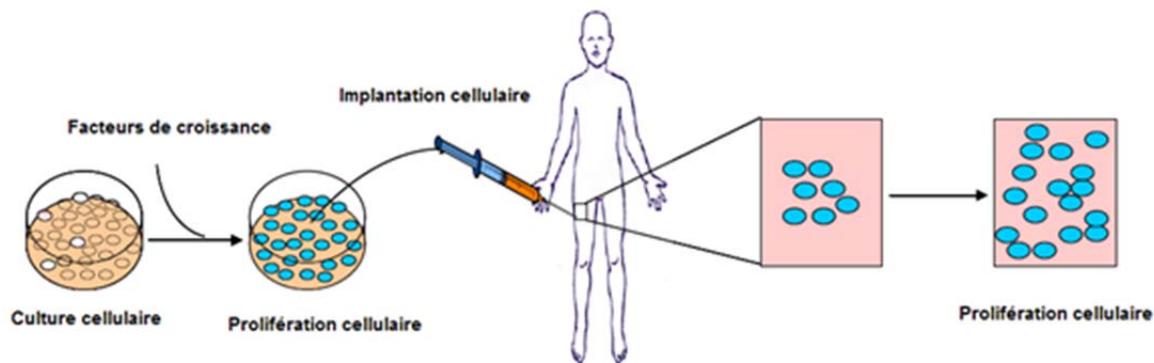
- leur capacité d'auto-renouveaulement (capacité à se multiplier à l'identique pour produire de nouvelles cellules souches) ;
- leur capacité de différenciation (capacité à engendrer des cellules spécialisées constituant les différents tissus et organes sous certaines conditions de milieu) ; et
- leur capacité de prolifération en culture.

Les cellules souches se trouvent dans l'embryon, le fœtus et le sang du cordon ombilical ainsi qu'après la naissance, dans divers tissus, ces dernières cellules souches, dites adultes, ayant cependant un moindre potentiel de renouvellement et de différenciation.

* Upadhyay & al (2010) Biomaterials 31:2882-2892 ; Upadhyay & al (2010) Macromol. Biosci, 10: 503-512 ; Upadhyay & al (2012) Nanomedicine: Nanotechnology, Biology, and Medicine 8:71-80; Bui & al (2012) JACS, 134, 20189-20196.

² INSERM – Dossier d'informations sur les Cellules Souches et la Thérapie Cellulaire.

Illustration du mécanisme de la thérapie cellulaire



Source : ADOCIA

De vastes champs thérapeutiques d'applications pour les cellules souches sont envisagés :

Types de cellules	Maladies
Cellules nerveuses	Maladie de Parkinson, Maladie d'Alzheimer, traumatisme de la moelle épinière, sclérose en plaques
Cellules du muscle cardiaque	Infarctus du myocarde, insuffisance rénale
Cellules de l'insuline	Diabète
Cellules du cartilage	Arthrite, arthrose
Cellules sanguines	Cancer, leucémie, immunodéficiences, maladies sanguines génétiques
Cellules du foie	Hépatite, cirrhose
Cellules de la peau	Brûlure, cicatrisation des blessures
Cellules osseuses	Ostéoporose
Cellules de la rétine	Dégénérescence maculaire
Cellules des muscles squelettiques	Dystrophie musculaire

Tableau 3 : Champs d'applications possibles de la thérapie cellulaire, en fonction des cellules souches utilisées.
Source : Académie vétérinaire de France, Alain Chapel, 21 février 2008.

Toutefois, il existe de nombreuses limites au développement des thérapies cellulaires inhérentes aux :

- phénomènes observés dans des conditions hautement artificielles (animaux transgéniques, animaux « chimères » porteurs de cellules génétiquement modifiées...);
- signaux à l'origine de la différenciation des cellules souches et de leur fixation sur les organes lésés non totalement identifiés ;
- risques d'immunogénicité et d'infection ; et
- niveau de mortalité des cellules implantées élevé ...

Un vaste débat éthique s'est aussi créé du fait de l'utilisation de cellules souches embryonnaires et cette dimension doit être prise en compte dans le développement futur des technologies de thérapies cellulaires.

Aujourd'hui, une quarantaine de produits est commercialisée à travers le monde et le marché global des thérapies cellulaires et tissulaires pourraient atteindre 2,7 milliards de dollars dès 2015³. D'importants travaux de recherches sont également menés, notamment par des sociétés

³ LEEM, Des Cellules pour la Santé, 2010 repris dans Ingénierie cellulaire et tissulaire, Technologies Clés 2015, Ministère de l'industrie, de l'énergie et de l'économie numérique

américaines comme ADVANCED CELL TECHNOLOGIES (cécité due à des pathologies de dégénérescence rétinienne, dégénération maculaire juvénile, dégénération maculaire liée à l'âge), GERON (désordre du système nerveux central, infarctus, diabète, arthrite, dommages de la moelle épinière) ou STEMCELLS (Maladie d'Alzheimer, arthrite, cécité, brûlures, sclérose, maladies cardiaques...).

Cependant, à ce jour, les résultats cliniques obtenus des thérapies cellulaires restent limités comparativement au nombre d'études engagées. Les échecs restent importants en raison de l'immunogénicité et de la mortalité élevée des cellules implantées. En l'état actuel des recherches cliniques sur les marchés adressés par ADOCIA, l'approche BioChaperone d'amélioration de l'efficacité et de la sûreté des formulations de protéines thérapeutiques déjà autorisées est, ainsi, plus crédible que la thérapie cellulaire.

6.3.2 La thérapie génique

La thérapie génique se définit comme « l'introduction délibérée de matériel génétique dans les cellules somatiques humaines* dans le but de corriger un défaut génétique ou de pallier le manque d'une protéine en apportant le gène responsable de sa synthèse »⁴.

La thérapie génique consiste ainsi à introduire un gène à l'origine du traitement dans une cellule afin que ce dernier y produise une protéine définie, dans le cas de cellules déficientes, ou émette un signal conduisant à l'autodestruction de cette cellule dans le cas des cellules cancéreuses.

Toute forme de thérapie génique s'appuie sur trois éléments fondamentaux :

- un gène thérapeutique ;
- un vecteur pour transporter ce gène : un virus « sécurisé » c'est-à-dire privé de la séquence de son code génétique à l'origine de son comportement pathogène ou bien un vecteur non-viral comme un vecteur lipidique ; et
- une cellule-cible où le gène introduit devra s'exprimer.

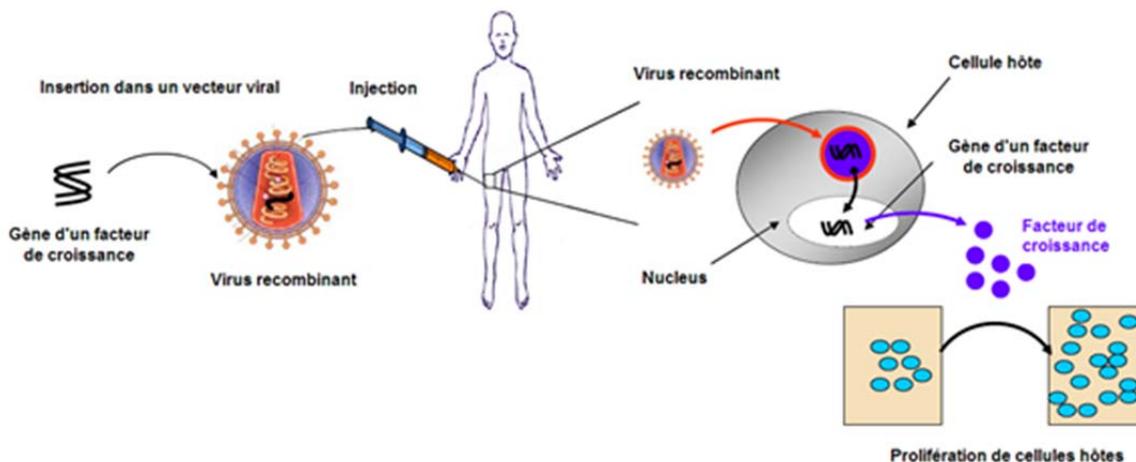


Figure 5 : Représentation schématique du procédé impliqué dans la thérapie génique. Source : ADOCIA

⁴ La thérapie génique : bilan et perspectives, Groupe de travail de l'Académie nationale de Médecine et de l'Académie nationale de Pharmacie) – Novembre 2001

En 2008, l'INSERM estimait à 1 472 le nombre d'essais de thérapies géniques conduits dans le monde dont 39 en France. Plus récemment, le Ministère de l'industrie, de l'énergie et de l'économie numérique⁵ estimait le nombre d'essais de thérapies géniques dans le monde à 1 644 en juin 2010.

Les maladies génétiques, qu'ils s'agissent de maladies monogéniques (mucoviscidose, myopathies, chorée de Huntington) dont la cause est l'expression anormale d'un seul gène ou de maladies multifactorielles, dues à l'association de plusieurs gènes ou à des facteurs environnementaux, ne représentent que 8,2% des essais cliniques initiés en 2008 dans le cadre d'un traitement par thérapies géniques selon l'INSERM. Le principal champ d'investigation visé par les thérapies géniques est le traitement des cancers (mélanome, cancer du poumon, cancer du côlon, cancer de l'ovaire, cancer de la thyroïde, cancer du foie...). La grande majorité des essais cliniques conduits en juin 2010 sont des essais de phase I (60,5%) alors que seulement 3,5%⁶ d'entre eux sont des essais de phase III.

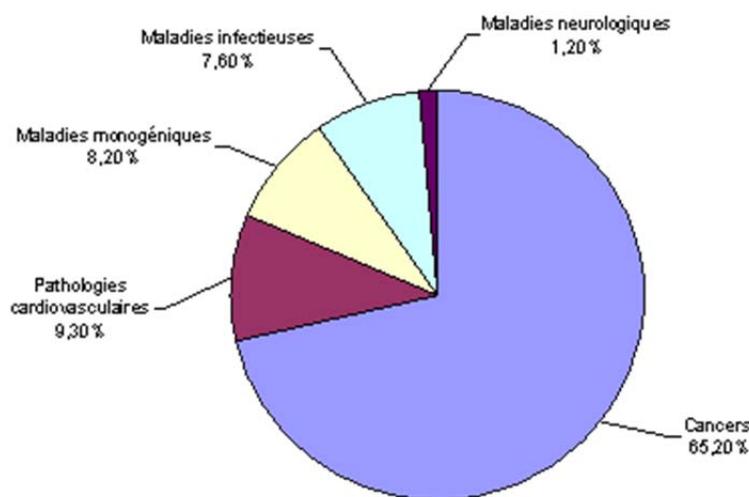


Figure 6 : Répartition des essais cliniques de thérapies géniques en fonction des indications visées en 2008. Source : Inserm

La variété des maladies concernées ainsi que la reproductibilité et la simplicité du concept « une maladie – un gène » semblaient pouvoir faire des thérapies géniques une réelle révolution thérapeutique et constituer ainsi une solution à des maladies pour lesquelles aucun traitement n'a pu encore être mis au point. Cependant, des problèmes scientifiques majeurs demeurent :

- l'insertion du gène au sein de la cellule n'est pas encore complètement maîtrisée et nécessite une meilleure connaissance des voies d'insertion des vecteurs et de la localisation dans le génome du gène introduit ;
- le transfert de gènes n'est pas encore assuré de manière sûre et efficace ;
- la stabilité de l'expression du gène introduit n'est pas encore garantie.

La maîtrise du processus de transgénèse*, c'est-à-dire de l'ensemble des techniques visant à introduire un gène étranger dans le génome d'un organisme est impérative pour que la thérapie génique soit efficace et sûre. A ce jour, la quasi-totalité des essais cliniques de thérapie génique est un échec. Il n'existe, en effet, aucun traitement de thérapie génique sûr, reconnu internationalement et couramment utilisé. Ces traitements peuvent être à l'origine d'effets secondaires graves comme

⁵ Ingénierie génomique, Technologies Clés 2015, Ministère de l'industrie, de l'énergie et de l'économie numérique

⁶ John Wiley and Sons, The Journal of Gene Medicine, 2010

ce fût le cas pour des nouveau-nés atteints d'immunodéficience sévère (les « bébés bulles »). En effet, les travaux conduits par le Professeur Alain Fischer se sont révélés être, dans un premier temps, une réussite totale avec la guérison des patients : la plupart des bébés sont sortis de leurs bulles pour vivre normalement. Quelques années plus tard, plusieurs de ces enfants traités par thérapie génique ont développé des leucémies. Les données recueillies laissent penser que le type de vecteur utilisé pourrait s'être intégré dans des régions sensibles du génome, et en dérégulant certains gènes, avoir développé ces leucémies. En outre, à la suite d'injections de fortes doses d'un vecteur dérivé d'adénovirus, plusieurs patients sont décédés.

Ces cas ont mis en évidence la nécessité de maîtriser totalement ce processus en raison, notamment, de vecteurs affectant d'autres gènes ou insérant des éléments toxiques pour le génome de l'individu.

La dimension éthique peut également être à l'origine de limites imposées aux thérapies géniques. En France, le Comité Consultatif National d'Éthique* a notamment émis une recommandation visant à limiter la recherche aux seules cellules somatiques, c'est-à-dire les cellules qui ne seront jamais à l'origine des gamètes (spermatozoïdes et ovules).

L'estimation du marché mondial des thérapies géniques est de 484 millions de dollars à horizon 2015⁷ bien qu'aucun produit n'ait encore obtenu d'autorisation de mise sur le marché. Les principaux acteurs de ce marché sont aussi bien américains, européens (France, Suisse et Royaume-Uni) qu'asiatiques (Japon et Chine).

Compte tenu de risques élevés à ce jour pour le patient, la thérapie génique ne pourra pas se développer, à court et moyen termes, sur le traitement de pathologies pour lesquelles il existe des alternatives possibles. Cette technologie ne devrait ainsi pas concurrencer ADOCIA sur ses champs d'applications.

6.3.3 Anticorps monoclonaux

Dans le traitement du cancer, les anticorps monoclonaux se sont imposés comme un traitement très efficace en complément d'une chimiothérapie. Les anticorps monoclonaux interfèrent avec une voie de signalisation en bloquant les récepteurs cibles ou en captant des molécules actives. Le traitement par anticorps monoclonal est souvent associé à un test compagnon qui permet de déterminer à l'avance si le patient peut ou non bénéficier de ce traitement. Ce schéma thérapeutique a été validé avec le développement de l'Herceptin[®] pour les patientes atteintes de cancer du sein HER2-positifs. Les principaux anticorps monoclonaux utilisés en oncologie sont présentés dans le Tableau 4. Les anticorps monoclonaux restent le plus souvent administrés dans un schéma thérapeutique qui continue à intégrer la chimiothérapie classique.

Nom	Cible	Marque (Société)	Ventes mondiales (2013)	Indications en oncologie
Rituximab	CD20	Rituxan [®] /Mabthera [®] (Roche-Genentech)	\$ 6,1 milliards	Lymphome Non-Hodgkin, Leucémie chronique lymphocytaire
Bevacizumab	VEGF	Avastin [®] (Roche-Genentech)	\$ 6,3 milliards	Cancer colo-rectal métastatique (mCRC), NSCLC, Cancer du sein, Cancer du rein, Cancer du cerveau, RCC, Brain tumour

⁷ Global Industry Analysts, Gene Therapy: A global strategic Business Report – Octobre 2008.

Trastuzumab	HER2	Herceptin [®] (Roche-Genentech)	\$ 6,45 milliards	Cancer du sein HER2 ⁺ cancer de l'estomac HER2 ⁺
Cetuximab	EGFR	Erbitux [®] (BMS-Lerck-Lilly)	\$ 1,89 milliards	mCRC EGFR ⁺ , Cancer de la tête et du cou
Panitunumab	EGFR	Vectibix [®] (Amgen)	\$ 359 millions (2012)	mCRC EGFR ⁺

Tableau 4 : Best-sellers parmi les anticorps monoclonaux (Source : DataMonitor Healthcare, 2013)

6.3.4 Thérapie génique et immunothérapie cellulaire

Dans le traitement du cancer, au-delà des approches visant à interférer directement avec la division cellulaire, des approches nouvelles ont été développées ces 10 dernières années, visant soit :

- à modifier le code génétique des cellules cancéreuses (thérapie génétique à base d'ADN) ou à interférer avec son expression (thérapies géniques à base d'ARN). Les méthodes à base d'ADN et d'ARN sont encore aujourd'hui limitées par des difficultés d'administration, les vecteurs étant soit viraux soit des nanoparticules. Il n'y a pas encore de traitement contre le cancer sur le marché à base d'ARN.
- à activer le système immunitaire du patient pour qu'il détruise directement les cellules cancéreuses (immunothérapie cellulaire). Ces méthodes sont encore à un stade relativement précoce de leur développement. La seule immunothérapie sur le marché est Provenge[®] (Dendreon), qui consiste à récolter des cellules immunes du patient et à les modifier pour les activer et leur faire présenter un antigène spécifique des cellules cancéreuses de la prostate. Une fois réinjectées dans le patient, ces cellules initient une réponse immunitaire du patient contre son propre cancer. Cette approche présente l'avantage théorique d'immuniser le patient contre son propre cancer. Cependant, elle a jusqu'à présent été très limitée par des difficultés liées aux contraintes de production et au coût du traitement.

Ces approches sont en cours de développement et seraient des méthodes complémentaires à la chimiothérapie pour combattre le cancer.

6.4 Les produits d'Adocia développés avec la technologie BioChaperone

6.4.1 L'association BioChaperone PDGF-BB pour le marché de la cicatrisation

ADOCIA a perfectionné un traitement existant pour le marché de la cicatrisation et plus particulièrement de l'ulcère du pied diabétique. Ce traitement consiste en l'application d'un spray constitué à partir d'un complexe formé par BioChaperone et le facteur de croissance PDGF-BB (*Platelet Derived Growth Factor – BB*) déjà autorisé pour cette indication avec la commercialisation du gel Regranex[®]. Le traitement développé par ADOCIA pourrait être également utilisé pour l'ulcère veineux, ainsi que pour le traitement des escarres et des brûlures avec le PDGF-BB. Après l'étude clinique de Phase I-II conduite en Inde, ADOCIA envisage de conduire une étude de Phase III en Inde, puis en Europe et aux Etats-Unis.

6.4.1.1 Le traitement de l'ulcère du pied diabétique

6.4.1.1.1 La pathologie

Le pied diabétique désigne l'ensemble des manifestations pathologiques atteignant le pied d'un patient en rapport direct avec son diabète. Environ 20% des cas d'hospitalisation dus au diabète⁸ seraient des complications au niveau des pieds. Ces pathologies ont deux causes majeures :

- l'atteinte des nerfs du pied pouvant aller jusqu'à la destruction de la fibre nerveuse* appelée neuropathie* ; et
- l'obstruction des artères des membres inférieurs appelée artériopathie*.

Le risque majeur de cette pathologie, dominée par la survenance d'une ulcération, est l'amputation.



Pied diabétique consécutif à une neuropathie



Pied diabétique consécutif à une artériopathie

Figure 7 : Photographies de pieds diabétiques neuropathique et neuroischémique. Source : L'Observatoire du mouvement – Le pied diabétique

La neuropathie

La neuropathie regroupe l'ensemble des affections du système nerveux périphérique (nerfs moteurs et sensitifs et des membres) et du système nerveux autonome qui commandent les organes.

L'origine de la neuropathie est essentiellement métabolique. L'accumulation de sorbitol*, au pouvoir sucrant, au niveau du nerf, crée un œdème entraînant la destruction des fibres nerveuses⁹. Ces dernières, qu'elles soient sensitives, motrices ou végétatives, peuvent être touchées dans le cadre de la neuropathie diabétique. L'atteinte sensitive prédomine et la sensibilité à la douleur disparaît

⁸ CP Fylling (1992) Wound Healing an Update in Comprehensive Wound Management for Prevention of Amputation, Diabetes Spectrum 5: 358-3549 repris dans Diabète et Cicatrisation, Pr P. Vexiau et Dr D. Acker (Service d'endocrinologie et de diabétologie de l'Hôpital Saint-Louis, Paris, 2008).

⁹ JD Ward (1982) The Diabetic Leg, Diabetologia ; 22 : 141-147 repris dans Diabète et Cicatrisation, Pr P. Vexiau et Dr D. Acker (Service d'endocrinologie et de diabétologie de l'Hôpital Saint-Louis, Paris, 2008).

graduellement. Dans les cas les plus extrêmes, les patients continuent à marcher sans même se rendre compte qu'ils ont une plaie plantaire qui s'aggrave.

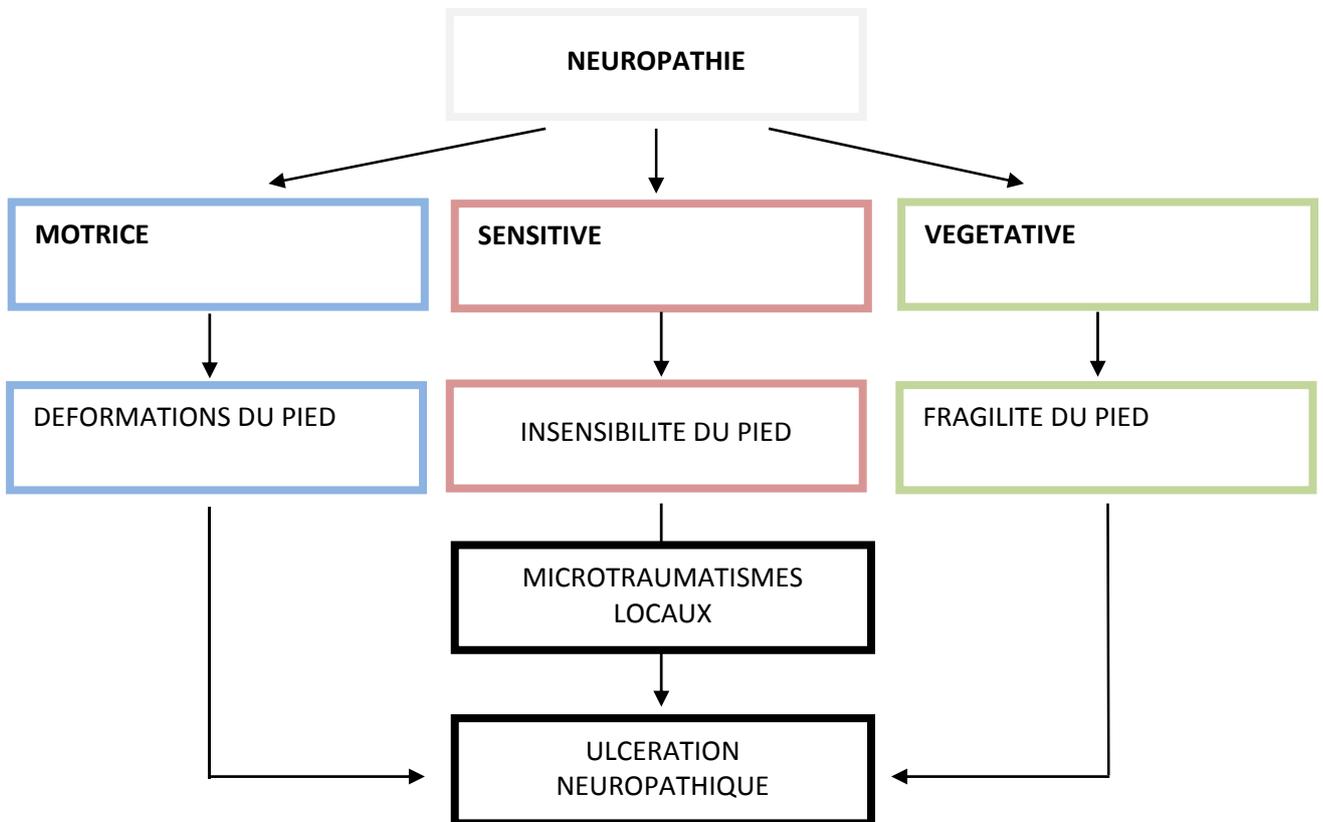


Figure 8 : Rôle des différentes atteintes du système nerveux périphérique dans l'apparition des ulcères du pied diabétique. Source : d'après Le Pied diabétique – Etat des Lieux en 2005, Dr J-L. Richard (Service des maladies de la nutrition et Diabétologie, CHU de Nîmes)

L'artériopathie

L'artériopathie, qui correspond à une obstruction des vaisseaux sanguins des membres inférieurs, peut prendre deux formes :

- la microangiopathie qui constitue une atteinte des capillaires, vaisseaux sanguins de petite dimension, ayant un impact fonctionnel sur le pied¹⁰ et un effet négatif sur sa cicatrisation¹¹;
- la macroangiopathie qui constitue une atteinte des artères provoquant un rétrécissement de leur taille consécutif à un dépôt de cholestérol sur leur paroi interne (athérome).

La diminution de l'apport sanguin ou ischémie* devient chronique et induit une vulnérabilité du pied. Ainsi, chaque traumatisme peut causer la formation d'une plaie. En outre, cet état d'ischémie limite la capacité circulatoire qui devient rapidement insuffisante pour répondre à un phénomène

¹⁰ D'après Took JE, Brash PD, Microvascular Aspect of the Diabetic Foot Disease, Diabet Med 1996 ; 13 (Suppl) : S26-S29

¹¹ Le Pied diabétique – Etat des Lieux en 2005, Dr J-L. Richard (Service des Maladies de la Nutrition et Diabétologie, CHU de Nîmes)

infectieux ou pour permettre la cicatrisation d'une plaie. L'ischémie est, ainsi, à l'origine de l'ulcère du pied diabétique et de son aggravation.

L'ulcère du pied diabétique n'est causé que dans environ 15% des cas par une artériopathie alors que 90% des diabétiques ayant développé une ulcération souffrent d'une neuropathie¹².

Caractéristiques cliniques des ulcères du pied diabétique

Ulcères neuropathiques	Ulcères ischémiques
Chaleur avec pouls intact	Absence de pouls / Le pied n'est pas chaud.
Sensation réduite / Callosités	Sensation réduite
Sites d'ulcère : extrémité et dessus des orteils / tête des métatarses sur la surface plantaire	Sites d'ulcère : contour du pied, extrémité des orteils, talons
Septicémie	Septicémie
Nécrose locale	Nécrose et gangrène
Arthropathie de Charcot	Ischémie critique : pâleur, douleur, absence de pouls, pied froid

Tableau 5 : Caractéristiques cliniques des ulcères du pied diabétique. Source : Wesam al Arayedh et Alain Brassard, Mc Gill University Health Center, Montréal - Les Ulcères du Pied Diabétique

L'infection

Le développement d'une infection de l'ulcère du pied diabétique est le facteur aggravant des pathologies précédemment citées, ce développement infectieux pouvant conduire à l'amputation du pied du patient voire au décès de ce dernier. En effet, le risque de gangrène pour un patient diabétique est multiplié par 17¹³.

Les données épidémiologiques

Le pourcentage de diabétiques qui développeront, au cours de leur vie, un ulcère du pied est estimé au niveau mondial à 15%¹⁴. Le nombre de diabétiques atteint d'un ulcère du pied au niveau mondial est de 10 millions¹⁵. Aux Etats-Unis, le nombre de diabétiques est estimé à 25,8 millions¹⁶ et la prévalence des ulcères parmi ces patients est estimée à 5% chaque année¹⁷, soit un nombre d'ulcères dépassant 1 million aux Etats-Unis. Ce nombre devrait être sensiblement équivalent en Europe dans la mesure où le nombre de diabétiques ainsi que la prévalence des ulcères du pied diabétiques sont

¹² Boulton AJM, The diabetic Foot: Neuropathy in Aetiology? Diabet Med 1990; 7:852-858 repris dans Le Pied diabétique – Etat des Lieux en 2005, Dr J-L. Richard (Service des Maladies de la Nutrition et Diabétologie, CHU de Nîmes)

¹³ R. Most & P. Sinnock (1983) The Epidemiology of lower Extremity Amputations in diabetic Individuals, Diabetes Care 10: 764-776 repris dans Diabète et Cicatrisation, Pr P. Vexiau et Dr D. Acker (Service d'endocrinologie et de diabétologie de l'Hôpital Saint-Louis, Paris, 2008)

¹⁴ Reiber GE. Diabetes foot care: financial implications and practical guidelines. Diabetes Care 1992; 15 (Suppl 1): 29-31

¹⁵ Worldwide Wound Management 2005-2014, MedMarket Diligence Report S225, August 2005, p1-23

¹⁶ American Diabetes Association

¹⁷ Vincent Lopez Row, Diabetic Ulcers, Medscape Reference

comparables. Le nombre d'amputations par an dans le monde dues au diabète est évalué à plus d'un million¹⁸, le diabète constituant ainsi la première cause d'amputation non traumatique des pieds dans les pays développés.

En France métropolitaine, le nombre de patients diabétiques (diabète type 2) victimes d'ulcère du pied est estimé à 218.000 pour une population diabétique de l'ordre de 2,2 millions selon l'étude ENTRED 2007-2010¹⁹, soit près de 10% du nombre de diabétiques. La même étude estime à 33.000 le nombre de diabétiques amputés du pied en 2007 en France métropolitaine. Ce nombre est supérieur à 80.000 aux Etats-Unis²⁰. Après un premier ulcère, le risque de récurrence à 5 ans est estimé à 70%²¹.

En outre, le fait d'être diabétique multiplie par 10 à 40 le risque d'amputation²², une nouvelle mutilation étant nécessaire dans près de 50% des cas, le pourcentage de survivants n'est alors que de 58%²³. Par ailleurs, les conséquences de l'ulcère du pied diabétiques multiplient par 2,4²⁴ le risque de décès du patient.

6.4.1.1.2 Le marché

Le marché global de l'ulcère du pied diabétique a été récemment estimé à 3 milliards de dollars²⁵ par le laboratoire pharmaceutique britannique SHIRE, lors de l'annonce le 17 mai 2011 de l'acquisition menée pour 750 millions de dollars de la société ADVANCED BIOHEALING, qui détient le produit DERMAGRAFT® autorisé dans le traitement de cette pathologie.

L'ensemble des acteurs de la chaîne de traitement de l'ulcère du pied diabétique a pour objectif de limiter au maximum les amputations.

Les trois grands types de traitement sont :

- la décharge stricte du pied au moyen de chaussures de charge ou d'un plâtre ;
- les soins locaux (antiseptiques, gaz vaselinée ...) ; et
- le recours à des antibiotiques en cas d'infection.

A ce titre, les fabricants d'appareillage orthopédique sont les premiers concernés pour la mise en décharge du pied visant à la suppression de toute contrainte physique sur la plaie.

¹⁸ Diabète et Cicatrisation, Pr P. Vexiau et Dr D. Acker (Service d'endocrinologie et de diabétologie de l'Hôpital Saint-Louis, Paris, 2008)

¹⁹ L'étude Entred 2007-2010 (« Échantillon national témoin représentatif des personnes diabétiques ») a pour objectif d'approfondir les connaissances sur l'état de santé des personnes diabétiques en France. Entred 2007-2010 est promue par l'Institut de veille sanitaire, qui a financé l'étude en partenariat avec l'Assurance maladie, l'Institut national de prévention et d'éducation pour la santé et la Haute Autorité de Santé

²⁰ Evaluation and Treatment of Diabetic Foot Ulcers - Ingrid Kruse and Steven Edelman - CLINICAL DIABETES • Volume 24, Number 2, 2006

²¹ Apelqvist J, Larsson J, Agardh C-D. Long term prognosis of diabetic patients with foot ulcers. J Intern Med 1993; 233: 485-491 repris dans Le Pied diabétique – Etat des Lieux en 2005, Dr J-L. Richard (Service des Maladies de la Nutrition et Diabétologie, CHU de Nîmes).

²² Richard J-L, Parer-Richard C. Le pied diabétique : Données épidémiologiques et économiques, Le Pied Diabétique. Richard JL, Vannereau D, eds. Paris: Médias Flash. 2002: 23-43.

²³ Apelqvist J, Larsson J, Agardh C-D. Long term prognosis of diabetic patients with foot ulcers. J Intern Med 1993; 233: 485-491

²⁴ Boyko EJ, Ahroni JH, Smith DG, Davignon D. Increased mortality associated with diabetic foot ulcer. Diabet Med 1996; 13: 967-972

²⁵ Shire to establish new Regenerative Medicine business unit through cash acquisition of Advanced BioHealing, Inc., including US marketed DERMAGRAFT® - Shire - 17 mai 2011

En parallèle de la décharge du pied, on peut également avoir recours à des soins locaux après débridements de la plaie avec l'objectif d'assécher et de délimiter la nécrose. Ces soins locaux nécessitent, *a minima*, le recours à des pansements primaires* bien que ceux-ci n'aient démontré aucun bénéfice sur la cicatrisation²⁶. En outre, la thérapie par pression négative (VAC pour *vacuum-assisted closure*), correspondant à une aspiration continue de la plaie afin d'améliorer ainsi la cicatrisation²⁷, s'est développée.

Enfin, il est possible d'appliquer sur la plaie un gel, le Regranex® dont le principe actif, la bécaplermine, est une recombinaison génétique du facteur de croissance PDGF-BB (*Platelet Derived Growth Factor – BB*). Ce gel stimule la granulation* et la cicatrisation des ulcères diabétiques chroniques profonds. Regranex® a obtenu l'autorisation de mise sur le marché (se référer au paragraphe 6.3.1.1.3 « La concurrence ») en 1997 aux Etats-Unis et en 1999 en Europe.

Une alternative à ces différents traitements pourrait être développée à partir de la thérapie cellulaire au travers les substituts de peau constitués notamment de cellules de fibroblaste humain. ADOCIA estime que ces produits, dont certains sont déjà commercialisés, demeureront chers à produire et ne seront donc utilisés que dans les cas les plus graves. Ils ne devraient donc représenter qu'une faible part de marché.

Un problème socio-économique majeur

L'ulcère du pied diabétique est un problème socio-économique majeur. En effet, selon un groupe de travail conduit par des spécialistes de l'ulcère du pied diabétique²⁸, le coût moyen des soins primaires de santé pour le traitement de cette pathologie aux Etats-Unis peut être estimé entre 7.000 et 10.000 dollars. Le coût direct d'une amputation liée au pied diabétique est estimé entre 30.000 et 60.000 dollars. Le coût pour trois ans de soin consécutif à cet acte est estimé, quant à lui, entre 43.000 à 63.000 dollars. Ce coût très important est entraîné par l'augmentation des besoins de soins à domicile et de services sociaux suivant l'amputation. Pour les patients diabétiques présentant cette complication, le coût en soins primaires a pu être estimé entre 16.000 et 27.000 dollars par individu. En outre, il convient également de prendre en compte les coûts indirects dus à la perte de productivité des individus. Ainsi, si l'on tient également compte de la perte de qualité de vie et de la perte de productivité, on estime, qu'aux Etats-Unis, le pied diabétique coûte environ 4 milliards de dollars par an.

6.4.1.1.3 Une première étude clinique de phase II en Inde

Une étude préclinique sur le modèle de rat diabétique promue par ADOCIA visant à comparer les effets du Regranex® (1 dose par jour durant 7 jours) et du complexe BioChaperone-PDGF-BB (1 dose tous les 2 jours pendant 7 jours) a montré une efficacité comparable entre les produits en termes de cicatrisation de la plaie et de qualité des tissus de granulation.

Une étude de phase I/II a, ainsi, été lancée en juin 2010 en Inde auprès de 192 patients au sein de 11 centres d'investigation. Cette étude visait à comparer l'efficacité de la formulation d'Adocia de PDGF-BB (*Platelet Derived Growth factor*) associée à BioChaperone® et délivrée sous la forme d'un spray, à Regranex® (*HealthPoint*), gel de PDGF-BB seul traitement disponible pour l'ulcère du pied diabétique. Cette étude consistait à évaluer sur 192 patients, répartis en quatre groupes, trois doses de PDGF-BB

²⁶ Jeffcoate WJ, Price PE, Phillips CJ, Game FL, Mudge E, Davies & al, Randomised controlled trial of the use of three dressing preparations in the management of chronic ulcerations of the foot in diabetes, *Health Technol. Assess.* 2009;13:1-86 (iii-iv)

²⁷ Pied Diabétique, O. Tazi et C. Debure, Ed. Elsevier Masson

²⁸ Dr K. Bakler, Mme A. Foster, Dr. Z.G. Abbas, Dr. A. Bal, Dr. S. Pensey et Dr. V. Vishwanathan – Améliorer les soins du pied diabétique dans les pays en voie de développement

différentes (14,5, 43,75 et 87,5 µg par cm² et par semaine) en comparaison avec Regranex® (43,5 µg par cm² et par semaine). Les traitements BioChaperone PDGF-BB ont été administrés une fois tous les deux jours alors que Regranex® a été appliqué tous les jours selon le mode opératoire qui a été approuvé par les agences américaines et européennes. L'étude n'a pas été réalisée en aveugle du fait de la différence évidente entre les deux médicaments, un spray pour BioChaperone PDGF-BB et un gel pour Regranex®. Les traitements ont duré 20 semaines ou bien jusqu'à la cicatrisation complète. L'objectif de l'étude était d'établir pour chacune des doses la non-infériorité du BioChaperone PDGF-BB par rapport à Regranex®.

Le critère principal de l'étude était le pourcentage de cicatrisation complète (fermeture de la plaie) au bout de 20 semaines. Les taux de cicatrisation complète sont tous supérieurs ou égaux à celui de Regranex® soit 66%, après 20 semaines. Les critères de non-infériorité ont ainsi été obtenus pour les trois doses de PDGF-BB qui ont été testées.

L'un des résultats remarquables de cette étude est le taux de cicatrisation de 80% au bout de 20 semaines, obtenu avec la formulation qui contenait seulement un tiers de la dose de Regranex® alors que le produit est appliqué seulement une fois tous les deux jours.

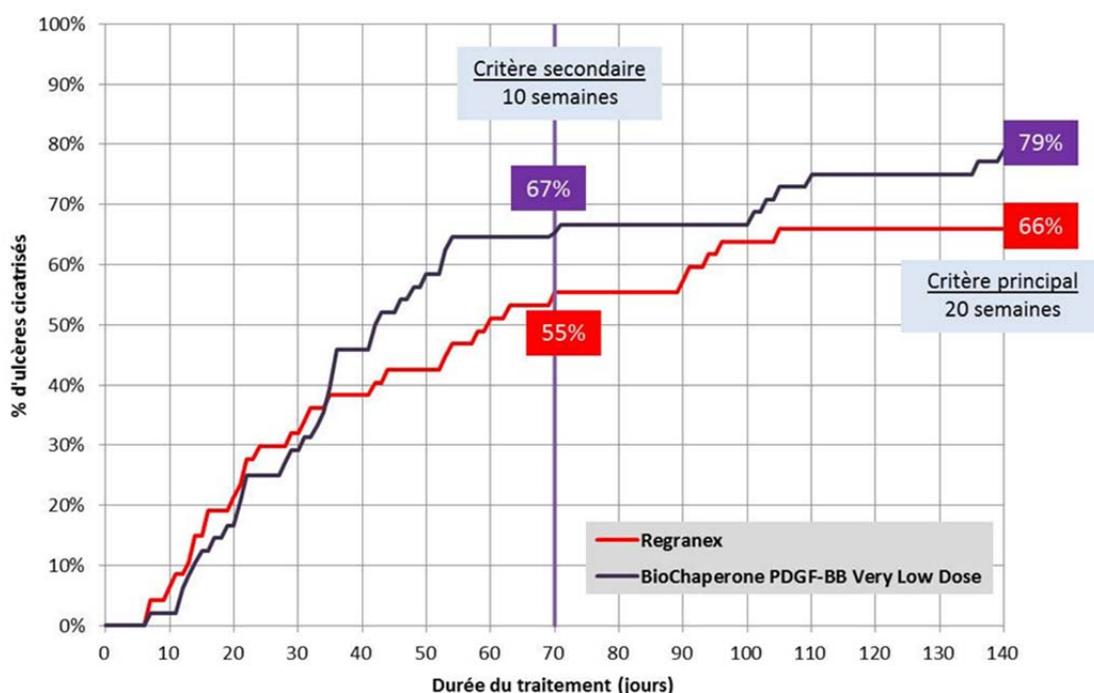


Figure 9 : Incidence de la cicatrisation complète de l'ulcère du pied diabétique (résultats définitifs) lors de l'essai clinique de Phase II évaluant le traitement de l'ulcère du pied diabétique par BioChaperone PDGF-BB. Source : ADOCIA

	Critère Principal Incidence de la fermeture complète à 20 semaines	Critère secondaire Incidence de la fermeture complète à 10 semaines
BioChaperone PDGF-BB très faible dose	79% (38/48)	67% (32/48)
Regranex®	66% (31/47)	55% (26/47)

Tableau 6 : Résultats de l'essai clinique de Phase II évaluant le traitement de l'ulcère du pied diabétique par BioChaperone PDGF-BB. Source : ADOCIA

Les résultats cliniques positifs ont amené la Société à poursuivre le développement de son projet et à préparer une étude clinique de Phase III en Inde, en utilisant la quantité la plus faible du complexe BioChaperone – PDGF-BB correspondant à une application de 4,2 µg/cm² tous les deux jours pendant vingt semaines.

6.4.1.1.4 Les études cliniques à venir

En septembre 2012, Adocia a déposé une demande d'autorisation auprès des autorités réglementaires indiennes pour poursuivre le développement clinique de son produit et lancer un essai clinique de phase III. En effet, en raison de la réorganisation de l'agence réglementaire indienne, l'examen de tous les dossiers de demande d'essais cliniques a été interrompu pendant plus de 6 mois en 2013. A la date de publication du présent de document de référence, ADOCIA n'avait pas encore reçu de réponse à sa demande de la part des autorités indiennes.

L'objectif de cette étude est de démontrer l'efficacité du complexe BioChaperone PDGF-BB vs. Placebo sur 252 patients répartis en deux groupes.

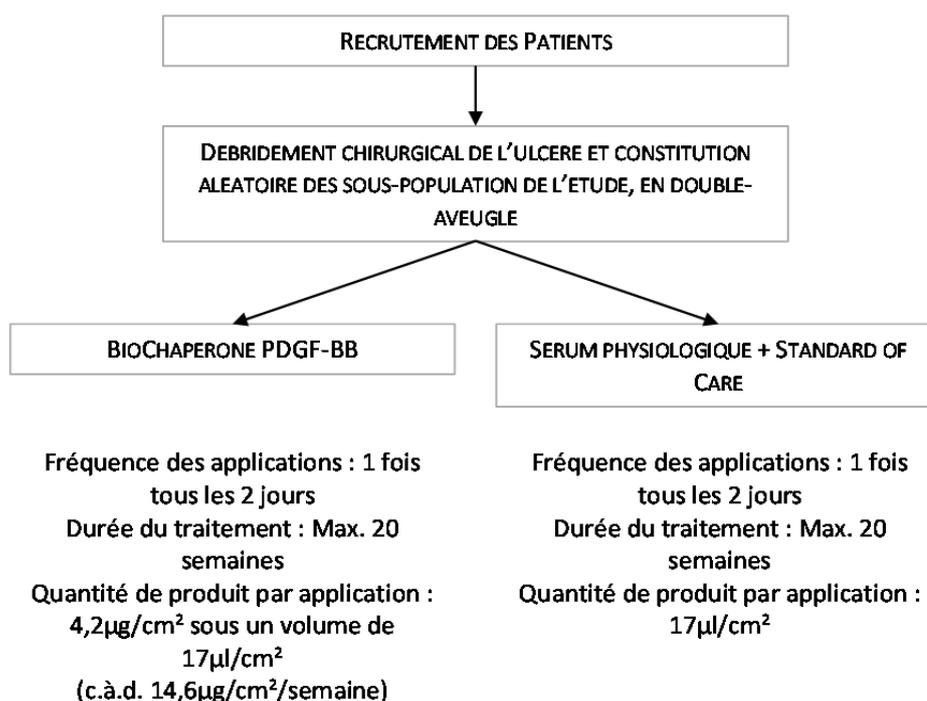


Figure 10 : Conception de l'étude clinique de Phase III BioChaperone PDGF-BB vs. Standard of Care

Les éléments-clés étudiés sont principalement de deux niveaux :

- L'efficacité primaire du traitement mesurée par le pourcentage de patients pour lesquels une cicatrisation complète de l'ulcère est constatée au terme des 20 semaines.
- L'efficacité secondaire du traitement mesurée par (i) le pourcentage de patients pour lesquels une cicatrisation complète de l'ulcère est constatée au terme de 10 semaines de traitement, (ii) la durée nécessaire à la cicatrisation totale de l'ulcère, (iii) le taux de réduction de la surface de l'ulcère au cours du traitement et (iv) le taux de récurrence de l'ulcère après un suivi de 3 mois post cicatrisation.

Les résultats de cette étude serviront de support au dossier de demande d'autorisation de mise sur le marché des autorités locales, envisagé à présent fin 2015. Cette étude sera confiée à une « *Contract Research Organization* » (CRO) travaillant selon les « *Good Clinical Practices* » (GCP) (se référer au paragraphe 6.4.3.2 « Un recours maîtrisé à la sous-traitance pour la conduite des études cliniques») pour être versée à titre d'information aux dossiers d'autorisation de mise sur le marché en Europe et aux Etats-Unis.

ADOCIA envisage ensuite de lancer une étude clinique de phase III en Europe fin 2015. Cette étude viserait particulièrement les ulcères du pied dont les causes sont neuro-vasculaires et pour lesquels la cicatrisation est plus difficile. Comme annoncé dans le communiqué de presse du 18 mars 2013 (cf. chapitre 12), l'EMA a confirmé qu'une seule étude de phase III menée en Europe serait requise pour l'AMM, et que les données cliniques de l'étude de phase III menées en Inde seraient recevables dans le cadre de la demande d'AMM.

Il est précisé qu'à la date d'enregistrement du présent document de référence, Regranex® n'a d'ailleurs pas obtenu d'AMM pour cette indication.

6.4.1.1.5 *Les avancées apportées par la technologie BioChaperone*

ADOCIA a développé un nouveau produit pharmaceutique en associant un facteur de croissance, PDGF-BB, autorisé depuis 1997 par la FDA et 1999 par l'EMA et l'un de ses polymères BioChaperone. Cette formulation a conduit à l'augmentation de la solubilité du PDGF-BB, à sa protection contre la dégradation enzymatique et à l'accroissement de sa durée d'action.

De ce fait, à efficacité au moins équivalente, le produit est appliqué une fois tous les deux jours alors que Regranex s'applique une fois par jour et la dose de PDGF-BB nécessaire à la cicatrisation a été divisée par 3 par rapport à Regranex®. En outre, BioChaperone a permis de changer le mode d'administration du facteur de croissance et de passer d'un gel non-stérile à un spray stérile à usage multiple permettant le contrôle de la dose administrée et une application plus aisée sur la zone à traiter.

Un autre apport majeur du complexe BioChaperone PDGF-BB par rapport à Regranex®, consécutif à la réduction de la quantité de facteur de croissance nécessaire, est l'augmentation du profil de sécurité pour le patient, les thérapies fondées sur des facteurs de croissance conservant un risque de cancer.

Enfin, l'avantage important d'ordre économique du complexe BioChaperone-PDGF-BB réside en la diminution du coût de production et donc du prix de vente final du produit en raison de la réduction de la quantité de principe actif nécessaire. Ceci est d'autant plus important que le coût du traitement de Regranex® est relativement élevé, ce qui en limite sa prescription. Une baisse des prix pourrait ainsi faciliter une généralisation du traitement et une prescription plus en amont, ce qui permettrait de réduire la durée de traitement, d'améliorer les taux de cicatrisation complète et de limiter ainsi le risque d'amputation.

6.4.1.2 Les traitements à venir

6.4.1.2.1 Le traitement de l'ulcère veineux

L'ulcère de la jambe est caractérisé par une plaie cutanée chronique ne cicatrisant pas de manière spontanée. Différentes causes peuvent être à l'origine de cette plaie : des dysfonctionnements vasculaires (veineux, artériels ou mixtes), des infections, des hémopathies, des cancers ou des maladies inflammatoires. 80%³⁰ des cas d'ulcère de la jambe résultent de dysfonctionnements veineux (reflux sanguin veineux, obstruction créant une stase* veineuse), on parle alors d'ulcère veineux.



Figure 11 : Ulcère veineux sous-malléolaire interne à fond fibreux. Source : Collège National des Enseignants de Dermatologie

L'ulcère veineux se caractérise, de manière générale, par une présence unique sur la jambe du patient au niveau de la malléole interne, c'est-à-dire de la face interne de la cheville à l'extrémité inférieure du tibia, ou au-dessus de celle-ci. L'ulcère veineux, pas ou peu douloureux, est souvent de grande taille. Les formes prises par l'ulcère veineux sont diverses : arrondie, ovale ou polylobée.

De même, l'aspect du fond de l'ulcère est variable. Il peut ainsi prendre l'aspect de :

- une escarre ou d'une couenne fibrineuse adhérente, d'un fond sanieux* et purulent dans le cas d'un ulcère infecté ;
- un tissu de granulation rouge propre et lisse dans le cas d'un ulcère en voie de guérison.

Les zones situées au tour de l'ulcère se caractérisent par l'inflammation du derme, de l'épiderme et/ou de l'hypoderme.

La prévalence de l'ulcère veineux varie selon les études de 0,1% à 0,2%³¹. Le pourcentage d'une population qui souffrira d'au moins un ulcère veineux au cours de sa vie est estimé à 1%^{32 33}. L'ulcère

³⁰ Ulcère de Jambe - Collège des Enseignants de Médecine Vasculaire et Collège des Enseignants de Chirurgie Vasculaire, juin 2010

³¹ Plébiologie, 3^{ème} édition, A.-A Ramelet, M. Perrin, P. Kern et H. Bounameaux, Ed. Masson

³² Plébiologie, 3^{ème} édition, A.-A. Ramelet, M. Perrin, P. Kern et H. Bounameaux, Ed. Masson

³³ Dale JJ, Callam MJ, Ruckley CV, Herper DR, Berry PN. Chronic ulcers of the leg : a study of prevalence in a Scottish community. Health Bul, 1983; 41 : 310-314

³⁴ Margolis et al.2002 repris dans Plébiologie, 3^{ème} édition, A.-A. Ramelet, M. Perrin, P. Kern et H. Bounameaux, Ed. Masson

veineux est une pathologie touchant en premier lieu les personnes âgées, la prévalence ayant atteint jusqu'à 1,69% au sein d'un échantillon de 50.000 britanniques dans le cadre d'une étude conduite sur cette pathologie³⁴.

L'ulcère veineux est une pathologie majoritairement féminine avec un rapport de 1 à 3 entre hommes et femmes^{35 36}.

Le taux de récurrence est important pouvant même atteindre 69%³⁷ à 12 mois.

Sans attendre de traiter les causes de l'ulcère veineux qui passent de manière générale par un acte de chirurgie vasculaire parfois très lourd et avant de devoir se résoudre à des traitements chirurgicaux comme la greffe de peau, le traitement de base de l'ulcère veineux passe par des soins locaux qui ont pour but d'assécher et de délimiter la plaie visant à accélérer sa cicatrisation. Il s'agit de différents types de protection et/ou de soins des plaies comme les films de polyuréthane, les hydrocolloïdes, les polymères absorbants, les hydrogels, les pansements au collagène.

Les similitudes des mécanismes de cicatrisation entre les ulcères du pied diabétique et l'ulcère veineux conduisent ADOCIA à envisager de lancer une étude clinique de phase III en Inde sur le traitement de l'ulcère veineux grâce au complexe BioChaperone – PDGF-BB.

6.4.1.2.2 Les escarres

Les similitudes entre les escarres, les ulcères du pied diabétique et les ulcères veineux (localisation sur la partie inférieure du corps, ulcération de cause vasculaire, rôle du diabète comme facteur aggravant, manque de traitement novateur basé sur les facteurs de croissance, conséquences graves pouvant conduire à l'amputation...) conduisent ADOCIA à considérer la cicatrisation de l'escarre au moyen du complexe BioChaperone – PDGF-BB comme un axe de développement intéressant.

Une escarre est une destruction locale plus ou moins importante d'un tissu due à une diminution de la vascularisation de ce dernier. Les escarres apparaissent plus particulièrement chez les personnes âgées, d'autant plus facilement qu'elles sont dans un état général dégradé (dénutrition, déshydratation...) ou dans une situation de compression prolongée s'exerçant sur une surface de peau limitée et plus précisément sur un relief : talon, sacrum, coude, omoplate...

En France, la prévalence des escarres dans la population hospitalisée est estimée à 8,9%³⁸.

La gravité des lésions va de l'apparition d'une simple rougeur de la peau, en passant par un œdème plus ou moins dur, à la nécrose de la peau puis des muscles et de la graisse (tissu adipeux). L'aggravation des lésions peut aller jusqu'à une atteinte du tissu osseux s'accompagnant quelquefois d'une ostéite (inflammation osseuse). En l'absence de traitement, outre l'extension de l'œdème, le principal risque est la surinfection pouvant conduire, dans les cas les plus graves, à l'amputation. Le

³⁵ Evans CJ, Fowkes FGR, Ruckley CV, Lee AJ, Prevalence of varicose veins and chronic venous insufficiency in men and women in the general population, Edinburgh Vein Study. J Epidemiol Community Health, 1999; 53 : 149-153

³⁶ Kurz X; Kahn SR, Abenhaim L, et al. Chronic venous disorders of the leg : epidemiology, outcomes, diagnosis and management : summary of an evidence-based report of the VEINES task force, Int Angiol, 1999 ; 18 : 83-102

³⁷ Nelson EA, Cullum N, Jones J. Venous leg ulcers, Clin Evid, 2004 : 2774-2792

³⁸ Labalette C. & al. Epidémiologie des escarres : résultats de l'enquête nationale de prévalence des escarres chez les patients hospitalisés « Perse 2004 » L'escarre 2007 ; 34 : 15-17

traitement, qui varie selon le stade de l'escarre, passe essentiellement par des soins locaux et l'utilisation de pansements tels que les hydrocolloïdes pour permettre la régénération de la peau. Dans les cas les plus graves, une greffe de peau peut s'avérer nécessaire. En parallèle, l'utilisation d'antidouleurs, voire de produits à base de morphine, est généralement indispensable.

6.4.1.2.3 Les brûlures

La brûlure se définit comme une destruction, partielle ou totale, de la peau, des tissus, voire même des os. La gravité de cette dernière dépend de plusieurs paramètres, et notamment, de sa localisation, sa profondeur, l'étendue de sa surface corporelle ainsi que de sa cause (source de chaleur, substance ou produit caustique, effet de la combustion, rayonnement, électrisation, froid...). Les brûlures sont classées en degré sur une échelle de 1 à 4 selon leur gravité :

- dans le cas d'une brûlure au premier degré, seul l'épiderme est touché ;
- dans le cas d'une brûlure au second degré, le derme est touché et dans les cas des brûlures les plus profondes, la régénération du derme peut-être impossible en raison de l'atteinte vasculaire ou de la destruction de cellules souches ;
- dans le cas d'une brûlure du troisième degré, si la surface brûlée est trop importante, la greffe de peau devient alors indispensable compte tenu de la destruction de l'ensemble des cellules cutanées ; et
- dans le cas d'une brûlure du quatrième degré, les muscles et/ou des os sont également atteints. Le traitement des brûlures les plus graves est forcément chirurgical (excision, greffe de peau).

Les brûlures superficielles peuvent se contenter de soins locaux via l'application de pommades. Dans le cadre des soins locaux, de nombreux facteurs de croissance sont d'ores et déjà utilisés afin de favoriser l'ensemble des phénomènes de la cicatrisation.

En 2007, en France, 400.000 brûlures ont été relevées dont 10.000 ont nécessité une hospitalisation, le nombre de grands brûlés ayant quant à lui été estimé à 3.700 dont un millier ont succombé à leurs brûlures³⁹.

6.4.1.3 La concurrence

6.4.1.3.1 Regranex®

Regranex® est un hydrogel non-stérile qui se présente en tubes multidoses contenant 100 µg de rhPDGF-BB par gramme (0,01%) commercialisé (à la date du présent document de référence, uniquement aux Etats-Unis) par la société HEALTHPOINT BIOTHERAPEUTICS qui l'avait racheté à la société SYSTAGENIX en juin 2011. La société HEALTHPOINT THERAPEUTICS vient d'être rachetée en novembre 2012 par SMITH & NEPHEW.

Son indication d'autorisation de mise sur le marché en Europe (1999) et aux Etats-Unis (1997) se limite au traitement, en association aux soins adaptés à la plaie, des ulcères diabétiques chroniques profonds d'origine exclusivement neuropathique, non ischémique, de surface inférieure ou égale à 5 cm². Regranex® est formulé à pH acide et contient des substances comme du méthyl-parabène, du propyl-parabène et du m-crésol ; la présence de matières non résorbables comme le carbométhyle de cellulose peut provoquer des inflammations.

³⁹ Circulaire DHOS/O4 n° 2007-391 du 29 octobre 2007 relative aux activités de soins de traitement des grands brûlés. Ministère de la Santé

La posologie est d'une application par jour dans le cadre des soins locaux de l'ulcère. Cette application ainsi que le pansement doivent être réalisés par un professionnel de santé. La durée maximale de traitement est de 20 semaines, ce qui correspond à 3 tubes de Regranex® dont le coût unitaire est de l'ordre de 350 euros en France. Le coût global du traitement est très élevé compte tenu du prix de vente de Regranex® et des frais induits par les soins infirmiers.

Par ailleurs, le 9 juin 2008, la FDA a apposé un encart (black box warning) alertant de l'accroissement du risque de mortalité dû à un cancer pour une utilisation excédant trois tubes de Regranex. Cependant, la FDA a bien indiqué que Regranex n'augmentait pas le risque de cancer. L'European Medicines Agency (EMA) a établi que les données ne démontraient pas d'effet (positif ou négatif) de Regranex sur l'incidence du cancer ou la mortalité par cancer. Johnson & Johnson, alors propriétaire de Regranex, a retiré le produit du marché Européen en 2010. Regranex a ensuite fait l'objet de plusieurs cessions et acquisitions et n'a pas été réintroduit sur le marché européen depuis.

6.4.1.3.2 Les substituts de peau

Les substituts de peau constituent des concurrents pour le complexe BioChaperone même si ADOCIA estime que ces derniers ne devraient représenter qu'une part de marché limitée en raison de leurs coûts élevés.

La technologie Dermagraft®, déjà approuvée par la FDA, semble être le traitement le plus abouti. La société qui commercialise le produit est ADVANCED BIOHEALING, acquise par SHIRE en mai 2011, et qui en évalue la part de marché à 5% pour des ventes de 146 millions de dollars²⁹ aux Etats-Unis en 2010. D'autres produits ont également obtenu une autorisation de mise sur le marché de la part de la FDA comme Apligraf® (Organogenesis), GraftJacket® (Wright) ou Oasis Wound Matrix® (Cook Biotech).

Produit (Laboratoire)	Dermagraft® (Shire)	Apligraf® (Organogenesis)	GraftJacket® (Wright)	Oasis Wound Matrix (Smith&Nephew)
Indications approuvées	Ulcère du pied diabétique (>6 semaines)	Ulcère du pied diabétique et Ulcère veineux (>3 semaines)	Ulcère du pied diabétique (>3 semaines)	Ulcère du pied diabétique et Ulcère veineux (>4 semaines)
Types de cellules	Derme	Epiderme et derme	Derme	Derme
Origine des cellules	Cellules humaines	Cellules humaines	Cellules de cadavres	Cellules porcines
Durée de conservation	6 mois	2 semaines	2 ans	2 ans

Tableau 7 : Substituts de peau commercialisés. Source : Rapports des sociétés citées

6.4.1.3.3 Les autres produits en développement

Un premier produit sous forme de spray, le Fibblast®, est commercialisé au Japon à partir du facteur de croissance des fibroblastes FGF-2 (*fibroblast growth factor 2*) développé par la société japonaise KAKEN, associée à OLYMPUS dans le domaine de la cicatrisation. Les fibroblastes produisent, notamment, le collagène et l'élastine, substances situées entre les cellules et constituants majeurs du tissu conjonctif. Le rôle le plus important des fibroblastes est de réparer les lésions dues à un traumatisme. Les fibroblastes peuvent être alternativement contractés ou relâchés par un processus

²⁹ Communiqué de presse du 17 mai 2011 de la société Shire.

dynamique sous l'influence de messagers chimiques variés. En cas d'inflammation par exemple ou de tout processus dégénératif, le fibroblaste joue un rôle réparateur grâce à ses capacités de contraction et favorise la cicatrisation des plaies. Le FGF-2 est approuvé et commercialisé sur le territoire japonais pour diverses indications telles que les escarres, les brûlures et les ulcères des jambes. Une étude clinique de phase III est en cours en Europe pour l'ulcère du pied diabétique. La modalité de traitement proposée est d'une application par jour pendant 12 semaines.

Un autre produit utilisant un peptide analogue de l'angiotensine, intervenant notamment dans la régulation de la tension artérielle, est en développement par le laboratoire DERMA SCIENCES. Une étude clinique de phase II sur 75 patients a montré des résultats comparables au Regranex® en termes de cicatrisation. La modalité de traitement envisagée est d'une application par jour pendant 4 semaines. Derma Sciences a lancé deux études de phase III aux Etats-Unis pour le traitement de l'ulcère du pied diabétique. Ces études cliniques sont en cours.

Enfin, la société HEALOR a conçu un traitement basé sur un peptide précurseur de la protéine kinase-C. Une étude clinique sur une population de 22 individus a été achevée. La modalité de traitement envisagée est d'une application par jour pendant 4 semaines.

6.4.2 Les insulines BioChaperone pour le traitement du diabète

ADOCIA a décidé, au travers de sa plateforme technologique BioChaperone, d'entrer dans le marché du traitement du diabète par l'insulino-thérapie, marché représentant 22,9 milliards de dollars en 2013⁴⁰, avec de nouvelles formulations innovantes d'insuline.

6.4.2.1 La pathologie

Le diabète se définit comme une augmentation du taux de glucose dans le sang. Les deux grandes causes de diabète sont l'absence de sécrétion d'insuline par les cellules du pancréas (diabète de type 1) ou une diminution de la sécrétion d'insuline dans le pancréas et/ou une mauvaise utilisation de l'insuline par l'organisme (diabète de type 2). Par ailleurs, le diabète de type 2 est souvent associé à des pathologies comme l'obésité, les maladies cardio-vasculaires et l'hypertension.

Le diabète est une pathologie chronique mondiale qui toucherait, selon l'International Diabetes Federation (IDF), près de 382 millions de personnes dans le monde en 2013.⁴¹ Toujours selon l'IDF, le nombre de décès imputables à cette pathologie qui était de 5,1 millions en 2013 pourrait doubler d'ici à 2030.

Les différents types de diabète

Le diabète de type 1 est une forme de diabète se manifestant chez le sujet jeune. Le pourcentage de diabétiques souffrant d'un diabète de type 1 sur l'ensemble de la population diabétique est estimé à 10%⁴². Les symptômes de cette maladie sont une miction excessive (polyurie) accompagnée parfois d'acétone dans les urines, une soif intense (polydipsie), un appétit exagéré (polyphagie) et, cependant, un amaigrissement, un taux de sucre dans le sang trop élevé supérieur à 1,4 g/l à jeun (hyperglycémie) et un taux de sucre dans les urines lui aussi trop élevé (glycosurie). Le diabète de type 1 est une maladie auto-immune. En effet, le diabétique de type 1 fabrique des anticorps qui ont la propriété d'attaquer ses propres cellules pancréatiques, tout particulièrement, celles en charge de la fabrication de l'insuline au niveau des îlots de Langerhans*. Quand une grande majorité de ces îlots est détruite (environ 90%), le diabète de type 1 devient inéluctable. Le lien entre cette maladie

⁴⁰ Source: Novo Nordisk, Full year 2013 presentation Feb 2014

⁴¹ : Diabetes International Foundation – Diabets Atlas 2013

⁴² Business Insights - The Diabetes Market Outlook to 2016 – Mai 2011

auto-immune et une prédisposition héréditaire ne suffit pas à lui seul à expliquer la survenance du diabète de type 1: dans 90% des nouveaux cas, il n'y a pas trace d'antécédents de diabète de type 1 dans la parenté et le risque de développer un diabète de type 1 dans le cas où un des deux parents est atteint est inférieur à 2 ou 3%⁴³.

Le diabète de type 2 se caractérise en premier lieu par une résistance des cellules à l'insuline, l'insulino-résistance, même si chez le patient âgé, la fabrication de cette hormone tend à décroître. Le pourcentage de diabétiques souffrant d'un diabète de type 2 sur l'ensemble de la population diabétique est estimé à 90%⁴⁴. Cette maladie du métabolisme empêche le phénomène de glycorégulation et cause ainsi la survenue du diabète, la production en quantité anormalement élevée par le pancréas d'insuline ayant à terme pour effet l'atteinte des îlots de Langerhans provoquant une insulino-déficience. Le diabète de type 2 est considéré comme asymptomatique et sa découverte n'est faite qu'à l'occasion de la mesure du taux de glycémie. La prédisposition génétique est prépondérante, le surpoids étant une cause aggravante du diabète de type 2.

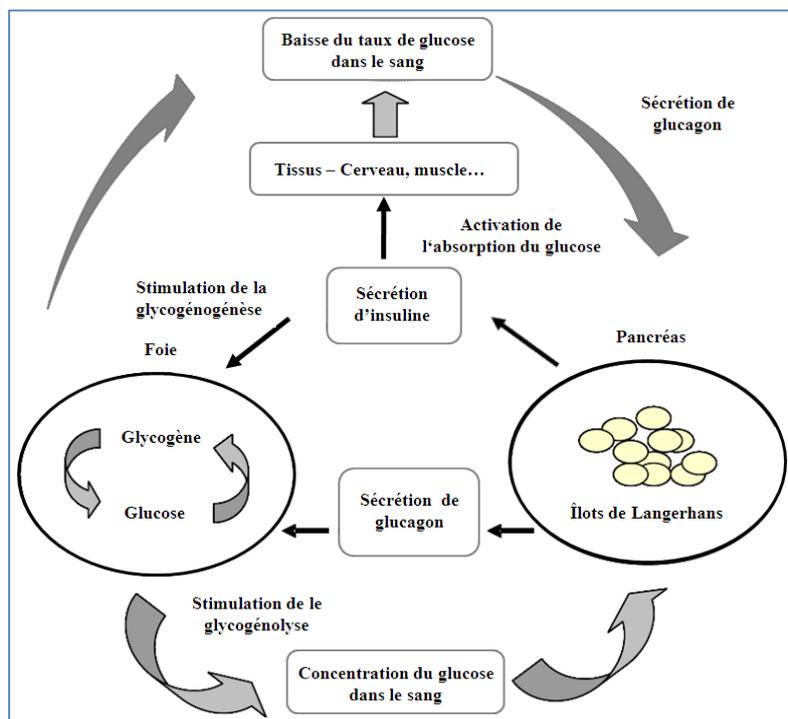


Figure 12 : Production et Action de l'insuline. Source : Business Insights / Fédération Internationale du Diabète

D'autres formes de diabète qualifiées de secondaire (du fait qu'elles sont la conséquence d'autres dérèglements ou pathologies) existent mais leur prévalence sont marginales : défauts génétiques de l'insulinosécrétion, défauts génétiques de l'insulinosensibilité, diabète dû à une pancréatite ou un cancer du pancréas, diabète induit par un médicament ou un toxique... La grossesse peut être aussi la cause d'un diabète qui, s'il disparaît, après l'accouchement peut-être précurseur d'un diabète de type 2.

⁴³ Service de diabétologie du Pr Altman de l'Hôpital européen Georges Pompidou (<http://www.hegp.fr/diabeto/causetype1.html>)

⁴⁴ Business Insights - The Diabetes Market Outlook to 2016 – Mai 2011

Les complications du diabète

Les complications cardiovasculaires sont la principale cause de décès des patients atteints de diabète de type 2 : la morbidité et la mortalité cardiovasculaire y sont multipliées par un facteur 2 à 3 chez l'homme et 4 à 5 chez la femme. Environ 20% des accidents vasculaires cérébraux surviennent chez des diabétiques. A long terme, le diabète peut entraîner des lésions du cœur, des vaisseaux sanguins, des yeux, des reins et des nerfs telles que⁴⁵:

- la rétinopathie diabétique qui est une cause importante de cécité résultant de l'accumulation de lésions des petits vaisseaux de la rétine ; au bout de 15 ans, environ 2 % des diabétiques perdent la vue et environ 10 % ont un grave handicap visuel ;
- les neuropathies diabétiques qui sont des lésions nerveuses causées par le diabète ; jusqu'à 50% des diabétiques en souffrent ; les neuropathies diabétiques peuvent engendrer toutes sortes de problèmes mais les symptômes courants sont des fourmillements, des douleurs, un engourdissement ou une faiblesse dans les pieds et les mains ;
- associée à une mauvaise circulation sanguine, la neuropathie qui augmente le risque d'ulcère du pied pouvant nécessiter l'amputation ;
- le diabète qui figure parmi les principales causes d'insuffisance rénale, entre 10 et 20 % des diabétiques meurent d'une insuffisance rénale ;
- le diabète qui augmente le risque de cardiopathie et d'accident vasculaire cérébral, 50% des diabétiques meurent d'une maladie cardiovasculaire ; et
- le risque global de décès qui est au moins deux fois plus important chez les diabétiques.

Le traitement du diabète par insuline

Le traitement du diabète par insulino-thérapie se décompose en deux parties. Premièrement, le traitement prandial du diabète qui a pour but de réguler la glycémie suite à un repas et deuxièmement, le traitement basal du diabète qui vise à réguler la glycémie continue due à la gluco-génèse hépatique. Le traitement prandial est assuré par des insulines dites rapides et le traitement basal par des insulines dites lentes.

Le traitement prandial

Chez le patient sain, la montée soudaine de la glycémie est contrebalancée par une augmentation également soudaine de la concentration en insuline endogène dans le sang, ce qui a pour effet de maintenir la concentration en glucose dans le sang entre 4,4 mmol/L (0,80 g/L) et 7 mmol/L (1,4 g/L). Le contrôle de la glycémie est décrit comme idéal lorsque la concentration en glucose dans le sang est maintenue entre ces deux bornes.

⁴⁵ Service de diabétologie du Pr Altman de l'Hôpital européen Georges Pompidou (<http://www.hegp.fr/diabeto/causetype2.html>)

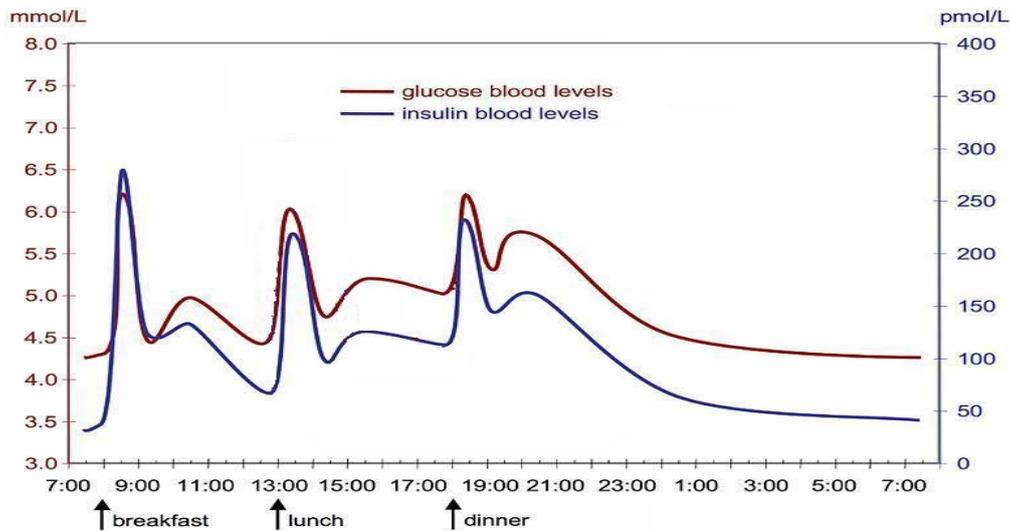


Figure 13 : Glycémie et insuline chez le patient sain. Source : ADOCIA

En revanche, si la concentration en glucose passe en dessous de la valeur de 0,80 g/L, l'individu sera en régime hypoglycémique (qui fait encourir au patient un risque mortel) et lorsque cette concentration sera au-dessus de 1,4 g/L, il sera en régime hyperglycémique.

Chez le patient diabétique, la régulation du taux de glucose est déficiente, ce qui implique que le malade sera exposé à des régimes hyperglycémiques, en particulier après la prise de repas. Dès lors, il est primordial d'offrir un traitement à base d'insuline qui permet d'obtenir une régulation de la glycémie la plus proche de celle du patient sain. Grâce à la technologie de production d'insuline recombinante, deux grands types de traitement se sont imposés : ceux à base d'insuline humaine et ceux à base d'insuline analogue de l'insuline humaine.

Trois produits d'insuline humaine sont commercialisés : Actrapid (Novo Nordisk), Insuman (Sanofi-Aventis) et Humulin (Eli Lilly). Les traitements à base d'insuline humaine présentent l'inconvénient d'être relativement lents à agir. L'insulinémie (taux d'insuline dans le sang), après injection sous-cutanée de ces produits, présente un profil retardé avec un délai d'action d'environ 30 minutes par rapport à celle du patient sain. Cela nécessite donc d'anticiper son repas et de procéder à l'injection environ une demi-heure avant de passer à table. De plus, ces traitements à base d'insuline humaine ne permettent pas d'éviter les hyperglycémies et les hypoglycémies. Ces produits ont pour effet de conduire à une prise de poids des patients et à des risques cardio-vasculaires accrus.

Les analogues de l'insuline ont une séquence primaire modifiée par rapport à celle de l'insuline humaine. Trois analogues d'insuline à action rapide sont aujourd'hui commercialisés : NovoLog (Novo Nordisk), Humalog (Eli Lilly), et Apidra (Sanofi-Aventis). Les analogues d'insuline à action rapide présentent les avantages suivants : une amélioration du contrôle glycémique post-prandial avec une diminution du risque d'hypoglycémie et d'hyperglycémie, une réduction de la prise de poids et un meilleur confort pour le patient grâce à une meilleure souplesse en termes de temps et de dosage de l'insuline. La recherche de nouveaux traitements dont la vitesse d'action serait encore augmentée est poursuivie afin de s'approcher du contrôle normal de la glycémie postprandiale du volontaire sain. Ces nouveaux traitements à base d'insuline sont appelés « ultra rapide ». L'objectif en termes de profil pharmacocinétiques de l'insuline est schématisé ci-dessous.

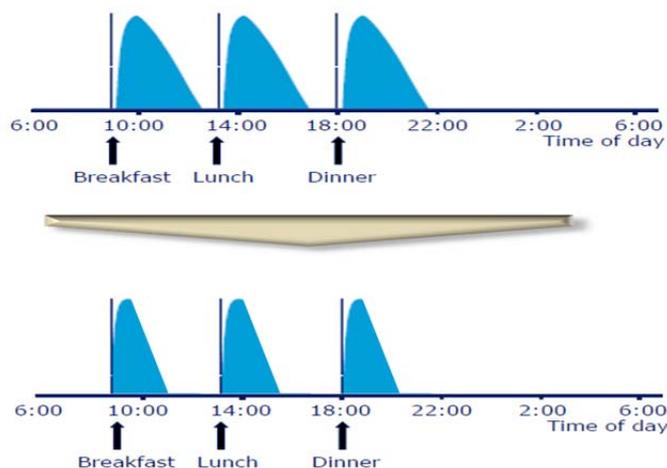


Figure 14 : Objectifs en termes de profil pharmacocinétiques des insulines analogues ultra-rapides, pour un meilleur contrôle de la glycémie prandiale. Source : ADOCIA

Une insuline ultra rapide présenterait l'avantage pour le patient de pouvoir être administrée au moment des repas. De plus, les avantages médicaux apportés par les analogues par rapport à l'insuline humaine pourraient être renforcés, comme, par exemple, la réduction du nombre d'épisodes hypoglycémiques et la diminution de la prise de poids.

Le traitement basal

Au-delà du traitement prandial du diabète et ce, afin de reproduire au plus près le cycle de la sécrétion d'insuline endogène entre les repas ou durant la nuit chez des patients qui ne produisent plus cette hormone ou qui ont un dérèglement de sa production, il faut également recourir à des traitements à base d'insuline à action lente (insuline dite basale). Ainsi cette classe d'insuline permet une libération prolongée d'insuline entre les repas et maintient de ce fait un niveau d'insuline suffisant dans le sang pour réguler la glycémie⁴⁶. A ce jour, il existe deux types de traitement pour couvrir les besoins journaliers en insuline basale : les insulines dites à action longue et les premix insuline rapide / insuline cristallisée.

Deux insulines à action longue sont actuellement sur le marché pour répondre à ce besoin de libération d'insuline sur 24 heures : Lantus (Sanofi Aventis) et Levemir (Novo Nordisk). Une à deux injections journalières sont nécessaires pour couvrir les besoins des patients en complément des insulines prandiales.

Les premix proposés sur le marché (Novo Nordisk et Eli Lilly) consistent au mélange d'une insuline et de protamine (protéine fortement cationique) à différentes proportions. La protamine induit la coacervation* d'une partie des molécules d'insuline, ce qui se traduit par la formation de microcristaux qui restent injectables. Après injection, la fraction libre d'insuline (non cristallisée) conserve son profil rapide tandis que la fraction d'insuline immobilisée sous forme de microcristaux se dissout lentement dans le milieu sous-cutané et présente ainsi un profil d'action retardé. En outre, selon la proportion de protamine, les profils d'action de chaque fraction peuvent être modulés. Néanmoins, aujourd'hui tous les traitements premix commerciaux à base de NPH (Neutral Protamine Hagedorn) ne permettent pas avec la fraction retardée cristallisée de couvrir les besoins en insuline basale sur 24 heures, ni même parfois sur 12 heures. En conséquence, deux injections journalières sont parfois insuffisantes pour couvrir les besoins jusqu'au lendemain matin. Enfin, il est à noter que cette approche par coacervation partielle de l'insuline humaine ou d'un analogue rapide de l'insuline

⁴⁶ Une autre approche consiste en une infusion d'insuline à l'aide de pompe.

souffre d'un inconvénient majeur pour la sécurité du patient. En effet, la formation des microcristaux d'insuline et de protamine peut s'accompagner d'une sédimentation partielle qui peut être à l'origine de mauvais dosages lors de l'injection (risque d'accidents hyper ou hypoglycémiant) et produire dans certains cas le bouchage des aiguilles qui sont de faible diamètre dans le cas de l'insulinothérapie.

De plus, les premix ne sont pas une solution favorable du point de vue médical en raison du profil pharmacocinétique de l'insuline (profil du haut, schéma ci-dessous). En effet, un patient traité avec un premix va être exposé à des quantités importantes d'insuline sur des périodes longues ce qui conduit à un nombre élevé d'hypoglycémies et à une prise de poids importante.

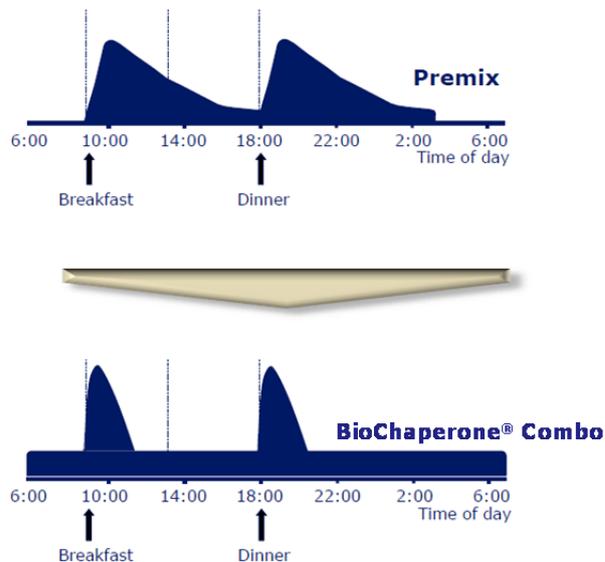


Figure 15 : Objectifs en termes de profil pharmacocinétiques des combos d'insulines. Source : ADOCIA

Il y a donc un besoin d'un traitement permettant de combiner une insuline prandiale et une insuline basale dont le profil pharmacocinétique serait proche de celui du bas dans le schéma ci-dessus. Cette combinaison d'insulines, appelée « Combo », permettrait de réduire le nombre d'injections et également d'offrir un traitement optimal du point de vue de l'insulinothérapie. Du reste cette approche de combiner deux insulines à action basale et prandiale a été validée dans une étude clinique comparant la double injection de Lantus (insuline basale) et d'Apidra (insuline prandiale).

En effet, cette double injection permet un meilleur contrôle de la glycémie par rapport à l'injection d'un Premix⁴⁷.

Epidémiologie

Le diabète est une maladie chronique de dimension mondiale qui concerne de nombreux individus et qui devrait avoir des taux de croissance très élevés au cours des prochaines années au sein des pays émergents. La Fédération Internationale du Diabète⁴⁸ estime qu'entre 2013 et 2035 le nombre de diabétiques dans le monde devraient croître de près de 55% (au sein de la population âgée de 20 à 79 ans) et ainsi passer de 382 millions de personnes à 592 millions. Si l'Europe (+ 22.4%) et l'Amérique du Nord (+ 37.3%) devraient connaître des taux de croissance inférieurs à la moyenne mondiale, les pays émergents auront sans doute à faire face à l'explosion du nombre de diabétiques (Afrique + 109.1%, Asie du Sud-est + 70.6%, Moyen orient et Méditerranée orientale.+96.2%...).

⁴⁷ Clinical Therapeutics, Vol 33, number 7, 2011.

⁴⁸ Diabetes Atlas 5th edition (2012), Fédération Internationale du Diabète

Zones géographiques	Prévalence 2013	Prévalence 2035	Taux de croissance
Afrique	20 millions	41.4 millions	+109%
Moyen-Orient et Méditerranée orientale	35 millions	67.9 millions	+ 96%
Europe	56 millions	68.9 millions	+22%
Amérique du nord	37 millions	50.4 millions	+37%
Amérique centrale et Amérique du Sud	24 millions	38.5 millions	+60%
Asie du Sud-est	72 millions	123,0 millions	+71%
Asie-Pacifique	138 millions	201.8 millions	+46%

Tableau 8 : Estimations de l'évolution du nombre de diabétiques au sein de la population âgée de 20 à 70 ans au niveau mondial. Source : Fédération Internationale du Diabète, 2013

Ce phénomène induit l'augmentation du nombre de diabétiques au sein d'une même population. A l'horizon 2035, le pourcentage de la population diabétique dans l'ensemble des régions à l'exception de l'Europe et de l'Afrique devrait dépasser les 8% .(Source : Fédération internationale du Diabète, 2013).

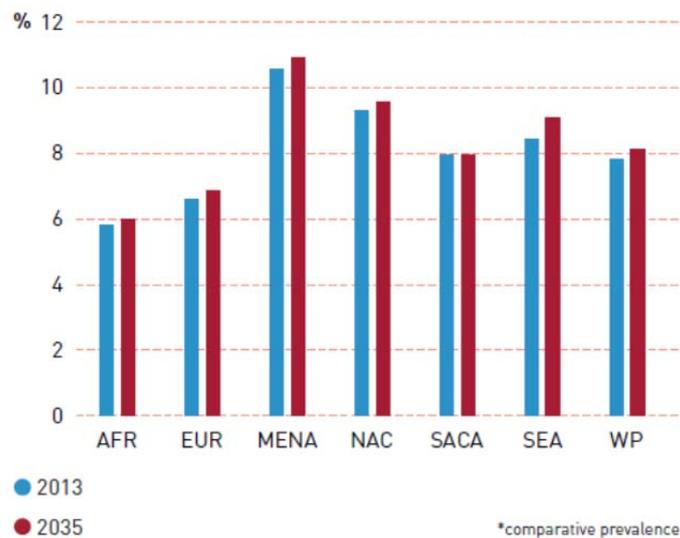


Figure 16 : Prévalence du diabète (en pourcentage) par région au sein de la population âgée de 20 à 79 ans en 2013 et prévisions pour 2035, Source : Fédération Internationale du Diabète. AFR : Afrique, EUR : Europe, MENA : Moyen Orient et Afrique du Nord ; NAC : Amérique du Nord et Caraïbes ; SACA : Amérique du Sud et Centrale ; SEA : Asie du Sud-Est, WP : Asie Pacifique

L'étude ENTRED⁴⁹ 2007-2010 permet de dresser un état des lieux qualitatif de la population diabétique pour la France métropolitaine. La forme de diabète la plus représentée est le diabète de

⁴⁹ L'étude Entred 2007-2010 (« Échantillon national témoin représentatif des personnes diabétiques ») a pour objectif d'approfondir les connaissances sur l'état de santé des personnes diabétiques en France. Entred 2007-2010 est promue par l'Institut de veille sanitaire, qui a

type 2 et concerne 2,2 millions de malades soit 92% d'un nombre total de diabétiques estimé à 2,4 millions. Le traitement du diabète type 2 s'inscrit dans le temps puisque l'ancienneté moyenne de la pathologie est de 11 ans. Cette durée de traitement est encore plus élevée pour les patients souffrant de diabète de type 1 : 17 ans. Le diabète de type 2 est une pathologie de gens âgés, la moyenne s'établissant à 66 ans et le quart de la population diabétique (type 2) a plus de 75 ans. Le diabète de type 1 lui concerne des gens plus jeunes, la moyenne s'établissant à 42 ans. La répartition par sexe du diabète est quasi égale entre les hommes (54%) et les femmes (46%).

6.4.2.2 Le marché

Selon Novo Nordisk*, le marché mondial du traitement du diabète par l'insuline a crû en entre 2003 et 2013 de 13.9% pour représenter plus de 2,1 milliards de dollars, soit près de 50% du total du marché des produits antidiabétiques. Cette domination de l'insuline par rapport aux autres classes de médicaments s'explique par le fait que l'insuline est la seule voie possible pour le contrôle de la glycémie des patients diabétiques de type 1 et qu'à terme, l'utilisation d'insuline devient aussi incontournable pour les patients diabétiques de type 2.

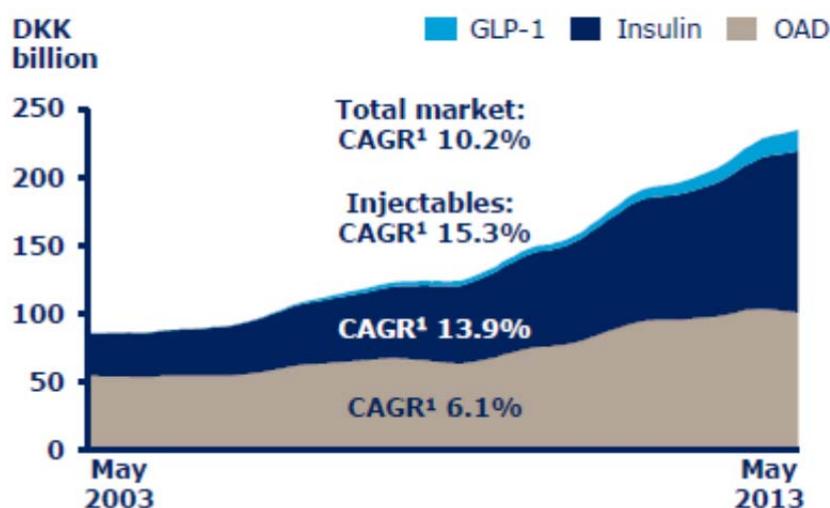


Figure 17 : Marché total du diabète par classe thérapeutique et évolution entre 2003 et 2013 (Source : Novo Nordisk)

La segmentation du marché de l'insuline est guidée par le délai et la durée d'action de cette dernière. A ce titre, l'émergence d'analogues de l'insuline humaine permettant un réel traitement basal du diabète a transformé le marché de l'insuline qui est désormais dominé par Lantus de Sanofi Aventis, produit commercialisé à partir des années 2000, qui représente à lui seul près de 30% du marché avec plus de 6,5 milliards de dollars de chiffre d'affaires en 2012, son concurrent, Levemir, produit par Novo Nordisk, a réalisé lui des ventes supérieures à 1,8 milliards de dollars en 2012.

Le segment des insulines à action rapide (traitement prandial) est dominé par les analogues d'insuline humaine, et ce, malgré un prix supérieur aux insulines humaines, qui ont un délai d'action après injection compris entre 20 et 30 minutes. Les deux produits phares sont NovoLog produit par Novo Nordisk (2,8 milliards de dollars de chiffre d'affaires en 2012) et Humalog produit par Eli Lilly

financé l'étude en partenariat avec l'Assurance maladie, l'Institut national de prévention et d'éducation pour la santé et la Haute autorité de santé.

* Novo Nordisk, présentation au Handelsbanken Large Cap Seminar Stockholm, Septembre 2013

(2,4 milliards de dollars). Eli Lilly avec Humulin domine le segment des insulines d'action à moyen terme avec plus de 1,2 milliards de dollars de vente en 2012. Enfin, le segment des premix, a enregistré un chiffre d'affaires de plus de 2,3 milliards de dollars en 2012 dont près de 1,7 milliard de dollars pour NovoMix de Nordisk.

	Traitement prandial (Fast Acting) Réguler la glycémie suite à un repas	Traitement basal (Long Acting) Réguler la glycémie en continu	Traitement prandial – basal (Action moyen terme et/ou Premix) Injection unique pour une action prandiale et basale
Novo Nordisk	NovoLog® (2,8 Mds USD / échéance du brevet en 2014) Novolin N& R (\$1,5 Mds USD)®	Levemir® (1,8 Mds USD) Tresiba® (approuvé en 2012 en Europe et au Japon, échéance du brevet 2024)	Novomix® (1,7 Mds USD)
Eli Lilly	Humalog® (1,8Mds USD / échéance du brevet en 2013) Humulin (1,2 Mds USD)	/	Humalogmix (0,6 Mds USD) Humulin NPH
Sanofi	Apidra (0,3 Mds USD / échéance du brevet en 2017) Insuman (0,2 Mds USD)	Lantus (6,5 Mds USD / échéance du brevet en 2015)	Insuman NPH

Tableau 9 : Synthèse du marché de l'insuline en 2013. Source : Rapports annuels des sociétés, ADOCIA.

Le marché de l'insuline devrait être dans les cinq années à venir un marché relativement stable (+2,5% de taux annuel de croissance anticipée entre 2010 et 2016) sur lequel certains produits phares devraient voir leurs ventes s'éroder sur la même période (Lantus : -0,7% et Levemir : -5,8% en croissance annuelle sur le segment du traitement basal) et pour d'autres devraient connaître des taux de croissance annuel supérieurs à celui du marché : NovoRapid +6,8% ou Novomix +3%.⁵¹

Chiffres d'affaires anticipés pour la période 2010-2016 du marché de l'insuline humaine et des analogues d'insuline humaine en millions de dollars

2010	2011	2012	2013	2014	2015	2016
17 262	18 486	19 425	20 026	20 451	20 017	19 964

Source : Business Insights

Malgré cette stabilité de la taille du marché, Datamonitor⁵² envisage l'émergence de laboratoires pharmaceutiques de taille modeste travaillant sur le profil pharmacocinétique* ou la galénique d'insulines existantes face aux grands laboratoires pharmaceutiques qui devraient eux poursuivre la recherche sur de nouvelles molécules. De même, les recherches devraient porter sur la réduction des effets secondaires des insulines que sont, par exemple, l'hypoglycémie et la prise de poids. Toujours selon la même étude, les insulines prandiales seraient les insulines faisant l'objet du plus grand nombre d'études cliniques en cours avec 14 études sur un total de 26 dont 6 de phase I, 4 de phase II, 2 de phase III et enfin, 2 études post-phase III. Les études sur des insulines basales seraient au nombre de 7 (3 de phase I et 3 de phase II ainsi qu'une étude de phase III). Les autres études concerneraient notamment des premix.

⁵¹ The Diabetes Market outlook to 2016. Business Insights. Mai 2011.

⁵² R&D Trends : Insulin Antidiabetics – The future is analogs. Datamonitor. Mai 2011

6.4.2.3 Les études cliniques conduites par ADOCIA

6.4.2.3.1 Insuline humaine Hinsbet (acronyme de Human Insulin is Better)

Une étude pré-clinique sur le cochon (modèle animal le plus couramment utilisé pour étudier la pharmacocinétique et pharmacodynamie* de l'insuline) promue par ADOCIA a pu démontrer que HinsBet réduit la durée du délai d'action de l'insuline humaine.

Une étude de phase I également promue par ADOCIA a été dès lors réalisée par une « contract research organization » (CRO) allemand I.K.F.E (se référer au paragraphe 6.4.3.2 « Un recours maîtrisé à la sous-traitance pour la conduite des études cliniques ») et s'est déroulée au cours des mois de novembre et décembre 2010, le rapport final de l'étude ayant été publié en avril 2011. L'étude a été menée en double aveugle selon un cross over randomisé sur 12 volontaires sains de sexe masculin (âge moyen 27,2 ans avec un écart de plus ou moins 6,6 ans) et ses objectifs généraux étaient d'établir la sécurité du traitement, s'agissant de la première exposition de cette formulation sur l'homme, ainsi que les profils de pharmacodynamie et de pharmacocinétique de HinsBet en comparaison de NovoLog (analogue d'insuline rapide produit par Novo Nordisk) et d'Actrapid (insuline humaine rapide produite par Novo Nordisk).

Dans trois procédures de clamp euglycémique* consécutives (injection de glucose par perfusion pour maintenir la glycémie du patient constante et ainsi contrebalancer l'hypoglycémie induite par l'injection d'insuline), chaque sujet a reçu l'équivalent de 12 UI* d'insuline et a été suivi pendant 6 heures durant lesquelles leur taux de glucose a été maintenu constant par infusion de glucose pour compenser la chute due à l'insuline injectée.

L'objectif principal de l'étude était le temps pour atteindre le maximum de glucose perfusé (GIR-Tmax). Les objectifs secondaires de l'étude étaient le maximum de glucose perfusé (GIRmax), le temps pour atteindre la moitié du GIRmax (GIR-T50), le maximum de la concentration d'insuline dans le sang (INSmax), les temps pour atteindre le maximum et la moitié du maximum de la concentration d'insuline dans le plasma (INS-Tmax et INS-T50) et, enfin, le nombre et la nature des effets secondaires.

Les résultats se sont avérés très encourageants. Tout d'abord, l'ensemble des injections de HinsBet ont été bien tolérées et aucun effet secondaire n'a été reporté. De plus, l'évolution du GIR (« Glucose Infusion Rate », vitesse de perfusion du glucose) a montré que la vitesse d'action de HinsBet était semblable à celle de NovoLog (insuline analogue) et que HinsBet produit son effet (baisse de la glycémie) 20 minutes plus tôt qu'Actrapid (insuline humaine).

Résultats de l'étude de Phase IIa sur 20 diabétiques de type 1 (Allemagne) HinsBet® (BioChaperone® Insuline humaine) comparé à un analogue rapide NovoLog®

A la suite des résultats de phase I, ADOCIA a décidé de poursuivre le développement clinique de HinsBet par la réalisation d'une étude clinique de phase IIa chez des diabétiques de type 1.

Cet essai a été mené au sein d'un même centre, en double aveugle, randomisé, en cross-over auprès de 20 patients diabétiques de type 1 selon la technique du clamp euglycémique. L'objectif de cette étude était de comparer les profils pharmacocinétiques, les profils pharmacodynamiques et la sécurité de HinsBet® par rapport à NovoRapid®, une insuline analogue rapide après 3 injections consécutives de chaque produit à chaque patient.

Les résultats obtenus montraient que l'effet hypoglycémiant de la formulation optimisée d'HinsBet® est aussi rapide que celui de NovoRapid® (insuline aspart, une des insulines modernes rapides). En outre, aucun effet secondaire et aucune modification des paramètres cliniques n'ont été observés au cours de cette étude. La tolérance locale de HinsBet® a été jugée très bonne et comparable à celle de

NovoRapid®. Enfin, l'administration répétée sous la forme de trois injections consécutives de HinsBet® a montré des variabilités intra et inter individuelles des paramètres pharmacologiques similaires à celles de NovoRapid®.

Nouvelle formulation optimisée d'HinsBet : résultats précliniques

Adocia avait tenu à faire progresser rapidement HinsBet en clinique, afin de réaliser la preuve de concept du produit chez l'homme et de valider l'usage de BioChaperone comme excipient pour une formulation d'insuline. En parallèle, la Société a continué à investiguer différents candidats BioChaperone et a mis au point une formulation optimisée d'Hinsbet, dont le profil pharmacodynamique en préclinique (cochon) s'est révélé encore meilleur que celui de la première formulation d'Hinsbet, avec une activité très proche de celle de Novolog (cf. Figure 18).

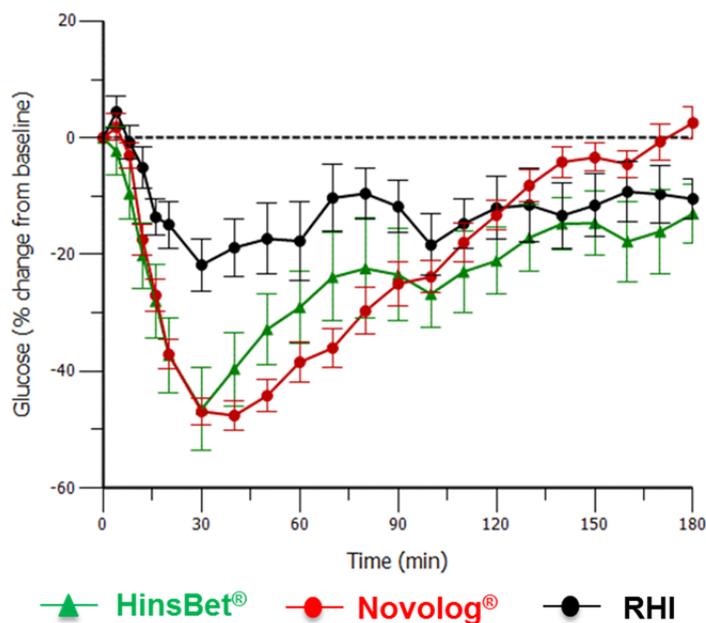


Figure 18 Profils pharmacodynamiques de la nouvelle formulation d'HinsBet (en vert), de Novolog (Insulin aspart, en rouge) et de l'insuline humaine recombinante (RHI, en noir) chez le cochon, modèle préclinique corrélé à l'homme.

Sur la base des résultats de Phase I de la première formulation et des résultats très prometteurs de la nouvelle formulation, Adocia prévoit de poursuivre le développement de la deuxième génération d'Hinsbet et a préparé un dossier de soumission pour une étude clinique de Phase IIa, dont le lancement est prévu pour 2014.

6.4.2.3.2 Insuline analogue ultra rapide

Une étude préclinique sur le modèle animal (cochon) a démontré l'augmentation de la vitesse d'action du complexe BioChaperone – Humalog face à Humalog seul ainsi qu'une durée d'action plus courte du phénomène hypoglycémiant, du fait d'une absorption plus rapide de Humalog par l'organisme, liée à la présence de BioChaperone, et l'élimination plus rapide par l'organisme.

Cette étude préclinique semble en outre démontrer la réduction de l'hétérogénéité de l'action de Humalog entre cobayes en raison de la présence de BioChaperone. Le même type de performance a été obtenu en appliquant BioChaperone à NovoLog, l'insuline rapide de Novo Nordisk.

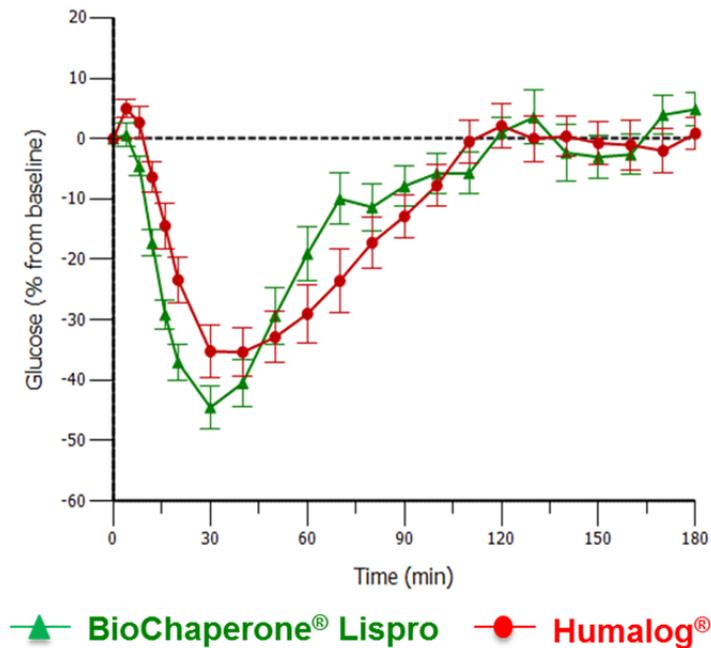


Figure 19 : Profil pharmacodynamique de BioChaperone Lispro vs. Humalog (insuline Lispro, Eli Lilly) chez le Chien.

Source : ADOCIA

Sur la base de ces résultats, ADOCIA a signé en 2011 un accord de licence et de collaboration avec le groupe pharmaceutique américain Eli Lilly. Aux termes de cet accord, ADOCIA accordait à Eli Lilly les droits exclusifs mondiaux d'un polymère BioChaperone pour le développement, la fabrication et la commercialisation de BioChaperone Humalog. Cet accord couvrait toutes les indications potentielles de BioChaperone Humalog. Eli Lilly finançait le développement, y compris les études cliniques, de BioChaperone Humalog, ADOCIA et Eli Lilly gérant la collaboration au travers un comité de direction conjoint.

En Juillet 2012, la société Eli Lilly a référencé, sur le site américain dédié aux essais cliniques (clinicaltrials.gov), la préparation d'une étude de phase I avec le produit BioChaperone Lispro (nom commercial d'Humalog). Cette étude a été réalisée avec succès, les résultats ayant permis d'atteindre tous les objectifs cliniques fixés. En juillet 2013, Adocia a annoncé par communiqué de presse la fin de son contrat avec Eli Lilly.

Cette étude continue de faire l'objet de certaines clauses de confidentialité associées au partenariat avec Eli Lilly (qui a pris fin en juillet 2013). Par conséquent, les résultats cliniques de cette étude clinique ne peuvent pas être présentés tant que ces clauses de confidentialité s'appliquent.

6.4.2.4 Les études cliniques à venir

6.4.2.4.1 HinsBet

En parallèle du développement clinique d'HinsBet, une version optimisée de BioChaperone pour HinsBet a été mise au point. Cette formulation optimisée de HinsBet devrait être testée contre NovoLog dans une étude clinique de phase IIa sur 12 patients diabétiques de type 1 au cours de l'année 2014. Le dossier de demande d'essai clinique a été soumis aux autorités réglementaires allemandes fin 2013. La Société a reçu l'autorisation de lancer cet essai en février 2014. Toutefois, et sur la base des récents résultats obtenus sur l'insuline ultra fast analogue, la Société devrait revoir le

protocole et soumettre un amendement aux autorités réglementaires. Le lancement de l'étude est maintenant prévue en septembre 2014.

Cette étude clinique a pour objectif de valider la meilleure efficacité de cette nouvelle formulation à base d'insuline humaine afin de poursuivre le développement clinique d'HinsBet.

Le succès de cette étude clinique devrait conférer plus de valeur à HinsBet et devrait ainsi permettre d'établir un partenariat avec un grand groupe pharmaceutique capable de réaliser les études cliniques complémentaires pour obtenir l'autorisation de mise sur le marché du produit.

6.4.2.4.2 *Insuline analogue ultra rapide*

Fort des résultats de Phase I prometteurs obtenus dans le cadre du partenariat avec Eli Lilly, Adocia a lancé en janvier 2014 une étude Phase IIa sur 36 patients diabétiques de Type 1. L'objectif de cette étude est de comparer les profils pharmacocinétique et pharmacodynamique du complexe BioChaperone Humalog avec ceux d'Humalog seul. En date du 9 avril 2014, Adocia a annoncé les résultats de cette étude : BioChaperone Lispro est significativement plus rapide qu'Humalog chez les patients diabétiques de type 1 (début d'action 30% plus rapide et effet métabolique précoce 69% supérieur).

6.4.2.4.3 *Combinaison insuline prandiale et insuline basale*

Des tests in vitro ayant démontré la possibilité grâce à la technologie BioChaperone de solubiliser l'insuline Glargine à pH neutre et de la mélanger avec n'importe quelle insuline prandiale dont les analogues d'insuline à action rapide (Apidra, Humalog et Novolog), ADOCIA a établi, en associant ces deux produits, une preuve du concept dans le modèle préclinique du chien qui satisfait à de nombreux critères recherchés pour des premix : la solubilité complète des deux protéines au même pH avec une bonne stabilité, l'obtention de profils pharmacocinétique et pharmacodynamique établissant que la vitesse d'actions de l'analogue rapide (Humalog dans les figures ci-après) n'est pas substantiellement modifiée par la présence de Lantus et d'un polymère BioChaperone dans la formulation et que la durée d'action de Lantus est également substantiellement préservée.

En définitive, comme le montre la figure ci-dessous, BioChaperone permet d'obtenir la même performance que celle obtenue avec la double injection contrôle (Lantus et Humalog injectés séparément).

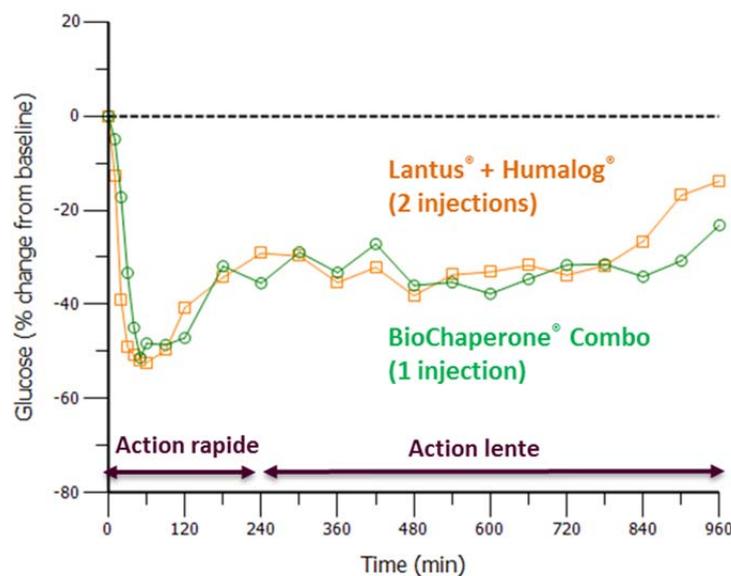


Figure 20 : Comparaison des profils pharmacodynamiques du Combo Adocia BioChaperone Glargine-Lispro et de la double injection d'insuline Glargine et Insuline Lispro : résultats précliniques chez le chien (modèle corrélé à l'homme). Source Adocia

D'autre part il a également été montré dans ce modèle préclinique chien corrélé à l'homme que la combinaison des deux insulines grâce à la technologie BioChaperone permettait d'obtenir un profil d'action optimisé par rapport à celui obtenu avec le Premix (ici HumalogMix), comme l'indique la figure suivante.

En effet dans le Combo BioChaperone Lantus Humalog, la vitesse d'action de l'analogue rapide (Humalog) est bien décorrélée de celle de l'insuline basale (bonne transition entre les deux actions distinctes des deux insulines) alors que l'action du premix est caractérisée d'une part par une action de la fraction rapide du premix qui traîne et qui risque de produire des hypoglycémies postprandiales, et d'autre part par une durée d'action de la partie lente qui ne dure pas assez longtemps et qui risque de produire des hyperglycémies (nocturnes en particulier).

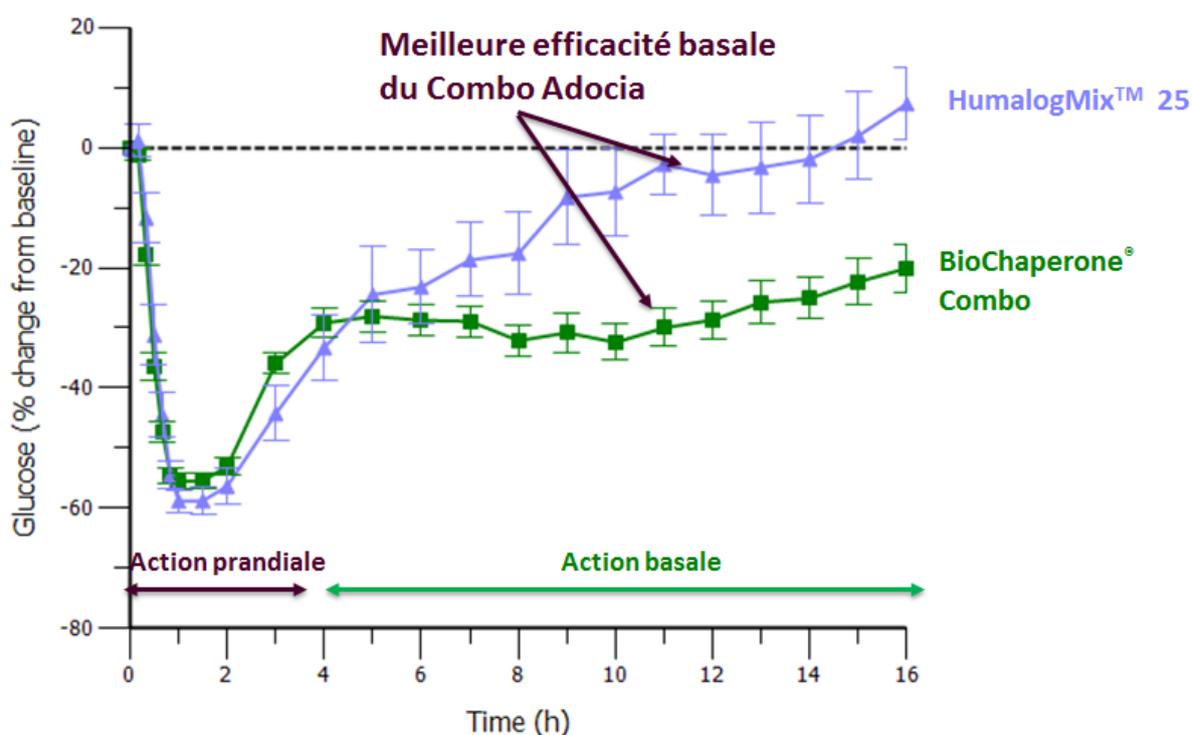


Figure 21 : Comparaison des profils pharmacodynamiques du Combo Adocia BioChaperone Glargine-Lispro et du Premix HumalogMix25 (Insuline Lispro et Insuline Lispro NPH) : résultats précliniques chez le chien (modèle corrélé à l'homme)

Sur la base de ces résultats positifs, ADOCIA a initié une étude clinique de phase I/II sur vingt patients diabétiques de type 1 en novembre 2013. Cette étude a pour but de démontrer que cette combinaison permettrait d'offrir aux patients diabétiques un meilleur contrôle glycémique qu'avec un Premix d'insuline analogue tel que HumalogMix à base d'insuline Lispro (Eli Lilly) ou NovoMix® à base d'insuline Aspart (Novo Nordisk). Pour cela, les profils pharmacodynamique et pharmacocinétique de la combinaison BioChaperone Glargine Lispro, seront comparés à ceux d'HumalogMix, en étude croisée (cross-over) chez 20 patients diabétiques de type 1, sous clamp euglycémique.

Les résultats préliminaires de cette étude ont été annoncés le 27 Février 2013 et les résultats complets ont été communiqués le 20 mars 2014 :

- le début de l'action de BioChaperone Combo est au moins 30% plus rapide que celui d'HumalogMix,
- la durée d'action observée est supérieure à 30 heures chez la majorité des patients,
- la formulation BioChaperone Combo est bien tolérée.

6.4.2.5 La concurrence

6.4.2.5.1 La concurrence pour le traitement prandial du diabète

Novo Nordisk

Novo Nordisk développe une nouvelle formulation de son insuline analogue rapide (insuline aspart) dont l'action serait plus rapide que celle de NovoLog (FiAsp, analogue à action ultra-rapide). Novo Nordisk a lancé une phase III fin 2013. Les premières publications relatives aux profils pharmacocinétiques et pharmacodynamiques montrent qu'il a un effet « Fast-in » (accélération du début de l'action). Bidel

La société américaine Bidel a, à l'instar d'ADOCIA, identifié l'intérêt d'un produit à base d'insuline humaine présentant une action aussi rapide que celle des analogues. Ainsi Bidel a développé une formulation d'insuline humaine à action rapide dénommée VIAject™ (BIOD-090) dont la performance semble être comparable à celle des analogues.

VIAject était une formulation d'insuline humaine avec de l'acide éthylène diamine tétra acétique (EDTA) ainsi que de l'acide citrique donc, de fait, avec un pH acide d'environ 4,5. La concentration de VIAject en insuline était 4 fois inférieure à celle des produits commerciaux. VIAject a été testée dans de multiples études de Phase I, II, et III. En Phase I, les résultats avaient démontré que la technologie de BODEL permettait une absorption de l'insuline humaine (insulinémie) et une régulation du taux de glucose (glycémie) aussi rapide que l'insuline analogue Lispro et plus rapide que l'insuline humaine Humulin aux mêmes doses⁵. En Phase III, VIAject avait démontré sa non-infériorité à une insuline humaine commerciale, Humulin (Eli Lilly)⁵⁵. Cependant, l'administration de VIAject™ causait des douleurs au niveau du site d'injection. Bidel a demandé une autorisation de mise sur le marché de cette formulation (VIAject™) aux Etats-Unis en Octobre 2010. En réponse à cette demande, la FDA a adressé une lettre stipulant à Bidel que cette demande était refusée. La FDA a demandé à Bidel d'effectuer une nouvelle étude clinique de phase III sur patients diabétiques de type 1 et 2, jugeant que les données générées initialement étaient insuffisantes et ne montraient pas la supériorité de ce produit.

En conséquence, Bidel a procédé à de nouvelles études précliniques de performance et a identifié une nouvelle formulation d'insuline humaine, BIOD-123 qui a montré des profils pharmacocinétique et pharmacodynamique équivalents au premier produit VIAject™ mais avec une diminution des réactions au site d'injection. BIOD-123 a été testée en Phase I et II. En septembre 2013, Bidel annoncé des résultats positifs de Phase II démontrant la non-infériorité de BIOD-123 par rapport à Humalog en termes de contrôle de la glycémie prandiale (taux de HbA1C).

En utilisant le même type de formulation (citrate-EDTA), BODEL a également initié le développement de formulations ultra-rapides d'insuline Lispro (insuline analogue prandiale, Humalog®, Eli Lilly), BIOD-250 et BIOD-238. BIOD-250 a été testée en Phase II et a démontré une accélération de l'action prandiale par rapport à Humalog, ainsi qu'une bonne tolérabilité. Cependant, cette formulation ne présentait pas une stabilité suffisante pour un développement commercial. Début 2014, BODEL a annoncé poursuivre le travail de développement d'une nouvelle formulation respectant ces critères de stabilité.

Halozyme Therapeutics

Halozyme Therapeutics, a récemment mené une étude clinique visant à démontrer l'augmentation de la vitesse d'absorption d'insuline humaine ou d'insuline analogue. Halozyme Therapeutics développe une enzyme humaine recombinante, la hyaluronidase PH20, dont l'activité consiste à dépolymériser l'acide hyaluronique dans les conditions physiologiques. Ce polysaccharide constitutif de la matrice extracellulaire est présent dans de nombreux tissus, connectifs, épithéliaux et nerveux. Il est, en particulier, présent dans le milieu sous-cutané où l'injection de la hyaluronidase va conduire à une dégradation de la matrice. La diffusion des protéines co-injectées avec cette enzyme est améliorée, ce qui conduit à une accélération de la diffusion du principe actif du site d'injection vers le réseau capillaire sanguin⁵⁷. Cette technologie est en particulier appliquée à des anticorps monoclonaux pour permettre leur administration sous-cutanée plutôt qu'intra-veineuse (produits approuvés en Europe en 2013 et 2014, en partenariat avec Roche : Herceptin SC et MabThera SC).

Dans une étude clinique de phase I⁵⁸, l'effet de la hyaluronidase sur la vitesse d'absorption dans le compartiment sanguin a été mis en évidence avec l'accélération de l'absorption de l'insuline humaine par co-administration de la PH20 avec Humulin et l'accélération de l'absorption d'une insuline analogue par co-administration de la PH20 avec Humalog.

Une étude clinique de phase II sur des diabétiques de type 1 a également mis en évidence l'effet positif de la PH20 sur la pharmacocinétique de l'insuline humaine par co-administration de Humulin avec la hyaluronidase. De plus, l'étude a mis en évidence une réduction de la glycémie postprandiale et moins d'hypoglycémie en comparaison avec Humulin seule.

En 2012, une étude clinique de Phase II sur des diabétiques de type 1 a mis en évidence l'effet d'accélération de PH20 sur deux analogues d'insuline : insuline Lispro et insuline Aspart. L'étude des deux montrait une amélioration du contrôle de la glycémie post-prandiale pour les analogues formulés avec PH20 par rapport à l'insuline Lispro.

Cependant, à ce jour, cette enzyme ne peut pas être formulée avec l'insuline pour des raisons de stabilité de cette dernière et le traitement consiste donc en une co-administration par mélange extemporané de l'insuline et de la hyaluronidase. Halozyme envisage d'administrer ses analogues ultra-rapides dans des pompes, ce qui permet de contourner cette difficulté tout en prenant position sur le futur marché du pancréas artificiel.

Mannkind

La société Mannkind a été fondée en 1991 par Alfred Mann. En rachetant la société Pharmaceutical Discovery, Mannkind a fait l'acquisition de la technologie Technosphere et de l'inhalateur Medtone. Afrezza, une insuline humaine inhalable, est issu de l'acquisition de ces technologies. Il s'agit d'une insuline humaine ultra-rapide dont le pic de concentration est observé 12 à 15 minutes après l'inhalation. L'insuline délivrée par cette voie aurait également une action plus courte et ne présenterait pas de queue contrairement à l'insuline humaine administrée par voie sous-cutanée. Son profil pharmacocinétique serait donc très proche de celui de l'insuline sécrétée par le pancréas chez les individus sains. Cela se traduirait par un meilleur contrôle de la glycémie auprès la prise du repas et une réduction du pourcentage d'hémoglobine glyquée, HbA1c.

⁵⁷ G. I. Frost Recombinant human hyaluronidase (rHuPH20): an enabling platform for subcutaneous drug and fluid administration Expert opinion on drug delivery 2007, 4, 4, 427-440

⁵⁸ D. E. Vaughn, R. C. Yocum, D. B. Muchmore, B. J. Sugarman, A. M. Vick, I. P. Bilinsky and G. I. Frost Accelerated pharmacokinetics and glucodynamics of prandial insulins injected with recombinant human hyaluronidase Diabetes Technol. Ther 2009, 11, 6, 345-352

Sur la base de ces résultats, Mannkind a soumis une première demande d'autorisation de mise sur le marché en 2009. Dans une première lettre de réponse en mars 2010, la FDA exigeait des informations supplémentaires. Après une rencontre avec la FDA, Mannkind a à nouveau déposé son dossier de demande d'approbation que la FDA a rejeté en janvier 2011. Dans une seconde lettre de réponse complète, la FDA rejetait l'utilisation d'Afrezza chez les adultes diabétiques de type 1 et 2 exigeant deux études cliniques de phase III supplémentaires avec le nouvel inhalateur, appelé Dreamboat.

En août 2013, la société a annoncé les résultats de ces deux études cliniques de phase III. Ces études ont permis d'établir la non-infériorité contre NovoLog (Insulin Aspart, NovoNordisk) chez les diabétiques de type 1 et une supériorité contre les antidiabétiques oraux chez les diabétiques de type 2, tout en maintenant les résultats de sécurité, une réduction du nombre d'hypoglycémies et une réduction de la prise de poids. La société a resoumis son dossier de demande de mise sur le marché sur la base de ces résultats.

Le 10 janvier 2014, Mannkind a annoncé que le comité en charge des médicaments dans les domaines de l'endocrinologie et du métabolisme (Endocrinologic and Metabolic Drugs Advisory Committee) de la FDA a fixé la date potentielle de revue du dossier AFREZZA au 01 avril 2014. Cette date doit être confirmée par une note (Federal Register notice) de la FDA.

En 2005, la société Pfizer avait fait approuver une insuline inhalable, Exubera. Ce produit a été un échec commercial et a été rapidement retiré du marché.

6.4.2.5.2 *La concurrence pour le traitement du diabète à base de combos*

Novo Nordisk

Novo Nordisk développe actuellement une formulation combo à base de NovoLog (analogue à action rapide) et de Degludec qui est un analogue lent de l'insuline développé par Novo Nordisk.

Degludec est développé pour remplacer Detemir dans les années à venir afin de permettre à Novo Nordisk de disposer d'un produit présentant un profil d'action proche de celui de Lantus, et par conséquent plus long que celui de Detemir.

Novo Nordisk a publié récemment⁵⁹ les résultats d'une étude clinique sur patients diabétiques de type 2 dans laquelle la performance de deux combos Degludec / NovoLog (à deux proportions différentes : 70/30 et 55/45) a été comparée à celle de Lantus durant 16 semaines. Les résultats présentés indiquent que les injections journalières du combo Degludec sont bien tolérées par les patients et permettent un contrôle de la glycémie comparable à celui de Lantus avec des taux d'hypoglycémie plus faibles. Par ailleurs, ces combos permettent un meilleur contrôle de la glycémie postprandiale (après la prise d'un repas) du fait de l'action rapide d'Aspart.

Novo Nordisk a obtenu en 2013 l'autorisation de mise sur le marché au Japon et en Europe de Tresiba[®], (insuline Degludec), et de Ryzodeg[®], la combinaison de Degludec avec Novolog (combo insuline lente-insuline rapide). Ryzodeg est le premier produit de ce type autorisé à entrer sur le marché. Cependant, ces produits ne sont pas encore autorisés aux Etats-Unis ; en effet, la FDA a demandé à Novo de réaliser des études complémentaires sur les potentiels effets secondaires cardiovasculaires de Tresiba, retardant de plusieurs années une potentielle entrée sur le marché du

⁵⁹ A New-Generation Ultra-Long-Acting Basal Insulin With a Bolus Boost Compared With Insulin Glargine in Insulin-Naive People With Type 2 Diabetes: A randomized, controlled trial, Heise,T.; Tack,C.J.; Cuddihy,R.; Davidson,J.; Gouet,D.; Liebl,A.; Romero,E.; Mersebach,H.; Dykiel,P.; Jorde,R., Diabetes Care, 2011, 34(3), 669-674.

produit. Le Combo d'insulines d'Adocia, basé sur Lantus (insuline glargine), bénéficie au contraire de la grande quantité de données disponibles positives relatives à la sécurité de l'insuline glargine.

La société Bidel

Bidel développe actuellement une formulation ultra-concentrée d'insuline humaine (IU400), BIOD-531 que la société souhaite positionner d'une part comme concurrent des produits Premix et d'autre part comme traitement des patients sévèrement résistants à l'insuline. Bidel a annoncé en Février 2014 les résultats préliminaires de sa Phase II chez des patients obèses non diabétiques comparant BIOD-531 à Humulin R U-500 (insuline humaine concentrée, Eli Lilly) et à Humalog Mix 75/25 (Eli Lilly). BIOD-531 a montré un profil de tolérance et de sécurité comparable à celui d'HumalogMix. Par rapport à HumalogMix, les résultats montrent une accélération significative du début de l'action prandiale du produit, et un allongement de l'action basale jusqu'à environ 18h post-injection.

6.4.2.6 Les avancées apportées par la technologie BioChaperone

Les développements conduits par ADOCIA concernent l'ensemble des segments du traitement du diabète par l'insuline (insuline humaine, insuline analogue, Combo). Ce sont ainsi des marchés d'une valeur totale de plus de 7 à 8 milliards de dollars que la Société pourrait adresser via la signature de partenariats (se référer au paragraphe 6.3.2.2 « Le marché »). La Société a démontré (se référer au paragraphe 6.3.2.4 « Les études cliniques conduites par ADOCIA et les études cliniques à venir »), à partir d'insulines commercialisées par de grands laboratoires pharmaceutiques, qu'il était possible grâce à la plateforme technologique BioChaperone d'envisager de produire et de commercialiser à terme :

- un complexe BioChaperone-insuline humaine, HinsBet, ayant un délai d'action plus rapide que celui d'une insuline humaine et similaire à celui d'une insuline analogue dans le cadre d'une étude de phase I et d'une étude de phase IIa;
- un complexe BioChaperone-insuline à action rapide (Humalog ou NovoLog) ayant un délai d'action plus rapide que la seule insuline analogue, actuellement testé en Phase II ; un complexe à pH neutre BioChaperone-insuline à action rapide (Humalog par exemple) -insuline à action lente (Lantus) formant un Combo unique conservant la rapidité d'action d'Humalog tout en permettant l'action basale de Lantus jusqu'à seize heures après son injection dans le cadre d'une étude préclinique tout comme une double injection des produits Lantus et Humalog, actuellement testé en Phase I/II

ADOCIA a, par ailleurs, bénéficié du soutien d'OSEO et du FEDER au travers de subventions et d'avances remboursables d'un montant total de 1.640.000 euros (se référer au paragraphe 22.2 « Contrats conclus avec OSEO » du présent document de référence).

6.4.3 Formulation innovante d'anticorps monoclonaux

Afin de valoriser sa plateforme technologique BioChaperone et signer à terme des accords de licence, ADOCIA conduit actuellement deux programmes de développements collaboratifs avec des grands noms de l'industrie pharmaceutique pour le développement de nouvelles formulations de leurs protéines thérapeutiques. Ces nouvelles formulations ont pour objectif d'améliorer l'efficacité, la sûreté et la compliance des protéines thérapeutiques des partenaires d'ADOCIA en apportant de nouvelles propriétés à des « Best-in-Class Products » en devenir. Dans le cadre de ces accords de développement, ADOCIA reçoit de ses partenaires les quantités de protéines thérapeutiques nécessaires à leurs études et perçoit des montants couvrant les frais de recherches et de mise à disposition de la technologie BioChaperone. A ce jour, ces montants se sont élevés à 1.180 milliers d'euros.

Les anticorps monoclonaux ont été mis au point en 1975 par Georges Köhler et Cesar Milstein, qui ont reçu pour ces travaux le prix Nobel de Médecine en 1984.

Les anticorps monoclonaux sont les produits qui connaissent la plus forte croissance de l'industrie pharmaceutique. Cet essor a été rapide en raison, d'une part, du nombre de pathologies graves adressées en oncologie (traitements des leucémies, des lymphomes, des cancers du sein, cancers colorectaux,...) et dans le traitement des maladies auto-immunes et inflammatoires (polyarthrite rhumatoïde, Maladie de Crohn, sclérose en plaque, ...) et, d'autre part, du développement de techniques de production à grande échelle.

. Plusieurs anticorps monoclonaux sont devenus des « Blockbusters », c'est-à-dire ayant des ventes supérieures à un milliard de dollars, notamment Remicade® (Johnson & Johnson – 7,7 Mds\$ en 2012), Avastin® (Roche – 6,3 Mds\$ en 2013), Enbrel® (Amgen & Pfizer – 8,3 Mds\$ en 2013), Humira® (Abbott Laboratories – 9,3 Mds\$ en 2012), Rituxan®/Mabthera® (Roche, Biogen & Genentech – 6,1 Mds\$ en 2013) et Herceptin (Roche – 6,45 Mds\$ en 2013).

Ces molécules fonctionnent principalement comme des inhibiteurs, en piégeant des protéines actives ou en se fixant sur des récepteurs cellulaires, empêchant ainsi la fixation des ligands. Cette stratégie implique une concentration systémique suffisante pour bloquer les cibles et, par conséquent, l'administration de doses importantes. Dans ces conditions, les problèmes de stabilité et de formulation peuvent devenir prépondérants et avoir des implications thérapeutiques en termes d'efficacité et d'immunogénicité. La méthode d'administration majoritaire est la perfusion intraveineuse après dilution de l'anticorps dans du soluté. Certains anticorps administrés par voie intraveineuse s'agrègent lors du stockage. Ce type d'agrégation peut induire des réactions immunitaires voire une diminution de l'activité de l'anticorps. Le nombre d'anticorps monoclonaux administrés par voie sous-cutanée est en croissance. GENMAB et son partenaire GSK, ont ainsi déclaré en septembre 2009 recentrer leurs efforts pour la production d'une version par injection sous-cutanée de leur produit Arzerra®. Ce mode d'administration devrait constituer la solution privilégiée pour les acteurs de l'industrie pharmaceutique. Pour cela, il nécessite d'obtenir des formulations d'anticorps parfaitement solubles à haute concentration.

ADOCIA conduit des programmes collaboratifs avec deux grands laboratoires pharmaceutiques, afin de développer une « seconde génération » de formulation, visant à devenir des « Best In Class Products » qui amélioreraient :

- la stabilité physique des anticorps afin d'éviter la formation d'agrégats pouvant conduire à une diminution de l'efficacité et à une augmentation de l'immunogénicité des produits ;
- la solubilité des anticorps afin de réaliser des formulations à haute concentration ayant une viscosité faible pouvant permettre une injection par voie sous-cutanée lorsque ce mode d'administration est compatible avec la pathologie et l'anticorps utilisé.

Par ailleurs, la Société s'est vue accorder et a reçu, dans le cadre de ses recherches sur les anticorps monoclonaux, une subvention de la part d'OSEO d'un montant de 63.367 euros.

6.5 Les produits d'Adocia développés avec la technologie Drive/n en Oncologie

6.5.1 Pathologie

Les cancers sont caractérisés par une prolifération cellulaire pathologique au sein d'un tissu sain, qui menace la survie du tissu concerné, voire de l'organisme entier. Cette prolifération anormale est liée à des mutations, dans les cellules cancéreuses, des gènes liés au cycle cellulaire, qui peuvent résulter d'anomalies héréditaires et/ou de facteurs environnementaux (modes de vie, exposition à des agents cancérigènes, infections...).

Les cancers sont aujourd’hui parmi les premières causes de mortalité dans les populations des pays occidentaux. Les cancers les plus fréquents dans le monde sont les cancers du poumon, du sein et le cancer colorectal (cf. Tableau 10).

Cancer	Incidence mondiale (nombre de nouveaux cas par an, en millions)	Mortalité globale (par an, en millions)
Cancer du poumon non à petites cellules	1,6	1,4
Cancer du sein	1,4	0,4
Cancer Colorectal	1,2	0,6
Cancer de l’estomac	0,99	0,7
Cancer de la prostate	0,9	0,3
Cancer du foie	0,75	0,69
Cancer de la tête et du cou	0,74	0,4
Cancer du pancréas	0,28	0,25
Cancer du rein	0,27	0,1
Mélanome	0,2	0,05
Cancer de l’ovaire	0,2	0,14
Myélome multiple	0,1	0,05

Tableau 10 : Incidence globale et mortalité de quelques-uns des cancers les plus fréquents (Source : Cancer Research UK)

Les taux de mortalité observés dépendent du type de cancer, de son stade d’avancement au moment du diagnostic et des traitements disponibles. Par exemple, alors qu’un cancer de l’ovaire épithélial de stade I présente une survie à 5 ans de 89%, le taux de survie à 5 ans du même cancer diagnostiqué au stade IV (métastatique) chute à 18% (Source : National Cancer Institute). De la même manière, alors que les patientes atteintes de cancers du sein HER2-positifs (le cancer étant lié à la mutation du gène HER2) bénéficient aujourd’hui de traitements performants, comme l’Herceptin® (Roche, anticorps monoclonal), les patientes atteintes de cancers du sein dits triples négatifs (résultant de mutations génétiques différentes) n’ont que très peu d’options thérapeutiques à leur disposition.

Bien que les besoins médicaux varient d’un cancer à l’autre, les cancers restent des pathologies difficiles à enrayer, et la recherche en oncologie demeure un domaine extrêmement actif, dans l’espoir de prolonger la vie des patients et d’améliorer leur prise en charge thérapeutique.

6.5.2 Les produits DriveIn pour l'oncologie

6.5.2.1 Types de traitement

L'offre thérapeutique en oncologie s'est beaucoup diversifiée ces récentes années. Pour la plupart des tumeurs solides, le premier recours est la chirurgie, qui permet d'exciser les tumeurs accessibles et circonscrites. Cette chirurgie peut être accompagnée ou suivie de radiothérapie, dont le but est de faire entrer les cellules cancéreuses en apoptose (ou mort cellulaire). Cependant, ces deux méthodes peuvent se révéler inutilisables, inopérantes ou insuffisantes. Le recours à la thérapie médicamenteuse est donc extrêmement important. Plusieurs types de traitements sont disponibles.

6.5.2.1.1 Chimiothérapie

La chimiothérapie, c'est-à-dire le traitement du cancer par des molécules chimiques, reste le pilier de la prise en charge thérapeutique en oncologie. Les premiers traitements chimiothérapeutiques ont été développés dans les années 40. Les principaux traitements actuellement sur le marché appartiennent à quelques grandes familles de molécules découvertes dans les années 50 à 90 : taxanes, dérivés de platine, anthracyclines, alcaloïdes, moutardes azotées en particulier (cf. Tableau 11). Il s'agit pour la plupart de molécules administrées par voie intra-veineuse. Beaucoup de ces molécules sont tombées dans le domaine public et restent très largement utilisées comme traitement de première intention (en particulier les taxanes, les platinates et les anthracyclines).

Molécule (domaine public)	Marque (Société)	Marché (année)	Pic de ventes (année)
Docetaxel (2010)	Taxotere [®] (Sanofi)	\$ 742 millions (2012)	\$3,1 milliards (2010)
Pemetrexed (2015-2022)	Alimta [®] (Eli Lilly)	\$ 2,594 milliards (2013)	\$ 2,594 (2013)
Temozolomide (2013)	Temodar [®] (Merck) (pro-drug de Dacarbazine)	2,213 milliards (2013) [°]	2,323 milliards (2011)
Oxaliplatine (2013-2016)	Eloxatine [®] (Sanofi)	\$ 1,229 (2013)	\$2,17 milliards (2006)
Gemcitabine (2010)	Gemzar [®] (Eli Lilly)	\$347 millions (2013)	\$1,7 milliards (2008)
Paclitaxel (2000-2003)	Taxol [®] (BMS)	\$148 millions (2011)	\$1,6 milliards (2000)
Capecitabine (2013)	Xeloda [®] (Roche Genentech)	\$ 1,435 milliards (2013)	\$1,624 milliards (2012)
Doxorubicine (n.a.) Doxorubicine liposomale (2009)	Rubex [®] , Adriamycin [®] ; Doxil [®] (J&J)	n.a. \$402 millions (2011) ^(*)	n.a. n.a.
Irinotecan	Camptosar [®] (Pfizer)	\$130 millions (2013)	\$970 millions (2007)

Tableau 11 : Best-sellers en chimiothérapie pour l'oncologie. La plupart de ces molécules sont indiquées pour le traitement de plusieurs types de cancer différents (Source : DataMonitor Healthcare). Ventes de Doxil reportées pour 2011, avant les difficultés d'approvisionnement rencontrées par Johnson et Johnson (2012).

En agissant sur la division cellulaire, ces traitements visent le plus souvent à arrêter la prolifération cellulaire (traitements dit « cytostatiques ») voire à tuer les cellules (traitements dits « cytotoxiques »). Les cellules cancéreuses se divisant beaucoup plus, et beaucoup plus rapidement, que les cellules saines, ces traitements attaquent préférentiellement les cellules cancéreuses. Cependant, dans la mesure où la vaste majorité des cellules du corps humain se divisent régulièrement, les chimiothérapies ont également un effet néfaste sur les tissus sains. La grande efficacité des traitements chimiothérapeutiques est donc limitée par une toxicité souvent importante. C'est la raison pour laquelle les traitements en oncologie ont évolué vers des approches dites ciblées.

6.5.2.1.2 Thérapie ciblée

Pour augmenter l'index thérapeutique (c'est-à-dire le rapport efficacité/effets secondaires) des traitements en oncologie, la recherche s'est orientée vers le développement de traitement dits « ciblés », c'est-à-dire visant préférentiellement les cellules cancéreuses, et évitant autant que possible d'attaquer les tissus sains. Les thérapies ciblées bloquent la croissance des cellules cancéreuses en agissant spécifiquement sur des protéines impliquées dans la carcinogenèse et la croissance tumorale, plutôt que de viser toutes les cellules en division. Ces thérapies peuvent être soit des inhibiteurs ciblés (petites molécules), des anticorps monoclonaux, ou des conjugués d'anticorps (ADC, antibody-drug conjugate).

Inhibiteurs ciblés :

La plupart des inhibiteurs ciblés interfèrent (par compétition ou inhibition) avec l'activité des molécules de la famille des tyrosine-kinases, mais leurs cibles peuvent être différentes. Les premiers inhibiteurs ciblés (Gleevec[®], Sutent[®]) sont entrés sur le marché dans les années 1990, et ont eu un impact significatif dans les indications visées, en particulier pour les leucémies. Il s'agit pour la majorité de molécules administrées par voie orale. Les principaux inhibiteurs ciblés sur le marché sont présentés dans le Tableau 12.

Compound	Cible	Marque (Société)	Ventes mondiales (2013)	Indications
Imatinib	Tyr-Kinase	Gleevec [®] (Novartis)	\$4,81 milliards	Leucémie Chronique myéloïde (CML) Ph ⁺ ; Tumeur stromale gastro-intestinale (GIST), Leucémie lymphoblastique Aigue (ALL), autres cancers rares
Lanaldomide	Immuno-modulateur	Revlimid [®] (Celgene)	\$3,77 milliards	Syndrome myélodysplasique
Bortezomib	Proteasome	Velcade [®] (Millenium Pharma-Takeda)	\$2,41 milliards	Myélome Multiple récurrent, Lymphome du manteau
Erlotinib	Tyr-Kinase	Tarceva [®] (Roche)	\$1,97 millions	Cancer du poumon non à petite cellules (NSCLC); Cancer du pancréas
Dasatinib	Tyr-Kinase	Sprycel [®] (BMS)	\$1,37 milliards	CML; ALL Ph ⁺
Sunitinib	Tyr-Kinase	Sutent [®] (Pfizer)	\$1,30 milliards	Cancer du rein; GIST; cancer du pancréas
Nilotinib	Tyr-Kinase	Tasigna [®] (Amgen)	\$1,12 milliards	CML Ph ⁺ (imatinib-resistant)
Gefitinib	EGFR	Iressa [®] (AstraZeneca)	\$624 millions	Cancer du sein, NSCLC
Lapatinib	Tyr-Kinase	Tykerb [®] (GSK)	\$400 millions	Cancer du sein HER2 ⁺

Tableau 12 : Best-sellers parmi les inhibiteurs ciblés . (Source : DataMonitor Healthcare, 2013)

6.5.2.2 Taille de marché et pipeline

Le marché de l'oncologie est aujourd'hui le plus gros marché de l'industrie pharmaceutique. En 2013, il était estimé à 66 milliards de dollars (Source : Datamonitor Healthcare).

C'est aussi le domaine thérapeutique le plus actif en termes de produits en développement : en décembre 2013, DataMonitor recensait 543 produits testés en Phase I, 894 produits en Phase II et 209 en Phase III. La vaste majorité (883) de ces molécules en développement est constituée de petites molécules (chimiothérapie et inhibiteurs ciblés).

6.5.3 DriveIn, une approche innovante de la délivrance ciblée en Oncologie

Compte tenu de leur grande efficacité, les chimiothérapies restent [l'un des] piliers du traitement en oncologie. Cependant, ces molécules ont des effets délétères sur les cellules saines, conduisant à des toxicités pouvant limiter l'usage de ces traitements. Pour améliorer cette situation, il est souhaitable de recourir à une approche de ciblage actif. La technologie DriveIn promeut le ciblage actif et l'internalisation des médicaments transportés grâce à sa surface d'acide hyaluronique, qui interagit avec le récepteur CD44, marqueur des cellules-souches tumorales.

Adocia développe en interne deux produits utilisant la technologie DriveIn : DriveIn -Doxorubicine et DriveIn -Docétaxel. La doxorubicine (Adriamycin[®], Doxil[®], Myocet[®], Lipodox[®]) et le docétaxel (Taxotere[®]) sont deux des molécules les plus utilisées dans le traitement des tumeurs solides. Bien qu'elles soient tombées dans le domaine public, elles génèrent encore aujourd'hui plusieurs centaines de millions de dollars de chiffre d'affaires au niveau mondial.

Résultats précliniques

Les premiers résultats sur DriveIn ont cherché à démontrer :

- *In vitro*, le principe du ciblage cellulaire et de l'augmentation de l'internalisation cellulaire grâce à l'acide hyaluronique
- *In vivo* :
 - La non-toxicité des nanoparticules
 - Une amélioration de la sécurité du traitement grâce à une plus grande sélectivité (accumulation préférentielle dans la tumeur par rapport aux tissus sains) et de l'efficacité du traitement

Augmentation de la présence intra-cellulaire de DriveIn-Doxorubicine par rapport à la molécule seule

Dans des expériences *in vitro* sur la lignée de cellules cancéreuses MCF-7 (qui surexpriment CD44, le ligand de l'acide hyaluronique), Upadhyay et al (2010)* ont comparé l'internalisation de Doxorubicine et de Drive-In-Doxorubicine lorsque celles-ci sont injectées dans le milieu de culture. Les auteurs ont montré que DriveIn -Doxorubicine était internalisée à un niveau au moins équivalent à la Doxorubicine. Au bout de 24 heures, le taux de Doxorubicine commence à diminuer dans les cellules traitées à la doxorubicine seule, alors qu'il est maintenu avec DriveIn -Doxorubicine, suggérant une meilleure rétention de la doxorubicine transportée et/ou une meilleure internalisation du produit. (cf. Figure ci-dessous).

* Upadhyay et al (2010), Biomaterials 31 : 2882-2892

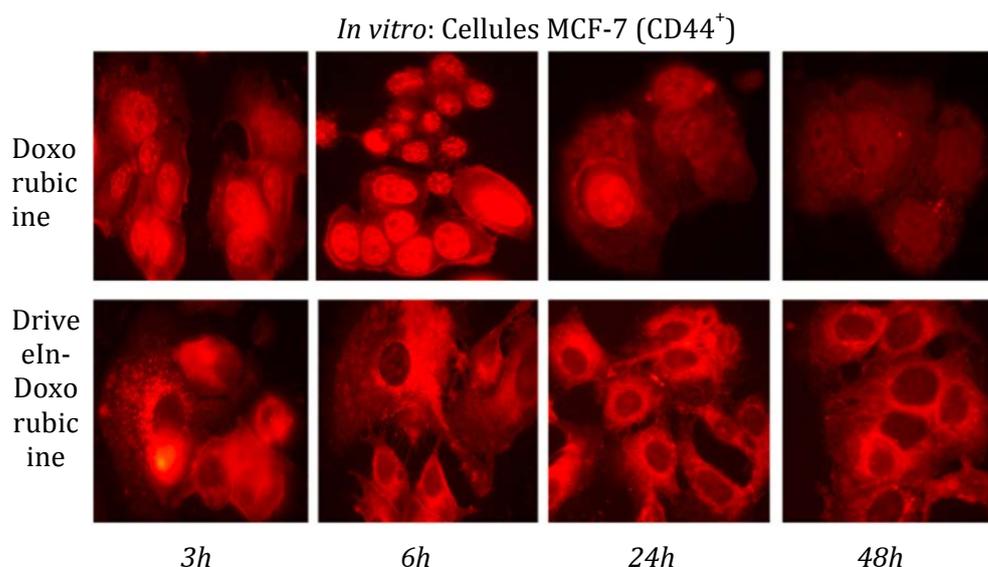


Figure 22 : Images en microscopie à fluorescence de l'internalisation cellulaire dans des cellules MCF-7 de Doxorubicine (en haut) et de DriveIn-Doxorubicine (en bas) à 3h, 6h, 24h et 48h, à concentration 10 μ M.

Encapsulation de la doxorubicine et médiation de l'internalisation par un récepteur à l'acide hyaluronique

Des expériences complémentaires* ont permis de montrer que l'ajout d'acide hyaluronique libre dans le milieu de culture perturbe l'internalisation de DriveIn Doxorubicine, sans avoir d'effet sur la doxorubicine libre. Ceci confirme :

- que la doxorubicine est bien encapsulée dans les molécules DriveIn ;
- que la délivrance de la doxorubicine à l'intérieur de la cellule est médiée par un mécanisme actif, reposant sur des récepteurs à l'acide hyaluronique.

Absence de toxicité intrinsèque des nanoparticules, même à haute dose.

Sur la base de ces résultats *in vitro* très prometteurs, des expériences *in vivo* ont été conduites chez la souris dans un modèle de tumeurs induites par un produit cancérigène.

Le premier enseignement de ces études est l'absence de toxicité propre aux nanoparticules (sans doxorubicine). En effet, la comparaison de l'évolution des poids des animaux sur 25 jours entre le placebo et les nanoparticules sans doxorubicine, courbe noire (ronds) et bleu clair (triangle), permet de démontrer que les animaux suivent la même évolution entre 5 et 25 jours.

* Upadhyay et al (2010), Biomaterials 31 : 2882-2892

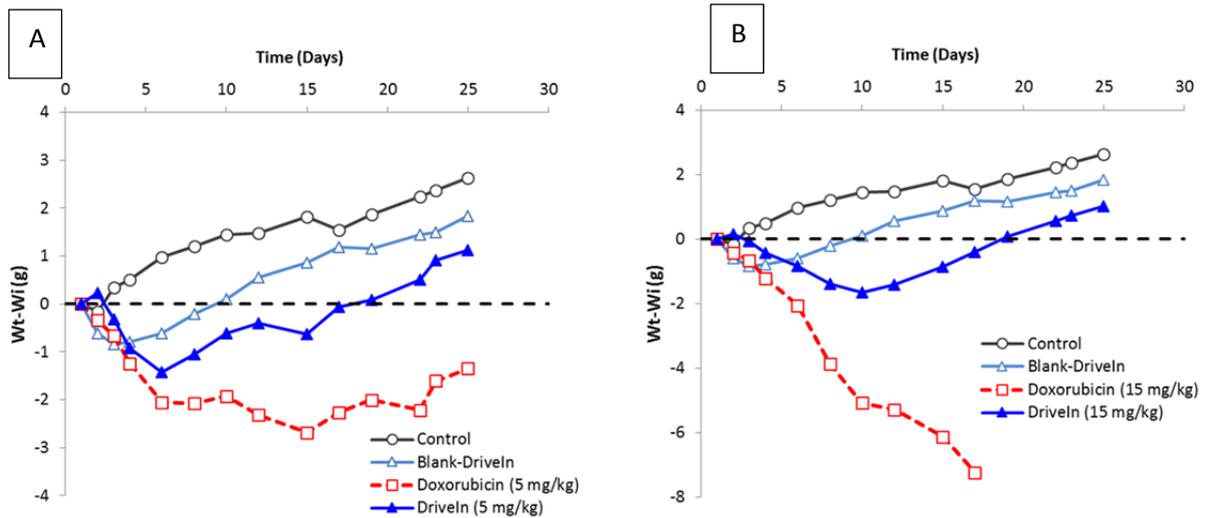


Figure 23 : Courbes de poids chez des souris EAT-Balb-C (6 animaux/groupe) injectées avec une solution saline (Control, courbe noire), des nanoparticules DriveIn vides à 20mg/kg (Blank-DriveIn, courbe bleu clair), de la Doxorubicine à 5mg/kg (courbe Rouge, panneau A) ou 15 mg/kg (courbe rouge, Panneau B) et des molécules DriveIn chargées de Doxorubicine à 5mg/kg (Courbe bleu foncé Panneau A) ou 15 mg/kg (Courbe bleu foncé Panneau B)

Accumulation intra-tumorale de DriveIn-Doxorubicine

L'effet EPR (dû à la taille des nanoparticules DriveIn), combiné au ciblage actif par l'acide hyaluronique, doit conduire à une accumulation des nanoparticules DriveIn dans la tumeur. Cette hypothèse a été testée sur des modèles animaux de cancer, avec DriveIn-Docetaxel* et DriveIn-Doxorubicine†. Dans les deux cas, les résultats ont montré une accumulation préférentielle de DriveIn dans les tumeurs par rapport au produit princeps. (cf. Figure 24)

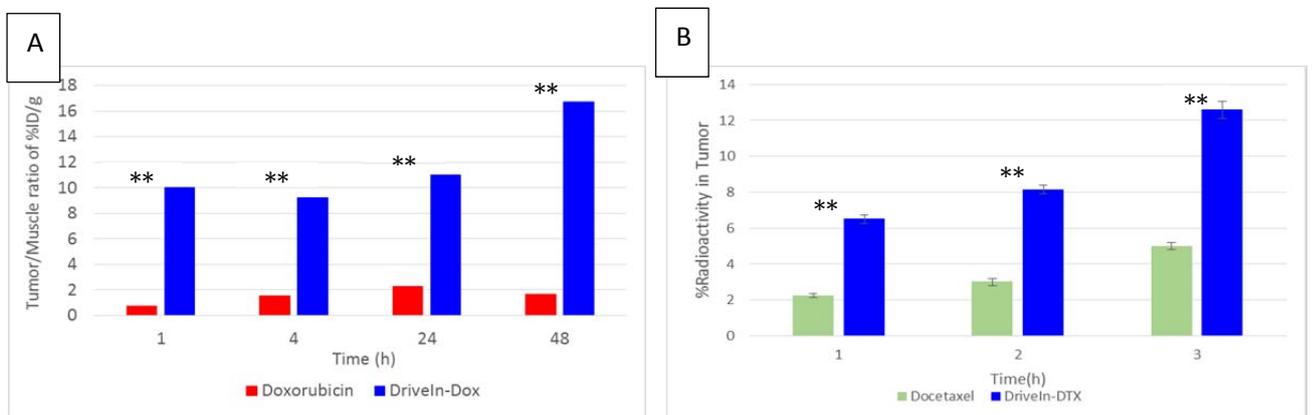


Figure 24 : Ratio tumeur/muscle de la quantité mesurée de DriveIn 1h après injection chez des souris cancéreuses. A : Souris EAT Balb-C, DriveIn-Doxorubicine vs. Doxorubicine seule à 5mg/kg (eq. Dox). B. Souris EAT (CD44+); DriveIn-Docetaxel vs. Docetaxel à 2mg/kg. (* : $p < 0,05$, ** ; $p < 0,001$).

* Upadhyay et al (2012) Nanomedicine : Nanotechnology, Biology and Medicine 8 :71-80

† Upadhyay et al. (2010), Macromol. Biocsi., 10 :503-512

Amélioration de l'efficacité *in vivo*

L'amélioration du ciblage et de l'internalisation de la molécule transportée doivent résulter en une meilleure efficacité à dose équivalente par rapport au principe actif dans sa formulation standard. Cette augmentation de l'efficacité a été démontrée pour DriveIn-Doxorubicine dans plusieurs modèles animaux murins de cancer.

Dans une première expérience, Upadhyay et al⁷ ont injecté DriveIn-Doxorubicine vs. Doxorubicine à des souris DMBA (modèle de cancer du sein) à 5mg/kg. Les auteurs ont constaté une diminution de la progression des tumeurs sur 30 jours, ainsi que de la taille totale des tumeurs à 30 jours chez les souris traitées avec DriveIn-Doxorubicine par rapport à la Doxorubicine. (cf. Figure 25)

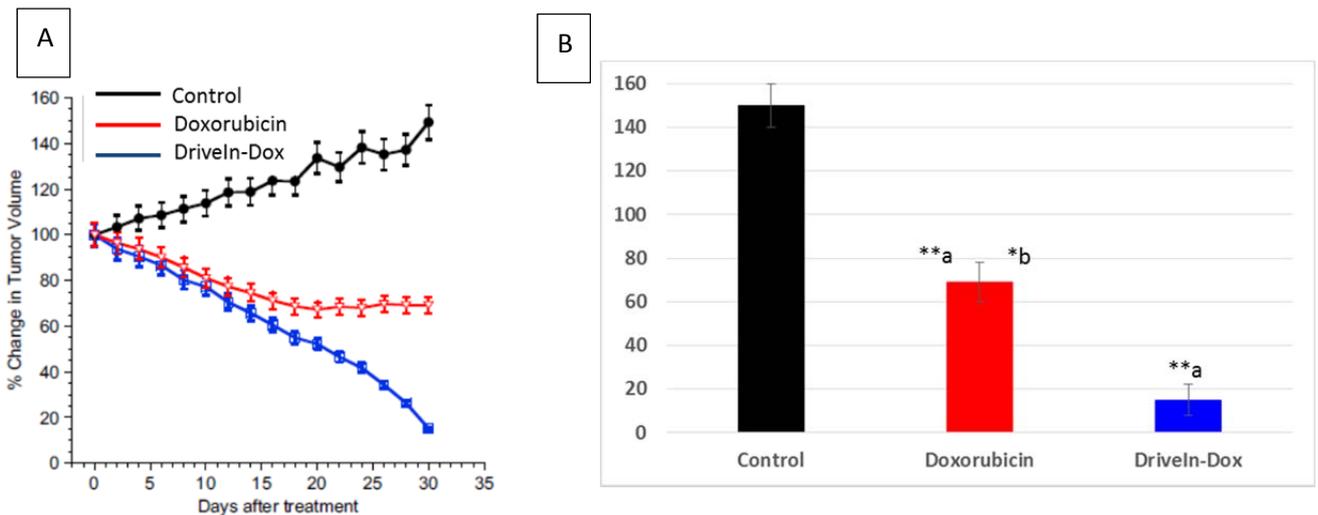
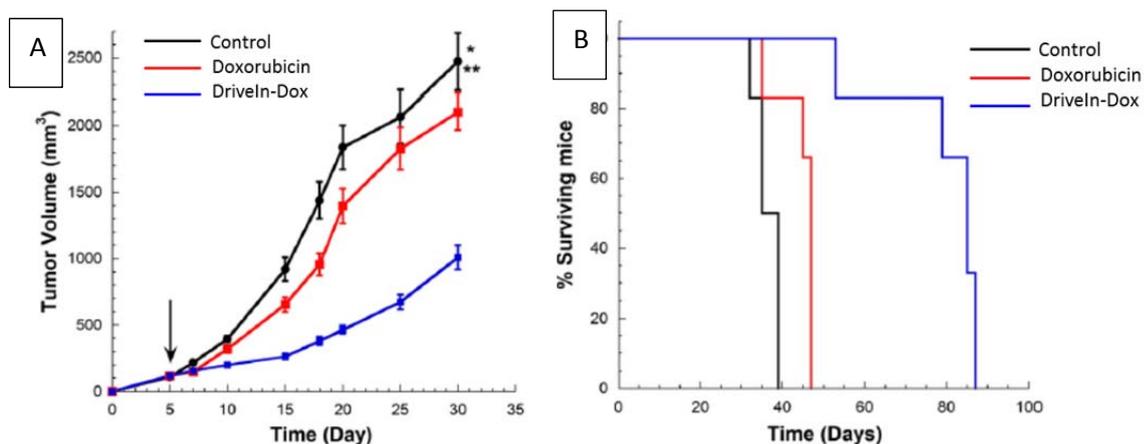


Figure 25 : Diminution de la progression tumorale (A) et du volume tumoral total à 30 jours, en ratio par rapport au départ (B) chez des souris DMBA après injection de Doxorubicine et de DriveIn-Doxorubicine à 5 mg/kg, 6 animaux par groupe. (*: $p < 0,05$; $p < 0,001$; a: vs. Contrôle; b: vs. DriveIn-Doxorubicine).

Dans une deuxième expérience, Upadhyay et al (2012)^{*} ont injecté DriveIn-Doxorubicine vs. Doxorubicine à des souris EAT-Balb-C (modèle murin de cancer induit) à 5mg/kg. Les auteurs ont constaté un ralentissement significatif de la croissance des tumeurs sur 30 jours, ainsi qu'une amélioration de la survie des souris traitées avec DriveIn-Doxorubicine par rapport à la Doxorubicine.



(cf. Figure 26)

Figure 26 : Evolution du volume tumoral (A) et taux de survie (B) chez des souris EAT-Balb-C après une injection de Doxorubicine ou de DriveIn-Doxorubicine à 5mg/kg (6 animaux par groupe).

* Upadhyay et al (2012), Nanomedicine : Nanotechnology, Biology and Medicine 8 : 71-80

Adocia poursuit actuellement le développement préclinique de la plate-forme DriveIn et adopte une double stratégie :

- Développement de produits propriétaires DriveIn en interne (DriveIn-Doxorubicine et DriveIn-Docetaxel) : premier essai clinique prévu fin 2014/ début 2015
- Développement de la plateforme pour une licence à un partenaire souhaitant utiliser DriveIn avec ses molécules propriétaires

6.5.4 La concurrence

Pour améliorer la proportion de molécule chimique active qui atteint effectivement la tumeur, il est souhaitable de recourir à une approche de ciblage actif. C'est l'approche adoptée par DriveIn, et par un faible nombre de concurrents. Les approches nanoparticulaires avec un ciblage actif les plus avancées incluent :

- **BIND** : BIND est une société de biotechnologie américaine qui développe une plateforme nanoparticulaire à base de copolymères. Son produit majeur, BIND-014, est une nanoparticule pégylée contenant du docétaxel, ciblant un récepteur du cancer de la prostate (PSMA). Ce produit est actuellement en développement clinique de Phase II pour le traitement du cancer de la prostate et du cancer du poumon. Alors en développement préclinique, BIND a licencié l'usage de sa plateforme pour le développement de molécules propriétaires à trois partenaires (2013) : Pfizer, Amgen et Astra Zeneca, pour un total de revenus potentiels de 705 millions de dollars.
- **Merrimack** : Merrimack développe plusieurs formulations liposomales pégylées de molécules chimiothérapeutiques. La plus avancée, MM398 est une formulation liposomale pégylée d'irinotecan, en Phase III pour le traitement du cancer du pancréas, mais cette approche n'est pas activement ciblée. Merrimack développe également une formulation liposomale pégylée de Doxorubicine ciblant, grâce à un mAb attaché à la surface du liposome, les récepteurs HER2 pour le traitement du cancer du sein (actuellement en Phase I). Un autre produit de ce type est en développement préclinique pour une application encore non divulguée.
- **Cristal Therapeutics** est une jeune société néerlandaise qui développe à la fois des nanoparticules activement et passivement ciblées. Une formulation nanoparticulaire pégylée de doxorubicine ciblant l'EGFR est en développement préclinique.
- **NanoCarrier** est une société japonaise de drug delivery qui développe des nanoparticules à base de polymères.

6.6 Une stratégie fondée sur de multiples innovations thérapeutiques avec un business model original et vertueux.

6.6.1 Une stratégie d'innovation médicale pour la mise au point de « Best-in-Class Products » à partir de molécules thérapeutiques approuvées par la FDA et l'EMA.

ADOCIA a conçu une nouvelle famille de polymères, baptisée BioChaperone, dont les propriétés exceptionnelles permettent d'améliorer les performances de nombreuses molécules thérapeutiques déjà commercialisées, en particulier :

- en augmentant leur efficacité thérapeutique ;
- en réduisant leurs effets secondaires (effets toxiques) ; et
- en améliorant leur compliance (réduction de la fréquence d'utilisation, réduction du temps de traitement...).
- en combinant des produits jusque-là incompatibles, du fait de leur pH différents

La stratégie d'ADOCIA est de poursuivre le développement de chacun de ses produits jusqu'à l'établissement de la preuve du concept. On considère que cette preuve du concept est établie lorsque les experts du domaine pourront avoir une conviction scientifique et médicale de l'efficacité

de l'apport de la technologie proposée. Ainsi, selon la nature du produit et du domaine thérapeutique d'application, cette preuve de concept peut être obtenue à partir d'études sur animaux mais, plus généralement, à partir d'études cliniques chez l'homme. ADOCIA espère ainsi licencier ses formulations des anticorps monoclonaux sur la base d'études sur animaux mais sa formulation du PDGF-BB pour le traitement de l'ulcère du pied diabétique seulement après avoir obtenu des résultats probants dans le cadre d'une étude clinique de phase III. La preuve du concept dans le cadre du traitement pour l'ulcère du pied diabétique est impossible à établir sur un modèle animal, le grand nombre d'essais sur l'homme requis pour établir cette preuve revient à réaliser une étude phase III.

Ainsi, la Société a développé, en quelques années, plusieurs produits différents très prometteurs dans des applications thérapeutiques aussi variés que le traitement de l'ulcère du pied diabétique, l'insulino-thérapie, ou encore l'oncologie avec des formulations innovantes d'anticorps monoclonaux et la nouvelle technologie DriveIn.

6.6.1.1 Un modèle économique original et vertueux

ADOCIA a développé un modèle économique B-to-B alliant les avantages suivants :

- des besoins de financement limités : le coût de développement d'un produit pour obtenir la preuve du concept est très inférieur au coût de mise sur le marché d'un produit ;
- un temps nécessaire pour générer des revenus relativement court : la Société reçoit des revenus de la part de ses partenaires bien avant que le produit ne soit commercialisé ; et
- un risque d'échec d'une nouvelle formulation très inférieur à celui d'une nouvelle molécule thérapeutique : la sécurité d'emploi de la protéine thérapeutique utilisée est déjà établie.

Si l'ensemble des dépenses jusqu'à l'établissement de cette preuve du concept est supportée par ADOCIA, l'intégralité des coûts de développement devrait par la suite être pris en charge par le partenaire. Dans le cadre de la signature du contrat de licence, ADOCIA percevrait une redevance initiale (« Upfront Payment »), puis des paiements d'étapes en fonction de l'atteinte de jalons scientifiques, techniques ou cliniques (« Milestones ») et d'un partage des revenus générés par la commercialisation des produits (« Royalties »).

A l'instar des développements collaboratifs déjà conclus avec des acteurs majeurs de l'industrie pharmaceutique pour le développement de complexes « BioChaperone / Anticorps Monoclonaux » (se référer au paragraphe 6.4.3 « formulation innovante d'anticorps monoclonaux ») qui permettent à la Société de percevoir des revenus couvrant les frais de recherche et de développement engagés, ADOCIA compte signer de nouveaux accords collaboratifs. En effet, ces contrats sont structurants pour la Société et lui permettent de valoriser sa plateforme propriétaire BioChaperone et de confirmer la pertinence du choix technologique fondé sur les propriétés des polymères BioChaperone en démontrant l'intérêt de grands intervenants du secteur de la santé pour cette technologie. Par ailleurs, en cas de résultat positif des études conduites dans le cadre de ces développements collaboratifs, il est probable que ces accords de collaboration se transformeront en accords de licence avec une structure de revenus identiques (Upfront Payment, Milestones et Royalties).

Ce modèle de développement, relativement peu capitalistique, présente ainsi l'avantage de permettre à la Société, en cas de signatures d'accords de licence, de percevoir des revenus définitivement acquis, sans attendre la mise sur le marché des produits issus de sa technologie BioChaperone.

En outre, en collaborant avec des partenaires de dimension internationale avec des compétences en matière réglementaire, clinique, marketing et dans la commercialisation de produits

pharmaceutiques, la Société peut davantage se concentrer sur ses avantages compétitifs au travers de son savoir-faire en termes de conception de formulations thérapeutiques innovantes et de délivrance de médicaments.

6.6.1.2 *Des développements technologiques optimisant les propriétés de tous types de molécules thérapeutiques (hormones, facteurs de croissance, anticorps monoclonaux) et facilitant leur production*

ADOCIA développe des applications spécifiques à partir de sa plateforme technologique propriétaire BioChaperone pour des molécules thérapeutiques ayant déjà démontré leurs intérêts dans les traitements d'indications visées ou proches et bénéficiant déjà dans la majorité des cas, d'autorisations de mise sur le marché au niveau international.

Ces développements se fondent sur cinq axes :

- la maximisation du potentiel de la plateforme BioChaperone existante en termes de capacités physico-chimiques ;
- l'extension de la collection de polymères afin de multiplier le nombre de molécules thérapeutiques susceptibles de bénéficier de la technologie BioChaperone ;
- la reformulation de molécules thérapeutiques existantes permise par la technologie BioChaperone afin de créer à terme de réelles ruptures technologiques (passage de l'injection par voie intraveineuse à l'injection par voie sous-cutanée d'anticorps monoclonaux par exemple) ;
- la création de « Best-in-Class Products » apportant un réel avantage pharmaco-économique ; et
- l'identification de nouveaux complexes visant à répondre à des besoins de santé publique non satisfaits.

Les recherches liées au développement de la collection de polymères BioChaperone ont été guidées dès leur origine par les exigences de la FDA (*Food and Drug Administration*) et de l'EMA (*European Medicines Agency*) en ce qui concerne les nouveaux excipients pharmaceutiques comme l'absence d'activité biologique, l'absence de toxicité, la stabilité des produits sur plusieurs mois, la reproductibilité du processus de fabrication du produit, la documentation précise des impuretés du produit et la conduite d'études cliniques conformément aux procédures SOP* (*Standard Operating Procedures*) et aux exigences de l'ICH* (*International Conference on Harmonisation*).

A ces exigences réglementaires, ADOCIA a ajouté, dans une vision industrielle de production de « Best-in-Class Products », des pré-requis visant à permettre une commercialisation au niveau mondial de sa technologie BioChaperone : la production des polymères BioChaperone à partir de molécules d'origine naturelle et répondant aux critères de la Pharmacopée européenne* et de *The United States Pharmacopeia – National Formulary**, une synthèse rapide des polymères BioChaperone et un processus de fabrication pouvant être développé dans une dimension industrielle et enfin, des standards de production compatibles avec les exigences « Bonnes Pratiques de Fabrication* » établies par la Commission européenne dans le cadre de la fabrication de médicaments.

6.6.2 *Un management ayant anticipé les enjeux mondiaux de santé publique*

Dans un contexte de globalisation des marchés, l'industrie pharmaceutique n'est pas épargnée et doit faire face à de nombreux enjeux économiques, industriels voire éthiques. Le management d'ADOCIA a su anticiper les évolutions pharmaco-économiques au travers d'une stratégie alliant bénéfices médicaux et réduction des coûts avec une offre aussi bien pour les pays occidentaux que pour pays émergents, dont la croissance et la taille de marchés constitue une réelle opportunité.

6.6.2.1 *Une stratégie répondant aux mutations de l'industrie pharmaceutique et alliant bénéfices médicaux et réduction des coûts*

En développant ses plateformes technologiques BioChaperone et DriveIn, ADOCIA a été guidée par l'idée de proposer des produits pharmaceutiques, plus efficaces et plus sûrs à des coûts de production et des prix compétitifs, à partir de protéines thérapeutiques ayant déjà démontré leur intérêt et bénéficiant, dans la majorité des cas, d'autorisations de mise sur le marché au niveau international, limitant ainsi les risques d'échec de développement.

L'augmentation de la prévalence et de l'incidence des pathologies visées par ADOCIA ainsi que l'accroissement et le vieillissement de la population dans un contexte de politique de maîtrise des dépenses de santé publique dans les pays occidentaux et l'accroissement de la demande émanant des pays émergents ne permettront plus de développer des traitements sans prendre en considération leurs coûts. Les tiers payeurs, qu'ils s'agissent d'organismes publics ou d'assureurs privés, obligent les laboratoires pharmaceutiques à prendre en compte la formation du coût des produits qu'ils proposent. La logique de la seule autorisation de mise sur le marché n'est ainsi plus suffisante et le raisonnement doit être, dès la phase de recherche & développement, économico-thérapeutique. Les tiers responsables financièrement des remboursements contestent de plus en plus vigoureusement les prix des médicaments et des services, engendrant ainsi de nombreux déremboursements partiels ou totaux.

L'amélioration de l'efficacité des molécules thérapeutiques associées aux polymères BioChaperone, pouvant permettre des modifications des traitements et de leurs posologies avec notamment des réductions de dosage, du nombre d'applications et/ou de la durée du traitement, à l'instar du traitement de l'ulcère du pied diabétique, ainsi qu'un coût de production réduit au travers d'un processus de fabrication aisément industrialisable est ainsi en adéquation parfaite avec ces problématiques économiques.

L'essor des médicaments génériques qui devrait être renforcé avec l'arrivée à échéance de nombreux brevets dans les prochaines années⁶¹ et la montée en puissance des biosimilaires* produits par des entreprises situées aussi bien dans les pays occidentaux que dans les pays émergents obligent également les grands laboratoires pharmaceutiques à repenser leur gestion du cycle de vie de leurs médicaments phares, voire même pour certains, leur politique d'innovation en recherche et développement, de diversification et de partenariat industriel.

Obtenir l'autorisation de mise sur le marché d'une nouvelle molécule thérapeutique est particulièrement long et nécessite plus d'une dizaine d'années d'investissement en recherche et développement avec un risque d'échec très important lié à la toxicité, à l'absence de tolérabilité ou à des effets secondaires nocifs pour l'homme ne compensant par les bénéfices thérapeutiques apportés. Ainsi, les nouvelles formulations de molécules thérapeutiques existantes, déjà commercialisées et développées au travers des plateformes technologiques BioChaperone et DriveIn avec des polymères n'ayant pas d'activité biologique propre et qui devraient ainsi être enregistrés au niveau des autorités réglementaires comme de nouveaux excipients, constituent une réponse aux problématiques d'innovations des acteurs de l'industrie pharmaceutique. En effet, dans un délai plus court, pour un coût moindre de développement et avec une réduction de la probabilité d'échec du projet, les laboratoires pharmaceutiques pourront continuer à proposer leurs molécules thérapeutiques avec de nouvelles formulations au moins aussi efficaces qu'auparavant mais offrant de nouvelles propriétés (durée d'action réduite, action prolongée, nouveaux modes d'administration).

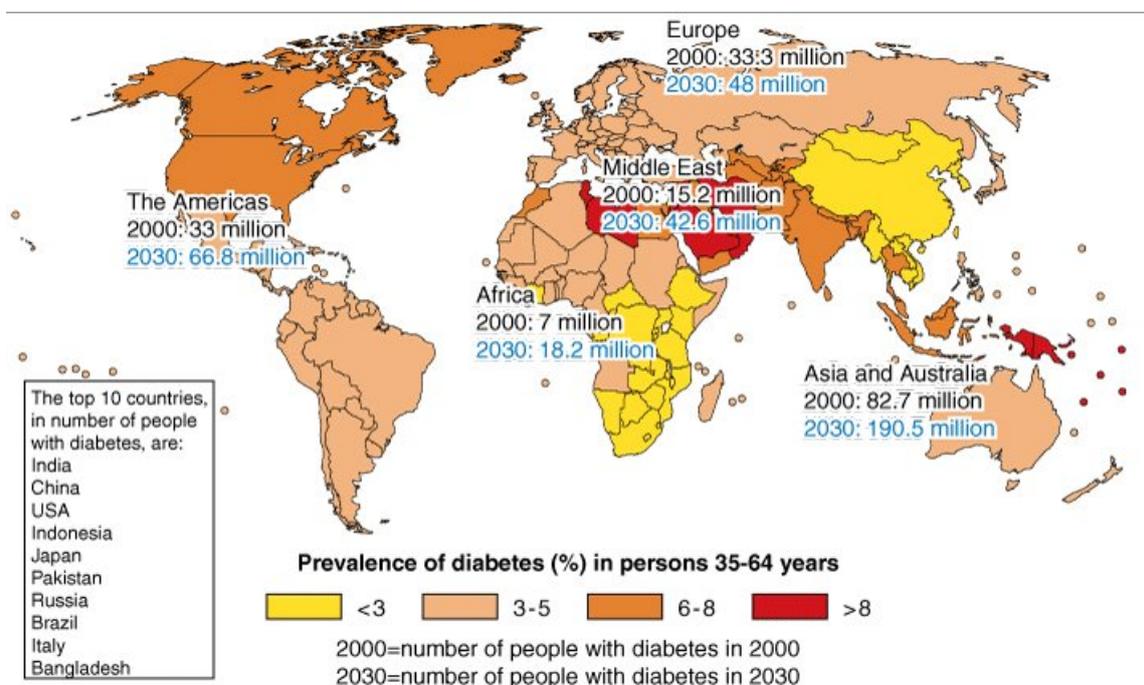
⁶¹ Biopharma prepare for first wave of biosimilars, Mary Serebov. BioWorld Today vol. 22 n°139 21 juillet 2011

Ainsi, dans ce contexte de pressions politiques, économiques et réglementaires, d'essor des médicaments génériques et des biosimilaires et de globalisation de l'industrie pharmaceutique, ADOCIA apporte des réponses crédibles :

- aux problématiques d'innovations pour les grands laboratoires pharmaceutiques qui doivent faire face à la montée en puissance des médicaments génériques et à l'arrivée à échéance de nombreux brevets protégeant leurs produits phares, en proposant de nouvelles formulations de leurs protéines thérapeutiques avec de nouvelles propriétés et une efficacité au moins équivalente aux traitements existants ; et
- aux problématiques de réduction des coûts des traitements en offrant une réduction des dosages, du nombre d'applications et de la durée du traitement ou de nouveaux modes d'administration des traitements.

6.6.2.2 Une stratégie adaptée aux pays émergents

Si la demande en produits pharmaceutiques des pays émergents est croissante, l'accès au soin ainsi qu'aux médicaments reste en revanche très problématique voire critique dans certains pays. L'Organisation Mondiale de la Santé estime d'ailleurs que plus de 80%⁶² des décès dus à des pathologies chroniques surviennent dans les pays à revenus faibles ou intermédiaires.



Source: Fauci AS, Kasper DL, Braunwald E, Hauser SL, Longo DL, Jameson JL, Loscalzo J: *Harrison's Principles of Internal Medicine*, 17th Edition: <http://www.accessmedicine.com>
Copyright © The McGraw-Hill Companies, Inc. All rights reserved.

Figure 27 : Prévalence du Diabète dans le monde (d'après Fauci et al, *Principles of Internal Medicine* 17th Edition).

Le taux de croissance du marché des produits pharmaceutiques au sein des pays émergents attendu en 2011 (Chine + 20%, Inde + 15% ou Brésil + 11%) est nettement supérieur au taux de croissance anticipé pour l'ensemble du marché mondial (+4,8 %, pour un marché estimé à 918,6 milliards de

⁶² Prévention des maladies chroniques : un investissement vital, Organisation mondiale de la Santé

dollars)⁶³. Le poids des pays émergents dans l'industrie pharmaceutique est donc appelé à s'accroître de façon significative. A titre d'illustration, la contribution des Etats-Unis à la croissance mondiale du marché du médicament qui a été de 27% entre 2005 et 2010, ne sera plus que de 11% entre 2010 et 2015 alors que, dans le même temps, la Chine passera de 12% à 26%⁶⁴.

N°	en 2004	en 2014
1	Etats-Unis	Etats-Unis
2	Japon	Japon
3	France	Chine
4	Allemagne	Allemagne
5	Italie	France
6	Royaume-Uni	Brésil
7	Canada	Italie
8	Espagne	Canada
9	Chine	Espagne
10	Brésil	Inde
11	Mexique	Russie
12	Australie	Royaume-Uni
13	Corée du Sud	Venezuela
14	Inde	Turquie
15	Pays-Bas	Corée du Sud
16	Belgique	Australie
17	Pologne	Mexique
18	Turquie	Argentine
19	Grèce	Pologne
20	Russie	Grèce

Tableau 13 : Les grands marchés de la Pharmacie, Classement en fonction de la taille du marché en valeur, en dollars constants. Source : IMS Health France

Par ailleurs, cette forte croissance est portée, d'une part, par la hausse du niveau de vie et des conditions d'hygiène et d'accès au soin des populations et, d'autre part, par la création de nombreux acteurs locaux dans le domaine de la production de médicaments génériques, biosimilaires voire du développement de sociétés de biotechnologies. Ainsi, selon une étude réalisée en 2009 par Ernst & Young⁶⁵, le chiffre d'affaires de l'industrie pharmaceutique indienne était estimé à 22 milliards de dollars en 2008 dont 2,5 milliards pour le seul secteur des biotechnologies, le marché domestique étant de 7,7 milliards d'euros avec un taux annuel moyen de croissance de 14,6% entre 2003 et 2008. Selon cette même étude, l'Inde était le 4^{ème} pays producteurs de médicaments et le 13^{ème} en valeur.

En proposant à ces marchés des produits pharmaceutiques ayant vocation à devenir des « Best-in-Class Products » à des coûts inférieurs à ceux existants, la stratégie développée par ADOCIA apparaît particulièrement bien adaptée pour répondre aux besoins importants de ces pays émergents. Par ailleurs, cette stratégie pourra d'autant plus se développer avec l'appui d'une industrie pharmaceutique locale en croissance et au travers potentiellement d'accords de licence avec des acteurs locaux.

Ainsi, ADOCIA conduit des études cliniques en Inde pour son produit le plus avancé dans le traitement de l'ulcère du pied diabétique par le complexe BioChaperone – Facteur de croissance PDGF-BB, avant de conduire également des études cliniques en Europe et aux Etats-Unis.

⁶³ IMS Health France

⁶⁴ IMS Health France

⁶⁵ Capitalizing on the India opportunity : Helping French companies achieve business success in India, Ernst & Young, 2009

6.6.3 Un modèle à haute valeur ajoutée de développement de produits pharmaceutiques

6.6.3.1 *Des équipes scientifiques expérimentées dédiées au développement de produits innovants*

L'équipe d'ADOCIA dédiée à la recherche et au développement de produits pharmaceutiques innovants développés à partir des plateformes technologiques BioChaperone et DriveIn représente près de 80% de l'effectif total de la Société. L'encadrement scientifique (se référer au paragraphe 17.1.1 « principaux salariés clés ») est assuré par une vingtaine de titulaires de doctorats aux profils variés et complémentaires : chimistes, physico-chimistes, biologistes, médecins et vétérinaires ayant chacun une solide expérience dans le management de l'innovation technologique et la gestion de partenariats avec de grands groupes industriels dans le domaine des technologies de drug delivery de protéines thérapeutiques ou dans le développement de dispositifs médicaux.

Les membres de cette équipe scientifique ont développé en interne la plateforme technologique BioChaperone, ce qui constitue un véritable atout pour la Société dans la mesure où ils ont démontré leurs capacités à gérer de manière coordonnée, flexible et réactive des programmes de recherche et développement multi-disciplinaires complexes et innovants.

6.6.3.2 *Un recours maîtrisé à la sous-traitance pour la conduite des études cliniques*

Afin de maximiser son modèle économique basé sur l'innovation et la création de valeur, la Société a décidé de recourir à la sous-traitance pour la conduite des études précliniques et cliniques auprès de prestataires de services reconnus et certifiés, après avoir conduit des audits qualité. ADOCIA collabore ainsi avec :

- le Centre International de Toxicologie en charge de l'ensemble des études toxicologiques sur les polymères dans le respect des règles définies par les autorités réglementaires compétentes (« Good Laboratory Practices » (GLPs)) ;
- la société BIOMATECH ou l'Institut Claude Bourgelat de l'Ecole vétérinaire de Lyon, dédiés aux essais précliniques sur l'animal qui regroupent des spécialistes en anesthésiologie, chirurgie, endocrinologie, anatomo-pathologie et zootechnie et comptent des animaleries adaptées aux besoins des études ; et
- avec des « Contract Research Organizations » (CROs) qui sont des entreprises spécialisées dans la conduite d'études cliniques dans le respect des règles définies par les autorités réglementaires compétentes (« Good Clinical Practices » (GCPs)).

Les études cliniques relatives aux Insulines BioChaperone (se référer au paragraphe 6.4.2.3 et 6.4.2.4 « Les études cliniques conduites par ADOCIA et les études cliniques à venir ») ont été confiées à une CRO allemande PROFIL qui offre une gamme complète de services d'études cliniques dans les domaines du diabète, de l'endocrinologie et des maladies cardio-vasculaires, pour la conduite d'essais cliniques de toutes phases (I à IV) en conformité avec les normes de qualité internationales (ICH-GCP et GLP). ADOCIA a choisi I.K.F.E. en raison de son expérience dans la conduite d'essais cliniques sur le diabète avec plus de 200 études conduites à ce jour.

En ce qui concerne les études cliniques sur le traitement de l'ulcère du pied diabétique par le complexe « BioChaperone Facteur de croissance PDGF-BB », le partenaire indien d'ADOCIA, la société VIRCHOW BIOTECH, qui développe et commercialise un biosimilaire du PDGF-BB, a été la promotrice de l'étude de phase I/II en Inde dans 11 centres spécialisés dans le traitement de cette pathologie. Les futures études cliniques de phase III en Inde et de phase III en Europe et aux Etats-Unis seront promues par ADOCIA qui aura recours à une CRO de dimension mondiale (se référer au paragraphe 6.4.1.1.3 et 6.4.1.1.4 « L'étude clinique de phase I/II en Inde et les études cliniques à venir promues par ADOCIA »).

6.6.3.3 Une production externalisée

ADOCIA participe activement à l'organisation et à la supervision de la production de lots cliniques. Cependant, conformément à son modèle de développement, la fabrication des produits est externalisée auprès de :

- VIRCHOW BIOTECH pour les complexes BioChaperone / PDGF-BB ;
- APTUIT, « Contract Manufacturing Organization » (CMO), société anglaise pour les Insulines BioChaperone.

Ces derniers respectent, en plus des réglementations, autorisations et normes obligatoires, les règles de bonne pratique de fabrication (Good Manufacturing Practices ou « GMPs »), validées auprès des autorités compétentes et des organismes de certification.

Pour les besoins des études précliniques et cliniques, ADOCIA produit en revanche l'ensemble des polymères BioChaperone sous forme de solution à partir notamment de dextran produit par la société danoise PHARMACOSMOS et confié par la suite à la société DBI pour leur lyophilisation.

Dans le cadre de la phase de commercialisation des polymères BioChaperone, leur production sera réalisée par des CMO d'ores et déjà identifiés par ADOCIA sur la base du même procédé que celui utilisé par la Société, ce dernier ayant été dès l'origine conçu pour répondre à des exigences industrielles.

6.6.4 Une stratégie de gestion dynamique de la propriété intellectuelle

La stratégie de gestion de la propriété intellectuelle développée par ADOCIA vise à assurer une protection maximale des innovations de la Société tant du point de vue des produits développés que du point de vue géographique dans le but de protéger les marchés futurs sur lesquels pourront être commercialisés ces produits.

Cette stratégie de protection des innovations d'ADOCIA constitue une véritable barrière à l'entrée pour d'éventuels nouveaux acteurs sur une technologie similaire ou sur les marchés adressés par la Société. A ce jour, 22 inventions ont été protégées par des dépôts de demandes de brevets constituant 22 familles distinctes. Le portefeuille d'ADOCIA est ainsi constitué de près de 200 brevets et demandes de brevets.

6.6.4.1 Une propriété intellectuelle solide à plusieurs niveaux de protection

Le portefeuille de propriété intellectuelle solide d'ADOCIA a été construit par un important effort de recherche et développement interne. La politique de protection de la propriété industrielle de la Société couvre les trois champs d'innovation privilégiés par ADOCIA : la collection de polymères BioChaperone, les formations de complexes « BioChaperone / Protéine Thérapeutique » ainsi que les applications thérapeutiques de ces formulations.

Les brevets protégeant les polymères BioChaperone et les petites molécules organiques

Les familles de brevets liés aux polymères sont au nombre de sept (se référer au paragraphe 11.2.2 « Nature et couverture des brevets détenus par la Société ») et ont vocation à protéger l'ensemble de la collection de polymères BioChaperone et de petites molécules, tant dans ce que ces polymères ont de commun, qu'au niveau des propriétés physiques et chimiques spécifiques à chacun d'entre eux.

La plateforme technologique propriétaire BioChaperone, cœur du modèle d'ADOCIA, se veut être multi-applications et multi-indications. Ainsi, les protéines thérapeutiques retenues, pour les traitements des pathologies visées par ADOCIA, qu'ils s'agissent d'hormones, de facteurs de

croissance ou d'anticorps monoclonaux aux caractéristiques physico-chimiques très différentes, pourront se combiner avec différents polymères BioChaperone spécifiques.

Les brevets protégeant les complexes BioChaperone / Molécules Thérapeutiques

Les familles de brevets liés aux complexes « polymères BioChaperone / molécules thérapeutiques » sont au nombre de trois (se référer au paragraphe 11.2.2 « Nature et couverture des brevets détenus par la Société ») et couvrent les différentes natures de protéines thérapeutiques pouvant se combiner avec les polymères BioChaperone : hormones, facteurs de croissance et anticorps monoclonaux. Ces brevets visent à protéger l'ensemble des propriétés apportées aux protéines thérapeutiques par l'adjonction d'un polymère BioChaperone.

Les brevets protégeant les domaines d'application de la plateforme technologique BioChaperone

Les familles de brevets liés aux applications de la plateforme technologique BioChaperone sont au nombre de onze (se référer au paragraphe 11.2.2 « Nature et couverture des brevets détenus par la Société ») et visent à compléter la protection des innovations de la Société au travers des applications médicales développées.

Les brevets protégeant les domaines d'application de la plateforme technologique DriveIn

Une seule famille de brevets liée aux applications de la plateforme technologique DriveIn a été déposée (se référer au paragraphe 11.2.2 « Nature et couverture des brevets détenus par la Société ») et visent à compléter la protection des innovations de la Société au travers des applications médicales développées.

Conformément au modèle économique de partenariats développés par la Société, seules ces familles de brevets feront l'objet de contrats de licences.

6.6.4.2 Une couverture internationale

Avant l'entrée en vigueur le 16 mars 2013 de la nouvelle réglementation aux Etats-Unis d'Amérique, la politique de dépôt de brevets établie par ADOCIA prévoyait d'effectuer dans un premier temps un dépôt en France suivi dans les meilleurs délais d'une procédure de dépôt de brevet aux Etats-Unis. Depuis le 16 mars 2013, les dépôts prioritaires sont uniquement effectués en France (le dépôt aux Etats Unis d'Amérique n'étant désormais plus nécessaire pour entrer dans l'état de l'art américain).

Douze mois après le dépôt français, une demande d'extension internationale via la procédure dite de « Patent Cooperation Treaty » (PCT) est effectuée. Différents pays parmi les 142 pays susceptibles d'être couverts par cette procédure sont déterminés en fonction de la stratégie commerciale d'ADOCIA pour le brevet. Trois zones principales de protection sont définies :

- en premier lieu, les grands pays européens ainsi que les Etats-Unis ;
- puis, le Canada, la Chine, le Japon, l'Inde, l'Australie et Israël ; et
- enfin, des pays comme le Mexique, le Brésil, la Russie, l'Afrique du Sud, Singapour et la Corée du Sud.

Cette stratégie de protection internationale des brevets (Europe/Etats-Unis/Pays Emergents) a pour objectif d'obtenir plus rapidement les premiers brevets dans ces zones cibles et de placer chaque innovation dans une position forte pour obtenir la protection la plus efficace possible dans tous ces pays.

7 ORGANIGRAMME

7.1 Organisation de la Société

A la date d'enregistrement du présent document de référence, la Société ne détient aucune filiale.

7.2 Liste des filiales, succursales et établissements secondaires

Néant.

8 PROPRIETES IMMOBILIERES, USINES ET EQUIPEMENT

8.1 Descriptif des propriétés immobilières

Les seuls locaux utilisés par la Société sont les suivants :

- **Siège social à Lyon** : situé au 115, avenue Lacassagne, 69003, Lyon, le siège social de la Société est installé sur deux étages du bâtiment L d'un immeuble à usage de pépinière d'entreprises innovantes en biotechnologie (la « Pépinière »), sur une superficie totale de 2.032m² environ. La Société dispose de ces locaux en vertu d'un bail de droit commun, portant initialement sur 1.500m², conclu avec la Communauté Urbaine de Lyon pour une durée ferme de 3 ans à compter du 13 octobre 2011 et pouvant être renouvelé par tacite reconduction pour une durée de 3 ans. Le bail a été consenti moyennant un loyer annuel hors charges et hors taxes de 249.550 euros. Un avenant au bail a été signé en 2012 pour la location d'une surface supplémentaire de 482,5m² et un montant annuel complémentaire de loyer de 77.682 euros hors charges et hors taxes, portant ainsi le loyer total à 327.232 euros hors charges et hors taxes par an.

La Communauté Urbaine de Lyon est propriétaire de la Pépinière et n'a aucun lien capitalistique avec aucun des dirigeants et/ou actionnaires de la Société.

A noter que la Société a également conclu un contrat de location de parking couvert, en vigueur depuis le 13 octobre 2011, prévoyant la mise à disposition de vingt emplacements réservés de parking couvert situés 115, avenue Lacassagne, 69003, Lyon, pour une période de trois ans à compter du 13 octobre 2011, moyennant le paiement d'une somme de 9.600 euros TTC par an.

La Société a comptabilisé une charge de loyer (hors charges locatives) s'élevant à 346 milliers d'euros au titre de l'exercice clos le 31 décembre 2013.

Les charges locatives sont payées trimestriellement sur la base d'un montant fixé par m² par an. Pour l'année 2013, celles-ci se sont élevées à 149 milliers d'euros.

Fin décembre 2013, la Société a fait l'acquisition de 15 parkings pour un montant total de 130 milliers d'euros.

8.2 Autres immobilisations corporelles

Les principales immobilisations corporelles détenues par la Société sont décrites à la note 3.2 de l'annexe aux comptes sociaux établis aux normes IFRS figurant au [paragraphe](#) 20.1 du présent document de référence.

8.3 Questions environnementales requises par l'article R. 225-105-1 du code de commerce

Compte tenu de son activité (recherche et développements de médicaments) et de son implantation géographique (des laboratoires localisés à Lyon et regroupés sur un seul site), la Société considère que son impact environnemental est faible. En effet ses activités ne comprennent ni production industrielle ni distribution, ni rejets significatifs dans l'environnement d'effluents ou de gaz à effet de serre. Ses activités ne reposent pas sur l'utilisation du sol comme ressource et utilisent peu de matières premières.

La Société est locataire des laboratoires et bureaux qu'elle occupe. A ce titre, elle se conforme aux obligations qui lui incombent dans le bail, et qui portent essentiellement (cf Article 10) sur le respect des seuils de déclaration ICPE pour les produits inflammables 1432.a et 1432b.

Ont été exclues de ce rapport, pour absence de pertinence ou informations jugées non significatives au vu des quantités et intérêts en jeu, les critères suivants :

- Rejets de gaz à effet de serre,
- Adaptation au changement climatique,
- Biodiversité,
- Utilisation des sols,
- Impact visuel et sonore de l'activité en matière d'environnement.

Néanmoins, malgré son faible impact, et, dans un souci du respect de l'environnement, la société s'est organisée dès les premières années, et a nommé deux personnes dont un représentant de la Direction, le directeur HSQE, avec pour objectif de piloter les aspects environnementaux.

La Société s'est fixée comme priorité le traitement des matières chimiques et leur recyclage.

Pollution et gestion des déchets

En effet, la Société achète des matières chimiques qui sont utilisées pour les opérations de recherche et développement. Toutefois, compte tenu de la taille de la Société, la manipulation de produits chimiques porte sur des quantités limitées et fait l'objet de suivis particuliers : elle est tracée de manière rigoureuse à son arrivée (registre de suivi des matières premières tenu par chacun des services), puis, après utilisation dans les opérations de recherche, les déchets sont récupérés et stockés dans des conditions spécifiques jusqu'à leur enlèvement par une société spécialisée.

La Société a confié à un prestataire spécialisé l'évacuation et le recyclage de ses déchets chimiques. En attendant l'enlèvement qui est organisé 2 à 3 fois par an, la Société stocke ses déchets, dans ses containers adaptés, dans un local dédié (une soute).

En 2013, la quantité dangereux de déchets de laboratoire envoyés dans un centre spécifique (emballages et verrerie souillée, déchets chimiques) s'élevait à 18 tonnes. La Société estime que la quantité de déchets qui part dans le réseau de traitement des eaux usées de la ville de Lyon est peu significative, la majorité des déchets étant récupérés lors des manipulations.

Par ailleurs, la Société a lancé, les actions suivantes en matière de recyclage:

- le tri des plastiques et des bouchons,
- le tri des papiers et des cartons,
- le tri des cartouches d'encre, et
- le tri des piles.

Elle a mis en place des contenants spécifiques pour chaque type de déchets. Ces derniers sont mis à disposition au sein des différents services. Puis, la Société fait appel à des sociétés spécialisées pour l'évacuation de ces déchets.

En 2013, la quantité de papiers et cartons enlevée s'élevait à environ 5,16 tonnes. Le tri et conditionnement est effectué par le Centre de tri de Décines (69) pour un recyclage en industrie papetière.

Les moyens consacrés à ces problématiques de gestion des déchets sont de deux ordres :

- en externe, les achats de contenants spécifiques et les dépenses liées à la sous-traitance auprès de sociétés spécialisées des déchets,
- en interne, la mobilisation de tous les salariés sur le tri des déchets et la consommation en énergie.

Des actions de formations sont réalisées régulièrement et notamment lors de l'embauche. En effet, chaque nouveau salarié suit une « formation d'intégration », au cours de laquelle une

information est dispensée par le service Sécurité/Environnement, sur les pratiques mises en œuvre en termes d'environnement. Une procédure concernant la gestion des déchets est remise aux salariés à cette occasion.

En termes de nuisance sonore, seuls les extracteurs des sorbonnes des laboratoires pourraient être source de bruit. Ces équipements, situés sur la toiture, ont été équipés de caissons d'insonorisation. De ce fait, la Société estime qu'elle a minimisé les risques de nuisances sonores.

Concernant l'utilisation durable des ressources, la Société est concernée par la gestion de sa consommation en eau et en énergie.

Concernant l'eau de ville, la consommation de la société correspond principalement à un usage sanitaire et est également utilisée pour la production d'eau distillée. L'eau rejetée après utilisation est principalement une eau issue des machines à laver et des éviers installés dans les différentes laboratoires et espaces communs de la société.

Dans le bâtiment qu'elle occupe avec d'autres sociétés, il n'y a pas de compteurs individuels qui lui permettraient de connaître de manière précise sa consommation en eau. Ses dépenses lui sont refacturées par le propriétaire en fonction des surfaces occupées par chacune d'elles. A partir du montant refacturé dans ses charges locatives, elle estime que sa consommation en eau est de 7 700 m³ pour l'année 2013.

Il est à noter que pour la consommation personnelle du personnel, la société achète de l'eau en bouteille. En 2013, cela représente un volume de 3 m³.

Enfin, certaines des opérations de recherche nécessitent de l'eau sous forme de bidons d'eau purifiée. En 2013, cette consommation représentait un volume de 12m³.

Concernant l'énergie, la Société consomme uniquement de l'électricité.

Tout comme pour l'eau, il n'y a pas de compteurs individuels. A partir du montant refacturé dans ses charges locatives, elle estime que sa consommation est de 921 210 kWh pour l'année 2013.

La Société a mis en place une surveillance des consommations et un contrôle, en fin de journée, par l'intervention d'une personne qui éteint le matériel électrique qui ne le serait pas et baisse la température des chauffages/climatisations. Des détecteurs de présence permettant l'extinction automatique des lumières ont été installés dans certains lieux. La Société a également prévu et mis en place le remplacement au fur et à mesure des ampoules ancienne génération au profit de lumières basse consommation.

Concernant l'environnement et l'impact sur le changement climatique, la Société estime qu'elle est à l'origine de rejets très limités de gaz à effet de serre dans le cadre de son activité. En effet, ses activités ne nécessitent pas de combustion et ses rejets sont liés à l'utilisation de solvants volatiles qui sont manipulés sous extracteurs. La société n'a pas d'obligation réglementaire de faire un suivi des solvants mis en œuvre ou des émissions de composés organiques volatiles (COV).

Compte tenu des éléments ci-dessus et des impacts limités de la Société, aucune provision et garantie pour risques en matière d'environnement, n'est comptabilisée à ce jour.

8.4 Informations relatives aux engagements sociétaux en faveur du développement durable requises par l'article R. 225-105-1 du code de commerce

8.4.1 Impact territorial, économique et social de l'activité de l'entreprise.

Adocia est basée à Lyon depuis sa création et elle s'efforce d'être présente et active au sein du territoire à plusieurs niveaux :

- En 8 ans, la société a recruté plus de 70 personnes, dont la plus grande partie vient de la région lyonnaise. La société a pour politique permanente le recrutement et la formation de jeunes. Chaque année la société intègre des contrats d'apprentissage ou de professionnalisation (cinq à fin décembre 2013) et un certain nombre de stagiaires dans le but de les former. La société présente ainsi, à son niveau, un pouvoir d'attraction et des débouchés professionnels pour des scientifiques, chercheurs et techniciens, en sciences de la vie.

- Les dépenses de salaires et charges sociales de la société en 2013 représente près de 40% des dépenses globales.
 Une partie importantes des activités de la société est confié à des prestataires, notamment pour des activités nécessitant des agréments particuliers (bonnes pratiques de laboratoires ou de fabrication), des installations particulières (animaleries) ou des organisations spécialisées dans la conduite d'essais cliniques, appelées CRO (contact research organisation). Ces dépenses externes représentent près de 60% des dépenses globales de la société.
 Au niveau local, la société a ainsi créée des partenariats avec l'école vétérinaire de Lyon et la société Biomatech pour la conduite de ses études précliniques. Elle fait également appel a de nombreux cabinets de conseils de la région (brevets, finance, juristes). Les locaux qu'elle loue appartiennent à la ville de Lyon.
 Le processus de sélection des fournisseurs est réalisé dans le respect de la réglementation pharmaceutique et en prenant en compte des critères tels que la proximité, l'excellence, et l'éthique de la recherche. Au vu de sa taille et de l'enjeu social et environnemental perçu, la société ne conduit pas d'audit de ses fournisseurs sur les thèmes RSE.

8.4.2 Loyauté des pratiques

Concernant les risques de corruption, la Société estime qu'elle a mis en place les contrôles qui lui permettent de prévenir ce phénomène en s'appuyant sur un contrôle interne efficace. La séparation des tâches pour les règlements est un des moyens mis en place pour éviter les erreurs et détournements éventuels.

Concernant la sélection des fournisseurs, des devis comparatifs sont systématiquement demandés dès l'atteinte de certains seuils de dépenses. Dans le cadre de son activité de recherche et développement, la Société est contrainte de respecter les normes en vigueur (Bonnes Pratiques de Laboratoires, Good Manufacturing Practice) ainsi que les réglementations instaurées par les instances en charge de la protection de la santé publique telles que l'European Union Agency (EMA) ou la Food and Drug Administration (FDA) aux Etats-Unis.

La Société est cotée sur Euronext – Paris depuis Février 2012. De ce fait, les opérations d'achats et de cessions des titres, notamment les actions attribuées gratuitement ou les BSPCE sont soumis à des règles strictes.

Adocia a mis en place une charte de communication boursière et un code de déontologie en conformité avec la recommandation de l'AMF n°2010-07 du 3 novembre 2010 et du guide Middle Next, qui reprennent et explicitent les règles applicables en matière d'information privilégiée et les devoirs des personnes initiées.

8.4.3 Enjeux de santé publique

La santé et de la sécurité des consommateurs est au cœur de l'activité de la Société : développer des médicaments innovants pour tous, partout dans le monde.

La Société développe des médicaments à partir de molécules thérapeutiques déjà approuvées. Grâce à ses deux technologies propriétaires BioChaperone et DriveIn, elle améliore l'efficacité de ces molécules et permet de simplifier et d'étendre leur usage thérapeutique, tout en améliorant la qualité de vie des patients.

Dans un contexte pharmaco-économique mondial marqué par la mise en place de politique de maîtrise des dépenses de santé, les produits développés par Adocia pourrait permettre d'améliorer l'efficacité des molécules thérapeutiques, tout en réduisant le dosage, le nombre d'application et/ou la durée du traitement.

Enfin, si la demande en produits pharmaceutiques des pays émergents est croissante, l'accès aux soins ainsi qu'aux médicaments reste en revanche très problématique voire critique dans certains pays. L'Organisation Mondiale de la Santé estime d'ailleurs que plus de 80 % des décès dus à des pathologies chroniques surviennent dans les pays à revenus faibles ou intermédiaires. En proposant des produits pharmaceutiques ayant vocation à devenir des « Best-in-Class Products » à des coûts inférieurs à ceux existants, la stratégie développée par ADOCIA apparaît particulièrement bien adaptée pour répondre aux besoins de masse de ces pays émergents.

8.4.4 Actions engagées en faveur des droits de l'homme

La Société veille à respecter la réglementation en vigueur et n'a pas connaissance d'alerte spécifique sur ce sujet.

Les informations d'ordre social requises par l'article R. 225-105-1 du Code de Commerce figurent au paragraphe 17.7 du présent document de référence.

9 EXAMEN DU RESULTAT ET DE LA SITUATION FINANCIERE

Les lecteurs sont invités à lire la présente analyse de la situation financière et des résultats de la Société avec les états financiers établis en normes IFRS pour les exercices clos les 31 décembre 2012 et 2013 ainsi que les notes annexées aux comptes sociaux établis en normes IFRS présentes au chapitre 20.1 du présent document de référence et toute autre information financière figurant dans celui-ci. Ils peuvent également prendre connaissance du descriptif de la Société exposé au chapitre 6 « Aperçu des activités ».

9.1 Présentation générale

Créée en 2005, Adocia est une Société de biotechnologie ayant conçu et développé une plateforme technologique unique et versatile, baptisée BioChaperone®. Celle-ci permet de développer des formulations innovantes de protéines thérapeutiques à partir de molécules déjà approuvées, dans le domaine de la médecine régénérative, du traitement de certaines pathologies chroniques ainsi que des anticancéreux.

L'aboutissement de telles recherches et le développement commercial des résultats de ces dernières s'inscrivant dans la durée ; les comptes annuels de la Société reflètent principalement des dépenses de recherche et développement financées en majeure partie par des augmentations de capital ; par des aides remboursables et des subventions d'OSEO ainsi que par le Crédit d'Impôt Recherche. Toutefois, la Société a enregistré son premier chiffre d'affaires dès 2009 avec des contrats de recherche et de collaboration. Fin 2011, un contrat de licence majeur a été signé avec le groupe Eli Lilly lui permettant l'encaissement d'un up-front payment de 7,6 millions d'euros début 2012. En juillet 2013, la Société a annoncé la fin de ce contrat de collaboration, regagnant ainsi ses droits pour le développement d'une insuline analogue ultra-rapide et lui donnant la possibilité de mener en propre ses études cliniques pour établir la « preuve du concept »

Depuis sa création, la Société a levé plus de 27 millions d'euros sous forme d'augmentations de capital auprès notamment des fondateurs de la Société, Messieurs Gérard, Olivier et Rémi Soula, et d'investisseurs institutionnels (IdInvest, Amundi, Viveris, BioAm, SHAM et InnoBio). En 2012, la Société est entrée en bourse sur le marché réglementé d'Euronext Paris et a ainsi levé plus de 27,4 millions d'euros (hors frais liés à l'opération).

Les comptes de la Société ont été établis conformément aux normes et interprétations publiées par l'International Accounting Standards Board (IASB) et adoptées par l'Union européenne à la date de préparation des états financiers. Ces comptes au 31 décembre 2013 ont été arrêtés par le conseil d'administration de la Société lors de sa séance du 21 mars 2014.

9.2 Comparaison des deux derniers exercices

9.2.1 Formation du résultat net

Le tableau ci-dessous résume le compte de résultat de la Société aux normes IFRS pour l'exercice clos au 31 décembre 2013, avec un comparatif sur l'exercice 2012 :

ETAT DU RESULTAT GLOBAL	31/12/2013	31/12/2012
(en milliers d'euros)		
Chiffre d'affaires	5 588	3 995
Autres revenus	3 233	3 241
Total produits	8 822	7 236
Charges d'exploitation hors dotations et reprises	(12 764)	(12 887)
Dotations et reprises d'amortissements et provisions	(360)	(419)
RESULTAT OPERATIONNEL COURANT	(4 302)	(6 070)
Autres produits et charges opérationnels		0
RESULTAT OPERATIONNEL COURANT	(4 302)	(6 070)
Produits financiers	169	142
Charges financières	(160)	(66)
RESULTAT FINANCIER	9	75
RESULTAT AVANT IMPOT	(4 293)	(5 995)
Charge d'impôt		
RESULTAT NET	(4 293)	(5 995)
Intérêts non contrôlants		
RESULTAT NET PART DU GROUPE	(4 293)	(5 995)
Résultat de base par action (€)	(0,7)	(1,0)
Résultat dilué par action (€)	(0,7)	(1,0)
RESULTAT NET PART DU GROUPE	(4 293)	(5 995)
Autres éléments du résultat global		
RESULTAT GLOBAL DE L'EXERCICE	(4 293)	(5 995)

Produits opérationnels :

Les produits opérationnels de la Société proviennent du financement public de dépenses de recherche et des accords de collaboration et de licence. Ils se sont élevés respectivement à 7,2 millions d'euros et 8,8 millions d'euros pour les exercices clos aux 31 décembre 2012 et 2013, selon la répartition suivante :

(normes IFRS en milliers d'euros)	Exercice 2013	Exercice 2012
	(12 mois)	(12 mois)
Revenus des licences	5 636	2 104
Contrat de recherche et de collaboration	(47)	1 892
Chiffre d'affaires (a)	5 588	3 995
Subventions, financement publics et crédit d'impôt recherche (b)	3 233	3 241
Produits opérationnels (a)+(b)	8 822	7 236

Le chiffre d'affaires de l'année 2013 s'est établi à 5,6 millions d'euros comparé à près de 4 millions d'euros sur l'année 2012, soit une augmentation de 1,6 millions.

Cette progression s'explique essentiellement par la rupture du contrat de licence avec Eli Lilly intervenue en juillet 2013 qui a eu deux effets :

- d'une part un amortissement anticipé de revenus de licences au 3^{ème} trimestre 2013 , à hauteur de 4,7 millions d'euros correspondant au solde restant à amortir du paiement initial reçu en 2011, s'ajoutant ainsi au 0,9 millions d'euros préalablement comptabilisés sur le 1^{er} semestre,
- d'autre part l'absence de revenu de contrat de recherche et de collaboration qui constituait l'essentiel des revenus enregistrés en 2012 au titre de ces contrats.

Pour rappel, depuis la signature en décembre 2011 du contrat relatif au développement d'une formulation d'insuline analogue ultra rapide, le paiement initial de 7,6 millions d'euros était amorti de manière linéaire sur la durée de développement prévue au contrat.

Par ailleurs les financements publics de dépenses de recherche sont essentiellement constitués du crédit d'impôt recherche. Celui-ci s'est élevé à 3,2 millions d'euros comme en 2012.

Charges opérationnelles :

Le tableau ci-dessous représente les charges opérationnelles par fonction pour les exercices clos au 31 décembre 2012 et 2013 :

CHARGES PAR DESTINATION	31/12/2013	31/12/2012
(en milliers d'euros)		
Frais de recherche et développement	(11 475)	(11 784)
Coûts administratifs	(1 649)	(1 522)
Charges opérationnelles	(13 124)	(13 306)

Les dépenses de Recherche et développement comprennent essentiellement les frais de personnel affectés à la recherche et au développement, les coûts de sous-traitance (dont études précliniques et cliniques), les coûts de propriété intellectuelle et les achats de matériels (réactifs et autres consommables) et de produits pharmaceutiques. Elles se sont élevées respectivement à 11,8 millions d'euros et 11,5 millions d'euros pour les exercices clos aux 31 décembre 2012 et 2013. Ces dépenses ont représenté respectivement 89% et 87% des charges opérationnelles pour ces mêmes exercices.

Les frais généraux comprennent essentiellement les frais de personnel non affectés à la recherche et au développement ainsi que les coûts de prestation de services se rapportant à la gestion et au développement des affaires commerciales de la Société. Ils se sont élevés respectivement à 1,5 millions d'euros et 1,7 millions d'euros pour les exercices clos aux 31 décembre 2012 et 2013. Ces dépenses ont représenté un total de 11% et 13% des charges opérationnelles pour ces mêmes exercices.

Globalement, les charges opérationnelles sont ainsi restées relativement stables sur les deux derniers exercices (13,1 millions en 2013 pour 13,3 millions en 2012).

Ci-dessous le tableau permettant l'analyse par nature des charges opérationnelles pour les exercices clos aux 31 décembre 2012 et 2013 :

(normes IFRS en milliers d'euros)	Exercice 2013 (12 mois)	Exercice 2012 (12 mois)
Achats consommés	612	834
Charges de personnel	5 445	4 934
Charges externes	6 614	7 050
Impôts et taxes	93	69
Dotations aux amortissements et provisions	360	419
Autres produits et charges opérationnels courants		
Charges opérationnelles	13 124	13 306

Les achats consommés de matières, produits et fournitures ont diminué de près de 27 % entre les exercices clos au 31 décembre 2012 et 2013, reflétant le passage en développement clinique des projets insuline et la moindre consommation d'achats de produits commerciaux nécessaires dans les phases précliniques.

Les charges de personnel augmentent de 10% entre les deux périodes. Cet accroissement s'explique pour partie par la perte du statut JEI qui conférait à la société en 2012 un allègement de ses charges sociales, et pour partie par l'augmentation des Equivalents Temps Plein (ETP) qui sont passés de 66,6 au 31 décembre 2012 à 69,2 au 31 décembre 2013. L'effectif en position au 31 décembre de chaque année s'est établi respectivement à 71 personnes en 2012 et 73 en 2013.

Les charges externes comprennent essentiellement les coûts des études de recherche, de développement préclinique et de développement clinique sous-traitées à des tiers ainsi que les coûts de propriété intellectuelle. Ces dépenses ont diminué de 6% (0,4 millions d'euros) entre les deux exercices avec notamment :

- une baisse de 33% (1 million d'euros) du poste « Etudes précliniques » qui a été compensée par l'augmentation du poste « Etudes cliniques », reflétant ainsi la maturité de notre portefeuille de projets. Une première étude de phase I-II sur patients diabétiques de type I portant sur la combinaison de l'insuline lente Glargine et d'une insuline rapide a été lancée mi-novembre 2013. Une seconde étude de Phase IIa a été lancée en début 2014 sur des patients diabétiques de type 1 et porte sur la formulation Biochaperone® insuline Lispro ultra-rapide. Les résultats de la première étude ont été publiés le 27 février 2014, ceux relatifs à la seconde étude sont attendus sur le second semestre 2014.

- la baisse de 26% (0,4 million d'euros) du poste de sous-traitance qui traduit également l'avancée du produit relatif à l'ulcère du pied diabétique. Le dossier pour l'étude clinique de phase III avait été préparé en 2012 et déposé à l'agence indienne (DCGI) en septembre. A ce jour, la Société attend toujours l'autorisation de lancer cette étude. Les dépenses de sous-traitance concernent essentiellement en 2013 la poursuite du développement d'un facteur de croissance PDGF-BB (Platelet Derived Growth Factor-BB) aux standards européens

- la hausse de 50% (0,2 millions d'euros) des honoraires (hors propriété intellectuelle) qui s'explique pour majeure partie par les dépenses liées à l'entrée en bourse de la Société en février 2012 sur le marché réglementé d'Euronext Paris.

Résultat financier net :

Les produits financiers nets ont représenté un montant de 142 milliers d'euros en 2012 et 169 milliers d'euros en 2013. La politique de placement de la Société privilégie l'absence de risque en capital ainsi que, dans la mesure du possible, une performance garantie.

Les charges financières constituées des écarts de conversion latents et des intérêts calculés sur les avances conditionnées sont passées de 66 milliers d'euros en 2012 à 160 milliers d'euros en 2013.

Impôts sur les sociétés :

Les résultats nets étant négatifs pour les deux derniers exercices, la Société n'a pas supporté de charges d'impôt. Le déficit fiscal reportable dont dispose la Société au 31 décembre 2013 est de 50 millions d'euros (dont 12,9 millions d'euros au titre de l'exercice 2013 et 13,1 millions d'euros au titre de l'exercice 2012). Ce report déficitaire n'est pas limité dans le temps. Par ailleurs, la Société ne pouvant déterminer de façon suffisamment fiable à quel horizon elle pourra résorber son déficit cumulé, cette dernière n'a pas reconnu d'actif d'impôt différé relatif à ce déficit.

Résultats net des exercices 2012 et 2013 :

La perte nette s'est élevée à 6 millions d'euros en 2012 et 4,3 millions d'euros en 2013, avec une perte nette par action s'établissant respectivement à 1 euro et 0,7 euro.

9.2.2 Principaux éléments bilantiels

Les totaux des bilans aux 31 décembre 2012 et 2013 ont été respectivement de 36,6 millions d'euros et 24,7 millions d'euros.

Actif non courant :

Les actifs non courants se sont élevés à 1,3 millions d'euros et 1,2 millions d'euros les 31 décembre 2012 et 2013. Ils regroupent les immobilisations incorporelles, les immobilisations corporelles et les actifs financiers. Le détail de ceux-ci se trouve dans les notes 3.1- 3.2 et 3.3 des annexes aux comptes sociaux établis en normes IFRS pour les exercices clos les 31 décembre 2012 et 2013 présentes au paragraphe 20.1 du présent document de référence. La baisse de 87 milliers d'euros des actifs non courants s'explique principalement par la baisse de la part du montant de trésorerie relative au contrat de liquidité signé avec BIL Finance en mars 2012 (dénommé aujourd'hui DSF Market). Ce contrat avait été suspendu le 23 avril 2013 pour reprendre le 25 juin 2013 avec une diminution des moyens affectés de 0,4 millions d'euros.

Actif courant :

Les actifs courants se sont élevés à 35,3 millions d'euros et 23,5 millions d'euros aux 31 décembre 2012 et 2013. Ils sont essentiellement composés des postes « Trésorerie et équivalents de trésorerie », « Crédit d'impôt recherche » et « Créances de TVA ».

Le poste « Trésorerie et équivalents de trésorerie » est passé de 30,5 millions d'euros au 31 décembre 2012 à 19,4 millions d'euros au 31 décembre 2013, soit une consommation de 11 millions d'euros.

Les crédits d'impôt recherche du fait de l'absence de résultat imposable de la Société ont été systématiquement encaissés lors de l'exercice suivant celui de leur constatation :

- CIR 2011 : 1,8 millions d'euros ont été restitués le 1er octobre 2012

- CIR 2012 : 3,1 millions d'euros ont été restitués le 9 juillet 2013

Les créances de TVA ont été, quant à elles, de respectivement 0,8 million d'euros et 0,25 million d'euros aux 31 décembre 2012 et 2013.

Passifs non courants :

Les passifs non courants sont composés de deux postes : « dettes financières à long terme » et « provisions à long terme ». Les montants des passifs non courants à la clôture des exercices 2012 et 2013 se sont élevés respectivement à 2,2 millions d'euros et 2 millions d'euros.

Le poste « dettes financières long terme » correspond aux avances remboursables accordées par OSEO et par la COFACE. Celles-ci sont évaluées au bilan au coût amorti en norme IFRS à la clôture de chacun des exercices 2012 et 2013 soit respectivement 2 millions d'euros et 1,8 millions d'euros (se référer à la note 3.10 des annexes aux comptes sociaux établis en normes IFRS pour les exercices clos au 31 décembre 2012 et 2013 présente au paragraphe 20.1 du présent document de référence). Les provisions à long terme regroupent principalement les provisions pour indemnités de départ à la retraite qui se situent pour les deux exercices à hauteur de 0,2 millions d'euros (se référer à la note 3.11 des annexes aux comptes sociaux établis en normes IFRS des exercices clos au 31 décembre 2012 et 2013 présente au paragraphe 20.1 du présent document de référence)

Passifs courants :

Les passifs courants se sont établis à 11,4 millions d'euros pour l'exercice 2012 et à 3,5 millions d'euros pour l'exercice 2013. Ils sont constitués de dettes fournisseurs et comptes rattachés (3,8 millions d'euros en 2012 et 1,8 millions d'euros en 2013), et autres passifs courants composés de dettes fiscales et sociales (1,5 millions d'euros en 2012 et 1,2 millions d'euros en 2013) et de produits constatés d'avance. Ce poste qui se montait à 5,6 millions au 31 décembre 2012 et correspondait au solde restant à amortir du paiement initial reçu en 2011 suite à la signature du contrat avec Eli Lilly s'est éteint au 31 décembre 2013 ; la rupture de ce contrat de licence en juillet 2013 ayant eu pour conséquence la reconnaissance en chiffre d'affaires de ces 5,6 millions d'euros au cours du troisième trimestre 2013.

10 TRÉSORERIE ET CAPITAUX

10.1 Informations sur les capitaux, liquidités et sources de financement de la Société

Les lecteurs sont invités à consulter les notes 3.9 et 3.10 des annexes aux comptes sociaux établis en normes IFRS pour les exercices clos les 31 décembre 2012 et 2013 présentes au paragraphe 20.1 du présent document de référence.

10.1.1 Financement par le capital :

Les variations nettes des capitaux propres ont été dépendantes, en majeure partie, de l'enregistrement des déficits de chacun des exercices 2012 et 2013, compensés par des augmentations de capital.

La Société a ainsi reçu un total d'environ 55 millions d'euros sous forme d'augmentations de capital entre la date de création de la Société et la date d'enregistrement du présent document de référence dont 27,4 millions au cours de l'exercice 2012:

- 11 999 999,97 euros levés à l'occasion de la première levée de fonds réalisée en octobre 2007 et complété en décembre 2007,
- 9 023 548,80 euros levés à l'occasion d'une augmentation de capital en date du 2 novembre 2009,
- 4 976 665,44 euros levés sur divers exercices de bons de souscription d'actions au cours des exercices 2009 et 2010, et
- 27 362 288,08 euros levés lors de l'introduction en bourse de la Société réalisée en février 2012 moyennant une offre au public en France et un placement institutionnel en France et dans certains pays d'Europe, portant dans chaque cas, sur des actions nouvelles.

(normes IFRS en milliers d'euros)	Capital	Primes d'émission	Réserves et résultat	Total
31/12/2011	446	24 038	(20 154)	4 329
Résultat de la période			(5 995)	(5 995)
Augmentation de capital	172	27 190		27 362
Paiements fondés sur les actions	2	(2)	59	59
Autres éléments du résultat global				
Frais d'augmentation du capital		(2 030)		(2 030)
Autres		(698)		(698)
31/12/2012	619	48 498	(26 090)	23 028
Résultat de la période			(4 293)	(4 293)
Augmentation de capital				
Paiements fondés sur les actions	1	(1)	86	86
Autres éléments du résultat global				
Frais d'augmentation du capital				
Autres		314	(5)	309
31/12/2013	621	48 811	(30 302)	19 129

10.1.2 Financement par l'emprunt :

Au titre de ses recherches, la Société a bénéficié, à la date du présent document de référence, d'aides remboursables obtenues auprès d'OSEO et de la COFACE, qui ne portent pas intérêt ; pour un montant global de 3,6 millions d'euros.

Au 31 décembre 2013, le montant restant dû au titre de ces avances est de 2,4 millions d'euros. Au cours de l'année 2013, la Société a remboursé un montant de 400.000 euros correspondant à la deuxième échéance prévue au contrat signé en mars 2007 et qui portait sur le développement d'un nouveau système de libération locale et contrôlée des facteurs de croissance pour la régénération osseuse.

Le détail de chacune des avances remboursables reçues et les modalités de remboursement figurent au [paragraphe 22.1](#) du présent document de référence.

Par ailleurs, la Société a recours à d'autres passifs financiers pour financer l'acquisition de matériel de laboratoire. Les obligations futures au titre de ces contrats de crédit-bail sont de 90 milliers d'euros au 31 décembre 2013.

10.1.3 Engagements hors bilan :

A la date d'enregistrement du présent document de référence, les engagements hors bilan de la Société sont décrits dans la note 4 des annexes aux comptes sociaux établis en normes françaises présente au [paragraphe 20.3](#) du présent document de référence.

10.2 Flux de trésorerie

Le tableau de variation de la trésorerie nette entre les exercices clos au 31 décembre 2012 et 2013 est représenté ci-après :

(normes IFRS en milliers d'euros)	Exercice 2013 (12 mois)	Exercice 2012 (12 mois)
Flux net de trésorerie généré par l'activité	(10 796)	919
Flux net de trésorerie lié aux opérations d'investissement	57	(1 774)
Flux net de trésorerie lié aux opérations de financement	(309)	25 413
VARIATION DE LA TRESORERIE NETTE	(11 047)	24 558
Trésorerie et équivalents à l'ouverture	30 462	5 905
Trésorerie et équivalents à la clôture	19 415	30 462

10.2.1 Flux net de trésorerie générés par l'activité

Pour l'exercice 2013, la consommation de trésorerie dédiée aux opérations s'est élevée à 10,8 millions d'euros. En 2012, la Société avait reçu des paiements à hauteur de 9,4 millions d'euro, essentiellement lié au contrat de licence signé avec Eli Lilly pour le développement d'une formulation d'insuline analogue ultra rapide (*up-front payment* reçu en janvier 2012 pour 7,6 millions d'euros et prestations de recherche pour 1,8 millions d'euros).

10.2.2 Flux net de trésorerie liés aux activités d'investissement

La consommation de trésorerie liée aux opérations d'investissement a diminué de 1,8 millions d'euros entre les exercices clos au 31 décembre 2012 et 2013. L'année 2012 avait été marquée par la mise en place du contrat de liquidités avec la banque BIL (dénommé aujourd'hui DSF Market) avec des moyens mis en œuvre à hauteur de 1 million d'euros et par l'acquisition de matériel et installation destinés à l'aménagement de surface complémentaire de laboratoires.

En 2013, les investissements se sont élevés à 0,4 millions d'euros et la société a diminué en cours d'année les moyens affectés au contrat de liquidité à hauteur de 0,4 millions d'euros.

10.2.3 Flux net de trésorerie liés aux opérations de financement

La consommation de trésorerie liée aux opérations de financement sur l'année 2013 s'explique par le remboursement de la deuxième échéance de 0,4 millions d'euros relative à l'avance remboursable de 2,25 millions d'euros ayant permis le développement de son projet sur un nouveau système de libération locale et contrôlée de facteurs de croissance pour la régénération osseuse. Sur l'année, la société a également perçu une nouvelle avance remboursable de la COFACE pour soutenir son activité commerciale à l'international pour un montant de 91 milliers d'euros.

En 2012, ce poste reflétait l'entrée en bourse sur le marché réglementé d'Euronext Paris, de la Société qui lui avait permis de lever 25,3 millions d'euros.

10.3 Restriction à l'utilisation des capitaux

Néant.

10.4 Sources de financement nécessaires à l'avenir

Au 31 décembre 2013, le montant de la trésorerie et équivalents de la Société s'élevait à 19,4 millions d'euros.

Le besoin de financement de la Société pour les années prochaines est fortement dépendant de sa capacité à signer de nouveaux accords sur les produits en développement et du développement de son portefeuille de projets qui pourrait impacter de manière significative ses dépenses de recherche et développement.

La Société estime toutefois, avec près de 16 millions d'euros en trésorerie et équivalents de trésorerie au 31 mars 2014, avoir les ressources nécessaires au financement de ses dépenses opérationnelles pendant, au moins, les 14 prochains mois à partir de la date d'enregistrement du présent document de référence.

Ce montant de trésorerie ne tient pas compte des avances remboursables OSEO qui s'élèvent à 2,4 millions d'euros, étant précisé qu'aucun remboursement n'est prévu au cours de l'exercice 2014 (se référer aux paragraphes 22.1, 22.2 et 22.3 du présent document de référence pour un détail de ces différentes avances remboursables).

11 INVENTIONS, BREVETS, LICENCES, MARQUES ET NOMS DE DOMAINE

11.1 Politique d'innovation

La mission de la Société est de créer et développer des inventions qui seront ensuite licenciées.

Les inventions concernent des traitements thérapeutiques innovants basés sur la combinaison de ses technologies propriétaires (BioChaperone et Drive/n) et d'agents thérapeutiques (protéines, agents cytotoxiques) approuvés en Europe et aux Etats-Unis. Des inventions basées sur la combinaison de protéines thérapeutiques avec des petites molécules propriétaires ou non ont également été réalisées. Une nouvelle invention portant sur des nanoparticules comprenant un agent cytotoxique et un copolymère (technologie Drive/n) a par ailleurs été réalisée dans les derniers mois.

Depuis sa création, ADOCIA a créé des inventions dans plusieurs domaines thérapeutiques tels que la cicatrisation des plaies chroniques ou le traitement du diabète par l'insulino-thérapie. Grâce à sa technologie Drive/n, Adocia s'engage désormais aussi dans le domaine de l'oncologie.

La politique d'innovation de la Société est composée par l'ensemble des dispositions prises par la Société pour assurer cette démarche. Le recrutement des cadres et des techniciens, la formation du personnel ainsi que les méthodes de travail sont orientés par la mission innovante de la Société.

De plus, les inventions développées par ADOCIA sont transversales et couvrent différents domaines scientifiques, chimie, physico-chimie, analyse et biologie. Pour faire face à ce défi, des équipes d'experts dans chaque discipline ont été constituées. La coordination de ces différentes équipes est assurée lors de réunions de travail régulières par projet. De plus, un reporting des avancées scientifiques est réalisé par chaque cadre scientifique toutes les deux semaines sous la forme d'un rapport bimensuel.

Monsieur Gérard Soula a une forte expérience du management de la recherche et de l'innovation avec plus de 30 ans d'expérience dans ce domaine. Monsieur Olivier Soula, Directeur Général délégué et Directeur de la R&D, possède 10 ans d'expérience dans la direction de la R&D, au sein de Flamel Technologies puis au sein d'ADOCIA.

ADOCIA a mis en place une politique incitative de rétribution des inventions afin de favoriser l'innovation au sein de la Société. A cet égard, une note interne définit les conditions dans lesquelles les salariés auteurs d'une invention bénéficient de la rémunération supplémentaire prévue par le Code de la propriété industrielle, en prévoyant le paiement d'une rémunération incitative forfaitaire fixe lors de l'extension de la demande de brevet prioritaire et la délivrance du brevet en Europe ou aux Etats-Unis d'Amérique, ainsi que d'une rémunération variable progressive en fonction du chiffre d'affaires généré par l'invention concernée.

Par ailleurs, concernant Monsieur Gérard Soula, celui-ci a cédé à la Société sans contrepartie financière l'intégralité des droits dont il était titulaire jusqu'à ce jour sur les inventions dont il est inventeur relevant du domaine d'activité de la Société. Des actes de cession sont signés chaque fois que la réglementation d'un Etat l'impose (notamment aux Etats-Unis d'Amérique et au Canada). De même, Monsieur Gérard Soula s'est engagé à céder dans le futur à la Société, également sans contrepartie financière, tous nouveaux droits de propriété intellectuelle relevant du domaine d'activité de la Société dont il viendrait à être titulaire pendant la durée de ses fonctions au sein de la Société.

11.2 Brevets et demandes de brevets

11.2.1 Politique de protection de la propriété industrielle

Le succès de la Société dépend, au moins en partie, de sa capacité à protéger ses inventions, notamment par l'obtention et le maintien en vigueur de brevets en Europe, aux Etats-Unis d'Amérique et dans le reste du monde. Une politique active est donc poursuivie pour, à la fois, protéger les produits en cours de développement clinique, (stratégie offensive), mais également protéger des solutions alternatives, (stratégie défensive). Les demandes de brevet sont respectivement qualifiées de (i) protection cœur de métier, (ii) protection de solutions alternatives, et (iii) dépôts défensifs.

Depuis le 16 mars 2013, les dépôts prioritaires sont uniquement effectués en France, le dépôt aux Etats-Unis d'Amérique n'étant désormais plus nécessaire pour entrer dans l'état de l'art américain. Avant l'entrée en vigueur, le 16 mars 2013, d'une nouvelle réglementation aux Etats-Unis d'Amérique, les dépôts prioritaires étaient effectués simultanément en France et aux Etats-Unis d'Amérique pour entrer dans l'état de l'art américain au plus tôt.

Le portefeuille fait l'objet d'une analyse périodique et les demandes portant sur des inventions qui ne font plus l'objet de développement et qui ne peuvent pas être cédées sont abandonnées pour maîtriser les coûts.

Un formulaire de déclaration d'invention a été mis en place afin de décrire l'invention concernée et de désigner le ou les inventeurs, en faisant état de leur contribution respective.

Les brevets déposés par la Société sont, et ceux en cours de dépôt seront, la propriété de la Société dans la mesure où leurs inventeurs sont tous salariés à l'exception de Monsieur Gérard Soula dont l'intégralité des droits sur les inventions dont il est inventeur (i) ont été cédés à la Société conformément aux termes du pacte signé entre les principaux actionnaires de la Société le 15 décembre 2009, étant précisé que ledit pacte est devenu caduc à compter de l'admission des actions aux négociations sur le marché réglementé d'Euronext Paris le 20 février 2012 et (ii) sont depuis cette date, cédés à la Société conformément à un contrat de cession de droits de propriété intellectuelle mis en place entre la Société et Monsieur Gérard Soula à cet effet. S'agissant des salariés, chaque contrat de travail comportant une mission inventive, les inventions appartiennent de droit à la Société en vertu de l'article L.611-7 du Code de la propriété intellectuelle. Pour chaque invention, des actes de cession sont en outre systématiquement signés.

A ce jour, 22 inventions ont été protégées par des dépôts de demandes de brevets constituant 22 familles distinctes. Le portefeuille d'ADOCIA est ainsi constitué de près de 200 brevets et demandes de brevets appartenant à la Société, dont la plupart sont encore en cours d'examen.

11.2.2 Nature et couverture des brevets et demandes de brevet détenus par la Société

Le cœur du portefeuille brevet détenu par la Société est constitué des brevets et demandes de brevets protégeant les polymères BioChaperone et les petites molécules organiques, capables d'interagir avec les protéines/peptides thérapeutiques pour améliorer leurs propriétés. Les brevets et demandes de brevet au nom d'ADOCIA protégeant des familles de polymères ou de petites molécules organiques sont mentionnés dans le tableau ci-dessous (tableau à jour à fin janvier 2014)

Familles protégeant des polymères et des petites molécules organiques		
Famille	Priorité*	Titre
F02	07/04/2006	Polysaccharides bifonctionnalisés
F03	26/09/2006	Dextran fonctionnalisé par des amino-acides hydrophobes
F13	06/10/2008	Polysaccharides comportant des groupes fonctionnels carboxyles substitués par un dérivé d'alcool hydrophobe
F29	23/12/2009	Polysaccharides anioniques fonctionnalisés par un dérivé d'acide hydrophobe
F30	19/11/2010	Polysaccharides comportant des groupes fonctionnels carboxyles substitués par un dérivé hydrophobe porté par un spacer au moins trivalent
F35	30/09/2011	Oligosaccharides fonctionnalisés
F43	13/11/2012	Composés anioniques substitués constitués d'un squelette formé d'un nombre discret d'unités saccharidiques

Le deuxième volet du portefeuille de la Société concerne les brevets et demandes de brevet protégeant les complexes formés par l'interaction entre les polymères BioChaperone et les protéines d'intérêt. Ces complexes moléculaires peuvent être mis en évidence par diverses méthodes. La formation des complexes permet d'améliorer les propriétés d'intérêt de la protéine. Les brevets et demandes de brevet au nom d'ADOCIA protégeant des familles de complexes sont mentionnés dans le tableau ci-dessous (tableau à jour à fin janvier 2014) :

Familles protégeant des complexes		
Famille	Priorité*	Titre
F01	26/09/2005	Complexe polymère amphiphile-PDGF
F05	27/07/2007	Complexe entre un polymère amphiphile et une protéine ostéogénique appartenant à la famille des BMPs
F12	26/09/2008	Complexe constitué d'un polysaccharide et d'une HBP

Les brevets et demandes de brevet protégeant des formulations des polymères BioChaperone ou des petites molécules avec les protéines thérapeutiques ou des complexes constitue le troisième pan du portefeuille d'ADOCIA, étant précisé que tous les produits en développement clinique sont couverts par des brevets/demandes de brevets.

Les brevets et demandes de brevet au nom d'ADOCIA protégeant des formulations sont mentionnés dans le tableau ci-dessous (tableau à jour à fin janvier 2014) :

* La date de priorité du brevet est la date qui correspond au premier dépôt effectué en France et/ou aux Etats-Unis d'Amérique (ou par voie PCT pour la famille 39). Sous réserve de leur délivrance, les brevets sont délivrés pour une durée de 20 ans à compter de leur date de dépôt respective (c'est-à-dire à compter de la date de dépôt de la demande nationale, européenne ou internationale correspondant, étant précisé que les demandes de brevet européen et demandes internationales doivent nécessairement être déposées dans un délai de 12 mois suivant la date de dépôt de la demande de brevet servant de priorité). En outre, lorsque les produits sont enregistrés (i.e. obtention d'une autorisation de mise sur le marché) les brevets sont susceptibles de bénéficier d'une prolongation de leur durée de protection de 5 ans et 6 mois au maximum, (correspondant, le cas échéant, à l'obtention d'un Certificat Complémentaire de Protection et d'une prolongation de 6 mois pour usage pédiatrique).

Famille protégeant des formulations		
Famille	Priorité*	Titre
F18	31/07/2009	Nouvelle forme d'administration de complexes de protéines ostéogéniques
F21	27/03/2009	Formulation à action rapide d'insuline recombinante humaine
F33	10/08/2011	Solution injectable à pH 7 comprenant au moins une insuline basale dont le pI est compris entre 5,8 et 8,5
F37	09/01/2012	Solution injectable à pH 7 comprenant au moins une insuline basale dont le pI est compris entre 5,8 et 8,5 et un co-polyaminoacide substitué
F39	18/09/2012	Composition pharmaceutique stable comprenant une solution aqueuse d'un anticorps-dérivé de protéine thérapeutiquement active
F40	10/08/2012	Procédé d'abaissement de la viscosité de solutions de protéines à concentration élevée
F42	10/09/2012	Solution aqueuse de protéine à concentration élevée de viscosité réduite
F44	14/11/2012	Formulation à action rapide d'insuline comprenant un composé anionique substitué
F45	02/11/2011	Formulation à action rapide d'insuline comprenant un oligosaccharide
F46	12/02/2013	Solution injectable à pH7 comprenant au moins une insuline basale dont le pI est compris entre 5,8 et 8,5 et un composé anionique porteur de charges carboxylates et de radicaux hydrophobes
F47	12/02/2013	Solution injectable à pH7 comprenant au moins une insuline basale dont le pI est compris entre 5,8 et 8,5 et un polymère anionique hydrophobisé

Enfin, les brevets et demandes de brevet protégeant des nanoparticules comprenant un agent cytotoxique et un copolymère (technologie Driveln) constitue le quatrième et nouveau volet du portefeuille d'ADOCIA. Les brevets et demandes de brevet au nom d'ADOCIA protégeant des familles de nanoparticules sont mentionnés dans le tableau ci-dessous (tableau à jour à fin janvier 2014) :

Familles protégeant des nanoparticules		
Famille	Priorité*	Titre
F48	24/12/2013	Nanoparticules comprenant un copolymère dibloc HA-PLA

Actuellement, ADOCIA intervient essentiellement dans 4 domaines thérapeutiques :

- la cicatrisation des plaies (wound healing), en particulier dans le cadre du traitement des ulcères du pied diabétique, les polymères d'ADOCIA permettent une amélioration remarquable des traitements à base de PDGF-BB. Le produit BioChaperone PDGF-BB a été évalué dans un essai clinique de phase II et doit être évalué dans une étude clinique de phase III ;
- le traitement du diabète avec :

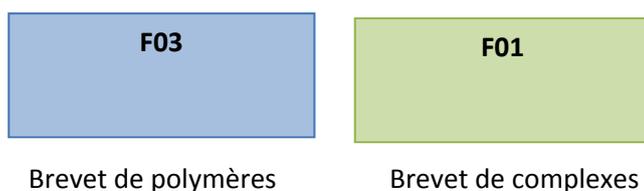
* La date de priorité du brevet est la date qui correspond au premier dépôt effectué en France et/ou aux Etats-Unis d'Amérique (ou par voie PCT pour la famille 39). Sous réserve de leur délivrance, les brevets sont délivrés pour une durée de 20 ans à compter de leur date de dépôt respective (c'est-à-dire à compter de la date de dépôt de la demande nationale, européenne ou internationale correspondant, étant précisé que les demandes de brevet européen et demandes internationales doivent nécessairement être déposées dans un délai de 12 mois suivant la date de dépôt de la demande de brevet servant de priorité). En outre lorsque les produits sont enregistrés (i.e. obtention d'une autorisation de mise sur le marché) les brevets sont susceptibles de bénéficier d'une prolongation de leur durée de protection de 5 ans et 6 mois au maximum, (correspondant, le cas échéant, à l'obtention d'un Certificat Complémentaire de Protection et d'une prolongation de 6 mois pour usage pédiatrique).

- des insulines à action rapide employées avant chaque repas. Les polymères BioChaperone et les petites molécules organiques permettent l'augmentation de la vitesse d'action de ces insulines à action rapide, l'insuline humaine ou des analogues rapides de l'insuline ; et
 - une combinaison de la meilleure insuline à action lente, l'insuline glargine, avec une insuline à action rapide ;
- les traitements thérapeutiques à base d'anticorps monoclonaux ; et
 - le traitement de cancers avec des nanoparticules comprenant un agent cytotoxique et un copolymère.

Les agents thérapeutiques (protéines ; agents cytotoxiques) utilisés dans ces programmes peuvent avoir fait l'objet de brevets déposés par des tiers. Certains de ces agents thérapeutiques sont dans le domaine public alors que d'autres sont encore couvertes par des brevets en cours de validité. L'état de la protection des agents thérapeutiques est détaillé dans le descriptif de chaque programme (cf. ci-dessous). En ce qui concerne les agents thérapeutiques qui bénéficient encore à ce jour d'une protection par un brevet, aucun produit issu du programme de la Société ne peut être mis sur le marché par un tiers autre que le propriétaire dudit brevet, ou sans son autorisation, avant que l'agent thérapeutique ne soit tombé dans le domaine public.

Les diagrammes ci-après illustrent les différents niveaux de protection par des brevets mis en place par ADOCIA autour de chacun de ces programmes de recherche phare.

11.2.2.1 Programme Cicatrisation des Plaies Chroniques



Ce programme vise à développer des traitements permettant d'améliorer la cicatrisation des plaies chroniques telles que les ulcères du pied diabétique. Les compositions thérapeutiques en développement comprennent :

- un polymère BioChaperone compris dans la portée des brevets et demandes de brevets de la famille 03 de la Société ; et
- une protéine régénératrice de la peau, le PDGF-BB.

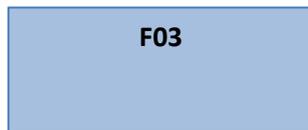
Grâce à la formation d'un complexe, le polymère confère des propriétés remarquables à la protéine, stabilité de la protéine à température ambiante sur au moins 3 mois, résistance aux enzymes présentes dans la plaie, augmentation de l'activité biologique. Les compositions issues de ce programme bénéficient d'une double protection brevet conférée par les familles F03 (brevets de polymères) et F01 (brevets de complexes).

Un brevet US et un brevet Européen ont notamment été délivrés pour la famille de complexes F01 protégeant plus particulièrement le complexe lead du programme en développement. Un brevet US a par ailleurs récemment été délivré pour la famille de polymères F03 dont la portée couvre le polymère BioChaperone lead.

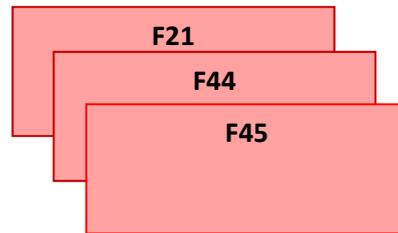
S'agissant de la protéine, le PDGF-BB en tant que produit a été breveté par un tiers, étant précisé que la plupart des brevets y afférent sont dans le domaine public depuis 2010.

11.2.2.2 Programme Traitement du Diabète par l'Insuline

11.2.2.2.1 Insuline à Action Rapide



Brevets de polymères et de petites molécules organiques



Brevets de formulations

Ce programme vise à développer des formulations à action rapide d'insuline recombinante humaine ou de ses analogues, dans lesquelles l'utilisation de polymères BioChaperone particuliers compris dans la portée des brevets et demandes de brevets de la famille F03 et F35, ou de petites molécules organiques particulières comprises dans la portée des demandes de brevets de la famille F43 de la Société qui, en se complexant à l'insuline recombinante ou ses analogues, permet d'accélérer le passage de l'insuline dans le sang et de réduire ainsi significativement le temps de début d'action. Les formulations découlant de ce programme bénéficient d'une double protection brevet conférée par les brevets et demandes de brevets de polymères (familles F03 et F35), les demandes de brevet de petites molécules organiques (famille F43) et les brevets et demandes de brevet de formulations (familles F21, F44 et F45) de la Société.

Un brevet US a récemment été délivré pour la famille de polymères F03.

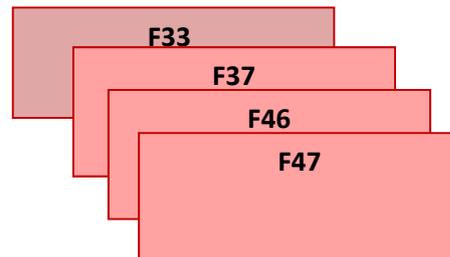
L'insuline humaine est d'ores et déjà dans le domaine public. En ce qui concerne les analogues à action rapide commerciaux, ils sont au nombre de trois :

- Humalog (insuline Lispro), breveté par Eli Lilly, qui est tombé dans le domaine public en 2013 ;
- NovoLog (insuline Aspart), breveté par Novo Nordisk, qui tombera dans le domaine public en décembre 2014 ; et
- Apidra (insuline Glulisine), breveté par Sanofi qui tombera dans le domaine public en 2017.

11.2.2.2.2 Combinaison d'une Insuline à Action Lente avec une Insuline à Action Rapide



Brevets de polymères ou de petites molécules organiques



Brevets de formulations

Le programme vise à développer des formulations d'insulines permettant une administration conjointe d'une insuline prandiale à action rapide et de la plus performante insuline basale, l'insuline glargine, par une injection unique de produit. Une telle combinaison était jusqu'à ce jour impossible en raison de la nécessité de formuler les produits à des pH différents. L'utilisation des formulations proposées par ADOCIA permet de résoudre ce problème de compatibilité et permet ainsi aux patients diabétiques de réduire le nombre des injections journalières d'insuline.

Ces formulations bénéficient d'une double protection brevet conférée par les brevets et demandes de brevets :

- de polymères (familles F13, F30 et F35) et de petites molécules organiques (famille F43) de la Société, qui rendent désormais possible le mélange de l'insuline glargine avec des insulines prandiales du commerce ; et
- de formulations (familles F33, F37, F46 et F47) de la Société.

Un brevet US a d'ores et déjà été délivré pour la famille de produits F13 protégeant plus particulièrement le produit principal du programme en développement.

L'insuline glargine est actuellement l'objet d'une protection brevet par Sanofi. La plupart des brevets et de leurs prolongations expirent en 2015. S'agissant des insulines à action rapide, les dates de fin de protection sont indiquées dans la partie « insuline à action rapide » (cf. ci-dessus).

11.2.2.3 Programme Formulations d'Anticorps Monoclonaux

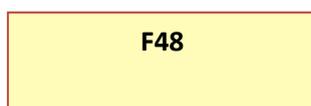


Brevets de formulations

Ce programme vise à développer des compositions pharmaceutiques stables et/ou à viscosité réduite d'anticorps monoclonaux (mAb) en solution à des concentrations élevées. Les compositions proposées par la Société comprennent des petites molécules organiques qui permettent d'atteindre des solutions à forte concentration en anticorps monoclonaux tout en maintenant la stabilité physique et chimique, et tout en réduisant leur viscosité. Les compositions pharmaceutiques stables issues de ce programme bénéficient d'une protection brevet conférée par la famille de demandes de brevet de formulations (famille F39 de la Société). Les compositions pharmaceutiques à viscosité réduite issues de ce programme bénéficient d'une protection brevet conférée par les familles de demandes de brevets formulations F40 et F42 de la Société.

La plupart des anticorps monoclonaux sont des protéines propriétaires encore sous protection par brevets détenus par des tiers.

11.2.2.4 Programme Nanoparticules



Brevet de nanoparticules

Ce programme vise à développer des nanoparticules comprenant un agent cytotoxique et un copolymère pour le traitement de cancers. Les premières nanoparticules découlant de ce programme bénéficient d'une protection brevet conférée par la demande de brevet F48 de la Société. Ces nanoparticules comprennent un agent cytotoxique (e.g. doxorubicine ; docétaxel) et un copolymère spécifique.

11.2.2.5 Programme de régénération osseuse



Ce programme vise à développer des formulations pharmaceutiques à base d'un facteur de croissance appartenant à la famille des BMPs, notamment destinées à la régénération *in vivo* des tissus osseux. Les formulations proposées par la Société comprennent des polymères BioChaperone particuliers qui, en se complexant au facteur de croissance appartenant à la famille des BMPs, améliorent la solubilité de celle-ci à pH physiologique ainsi que sa stabilité. Les formulations découlant de ce programme bénéficient d'une triple protection brevet conférée par les familles F13 (brevet de polymères), F5 (brevet de complexes) et F18 (brevet de formulations) de la Société.

Ce facteur de croissance appartenant à la famille des BMPs a été breveté par un tiers et la plupart des brevets la protégeant en tant que produit ont expiré en 2012.

Ce programme n'est actuellement plus développé par la Société.

11.2.3 Brevets actuellement exploités

A ce jour, aucun brevet n'est exploité.

11.2.4 Territoires protégés

Les couvertures territoriales sont étudiées en fonction de l'importance des inventions et trois stratégies prédéterminées ont été mises en place par la Société avec des choix d'Etats dans lesquels les entrées en phase nationale des demandes PCT sont effectuées (au plus tard 30 mois après le dépôt de la demande prioritaire).

Les trois stratégies prédéterminées sont :

- Stratégie 1 pour les dépôts défensifs : Etats-Unis et Europe ;
- Stratégie 2 pour les solutions alternatives : Etats-Unis, Europe, Canada, Chine, Japon, Inde, Australie et Israël ; et
- Stratégie 3 pour le cœur de métier : Etats-Unis, Europe, Canada, Chine, Japon, Inde, Australie, Israël, Mexique, Brésil, Russie, Afrique du Sud, Singapour et Corée du Sud.

Ces stratégies prédéterminées sont des aides à la décision qui permettent à la Société d'être réactive en fonction des résultats obtenus et des contacts initiés avec des partenaires, et également de maîtriser le budget des entrées en phase nationale. Le tableau ci-dessous indique les pays dans lesquels les inventions de la Société sont protégés par un brevet/ont fait l'objet de demandes de brevet étant précisé que « X » signifie « demande de brevet déposée », « D » signifie « brevet délivré (obtenu) », « r » signifie « demande de brevet retirée ou abandonnée » et « V* » signifie « brevet européen délivré et validé en France, Belgique, Luxembourg, Autriche, Allemagne, Grèce, Turquie, Espagne, Portugal, Suisse, Liechtenstein, Italie, Royaume-Uni, Irlande, Danemark, Finlande, Suède, Islande, Pays-Bas, Pologne, Hongrie, Roumanie et République tchèque » :

Brevets protégeant des polymères et les petites molécules organiques		Territoires couverts															
Famille	Priorités*	FR	US	PCT	EP	AU	CA	CN	IL	IN	JP	BR	KR	MX	RU	SG	ZA
F02	FR06.03130 (07/04/2006)	r	r	x	x												
F03	PCT/IB2006/002 666 (26/09/2006) FR07.02316 (29/03/2007)	D	D	x	x	D	x	D	x	x	x	x	x	x	D	x	D
F13	FR08.05506 (06/10/2008)	D	D	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	D	D	D
F29	PCT/IB2009/007 899 (23/12/2009) FR10.01439 (07/04/2010)	D	x	x	x												
F30	PCT/IB2010/029 70 (19/11/2010) FR10.01474 (08/04/2010)	D	x	x	x			x		x	x	x			x		
F35	FR11.58885 (30/09/2011)	x	x	x	x												
F43	FR12.60808 (13/11/2012)	x	x	x													
Brevets protégeant des complexes		Territoires couverts															
Famille	Priorité*	FR	US	PCT	EP	AU	CA	CN	IL	IN	JP	BR	KR	MX	RU	SG	ZA
F01	FR05.09803 (26/09/2005)	D	D	x	V	D	D	x	x	x	D	x	x	D	D	x	D
F05	FR07.05536 (27/07/2007)	D	D	x	x	r	r	r	r	r	x	r	r	r	r	r	r
F12	FR08.05321 (26/09/2008)	r	D	x	x	r	r	x	r	x	r	x	r	r	D	r	r
Brevets protégeant des formulations		territoires couverts															
Famille	Priorité**	FR	US	PCT	EP	AU	CA	CN	IL	IN	JP	BR	KR	MX	RU	SG	ZA

* La date de priorité du brevet est la date qui correspond au premier dépôt effectué en France et/ou aux Etats-Unis d'Amérique. Sous réserve de leur délivrance, les brevets sont délivrés pour une durée de 20 ans à compter de leur date de dépôt respective (c'est-à-dire à compter de la date de dépôt de la demande nationale, européenne ou internationale correspondant, étant précisé que les demandes de brevet européen et demandes internationales doivent nécessairement intervenir dans un délai de 12 mois suivant la date de dépôt de la demande de brevet servant de priorité). En outre, lorsque les produits sont enregistrés (i.e. obtention d'une autorisation de mise sur le marché) les brevets sont susceptibles de bénéficier d'un prolongement de leur durée de protection allant de 5 ans au maximum (correspondant, le cas échéant, à l'obtention d'un Certificat Complémentaire de Protection et d'un prolongement de 6 mois pour usage pédiatrique).

F18	FR09.03803 (31/07/2009)	D	D	x	x	r	r	r	r	r	r	r	r	r	r	r	r
F21	FR09.01478 (27/03/2009)	D	D	x	x	r	r	r	r	r	r	r	r	r	r	r	r
F33	FR11.577291 (10/08/2011)	D	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x
F37	FR12.50224 (09/01/2012)	x	x	x													
F39	PCT/IB2012/054 950 (18/09/2012)			x													
F40	FR12.57775 (10/08/2012)	x	x	x													
F42	FR12.58494 (10/09/2012)	x	x	x													
F44	FR12.60855 (14/11/2012)	x	x	x													
F45	US13/287793 (02/11/2011)		x	x													
F46	FR13.51199 (12/02/2013)	x															
F47	FR13.51200 (12/02/2013)	x															
Brevets protégeant des nanoparticules		territoires couverts															
Famille	Priorité**	FR	US	PCT	EP	AU	CA	CN	IL	IN	JP	BR	KR	MX	RU	SG	ZA
F48	FR13.63550 (24/12/2013)	x															

Un brevet US a d'ores et déjà été délivré pour la famille de produits F13 protégeant plus particulièrement le produit principal du programme de développement sur la combinaison d'une Insuline à action lente avec une insuline à action rapide.

Un brevet US et un brevet Européen ont également d'ores et déjà été délivrés pour la famille de complexes F01 protégeant plus particulièrement le complexe principal du programme de développement sur la cicatrisation des plaies chroniques. Un brevet US a par ailleurs récemment été délivré pour la famille de polymères F03 dont la portée couvre le polymère BioChaperone lead.

11.2.5 Litiges

Aucun litige n'est à déclarer.

11.3 Contrats de collaboration et contrats de licences accordés par la Société ou concédés à cette dernière

11.3.1 Contrats de collaboration

Dès novembre 2007, la Société a signé des contrats de collaboration avec de grands groupes pharmaceutiques.

Aucun des contrats signés n'a entraîné la cession par la Société de droits de propriété intellectuelle relatifs à sa technologie, et aucune licence implicite n'a pu naître des contrats de collaboration que la

Société a signé avec des partenaires, cette exigence étant un pré-requis exigé par ADOCIA, lors de la signature de tout contrat de collaboration.

Seuls les droits relatifs aux inventions réalisées strictement dans le cadre des collaborations objets des contrats, et uniquement ceux-ci, peuvent être détenus par les sociétés partenaires, en copropriété avec la Société ou en pleine propriété par le partenaire, en fonction des partenaires.

La plupart de ces collaborations ont trait à l'évaluation de la technologie BioChaperone vis-à-vis de principes actifs pharmaceutiques déjà commercialisés ou en cours de développement pharmaceutique.

Les études sont réalisées soit dans les laboratoires de la Société soit dans les laboratoires des sociétés partenaires et les frais inhérents à ces études sont pris en charge par les sociétés partenaires.

La garantie de confidentialité sur l'existence même de ces contrats ayant été demandée par les sociétés partenaires, ni l'objet des collaborations ni l'identité des partenaires ne peuvent être divulgués dans le cadre du présent document de référence.

Le 14 décembre 2011, la Société a signé un accord de licence et de collaboration avec le groupe pharmaceutique américain Eli Lilly and Company (ci-après « **Eli Lilly** »). ADOCIA et Eli Lilly ont pris la décision de mettre un terme à l'accord de licence et de collaboration en juillet 2013. ADOCIA a ainsi regagné ses droits sur le développement d'insuline analogue ultra-rapide.

11.3.2 Contrats de licence concédés par ADOCIA

Le 14 décembre 2011, la Société a signé un accord de licence et de collaboration avec le groupe Eli Lilly. Cet accord porte sur le développement et la commercialisation d'un analogue d'insuline à action rapide Humalog avec la technologie BioChaperone (« **BioChaperone Humalog** »). La Société accorde à Eli Lilly les droits exclusifs mondiaux de BioChaperone pour le développement, la fabrication et la commercialisation de BioChaperone Humalog. Cet accord couvre toutes les indications potentielles de BioChaperone Humalog. Les droits de licence concédés sont basés sur les demandes de brevets et brevets des familles F03 et F21. ADOCIA et Eli Lilly ont pris la décision de mettre un terme à l'accord de licence et de collaboration en juillet 2013. ADOCIA a ainsi regagné ses droits sur le développement d'insuline analogue ultra-rapide.

11.3.3 Contrats de licence concédés par des tiers

Le 9 décembre 2013, la Société a signé un accord de licence exclusif avec le CNRS, l'Université de Bordeaux I, l'Institut Polytechnique de Bordeaux et Aquitaine Science Transfert (SATT Aquitaine). Cet accord de licence porte sur une famille de demandes de brevet qui protège une technologie nanoparticulaire de délivrance de médicament dans le domaine de la santé. L'invention objet de la famille de demandes de brevet développée par le Professeur Sébastien Lecommandoux et son équipe du Laboratoire de Chimie des Polymères Organiques (LCPO, UMR5629 CNRS - Université de Bordeaux I – Institut polytechnique de Bordeaux) s'est révélée particulièrement efficace dans le cadre des tests/études précliniques pour véhiculer les principes actifs et les délivrer au sein des tumeurs solides. Ces travaux ont par ailleurs fait l'objet de plusieurs publications dans des journaux scientifiques internationaux de référence.

ADOCIA entend adopter une stratégie duale pour développer cette technologie. D'une part, ADOCIA anticipe de développer des nanoparticules propriétaires à base de doxorubicine et de docétaxel, 2 agents cytotoxiques anticancéreux très utilisés qui pourraient grandement bénéficier d'une meilleure pénétration dans les cellules des tumeurs solides. D'autre part, ADOCIA entend proposer à des

sociétés pharmaceutiques sa technologie Drive/n pour optimiser l'efficacité de leurs molécules propriétaires.

11.4 Marques, demandes de marque et noms de domaine

La Société est notamment titulaire des marques/demandes de marque verbales :

- « ADOCIA », déposée principalement en classes 1, 5 et 42 en France, au sein de l'Union Européenne, en Chine, au Japon, aux Etats-Unis, en Suisse et en Inde ;
- « BIOCHAPERONE », déposée en classes 1, 5 et 42, en France, au sein de l'Union européenne, en Chine, au Japon, et aux Etats-Unis ;
- « HINSBET » déposée en classes 1 et 5 en France, au sein de l'Union européenne, en Chine, au Japon, et aux Etats-Unis ;
- « BETIN » déposée en classes 1 et 5 en France ;
- « PPM » en classes 1, 5 et 42 en France ;
- « TRANSIDEX » en France en classes 1, 5 et 42 ;
- « DRIVEIN » et « DRIVE-IN » en France en classes 1, 5 et 42.

La Société procède à l'enregistrement de ses marques par le biais de dépôts nationaux, communautaires ou internationaux. Les enregistrements de marques sont en général accordés pour une durée de dix ans et sont renouvelables indéfiniment. Un certain nombre de conditions peuvent affecter la validité des marques dans certains droits nationaux, telles que la condition d'usage effectif des marques.

La Société défend ses droits de marque en formant des oppositions à l'encontre des dépôts de marques identiques ou similaires effectués par des tiers. La procédure d'opposition intentée par la Société en France à l'encontre de la demande d'enregistrement de marque « ADOXIA » par la société THL Concept SARL est devenue sans objet en raison du retrait des produits et services contre lesquels l'opposition était dirigée. La procédure d'opposition intentée par la Société en Inde à l'encontre de la demande d'enregistrement de marque « AUDACIA » par la société M/S Ajanta Pharma Limited est quant à elle toujours en cours.

En France, le dépôt par la Société de la demande d'enregistrement « BETINS » a fait l'objet d'une procédure d'opposition à l'initiative de la société Astellas Pharma Inc. La Société a retiré sa demande d'enregistrement, a procédé à un nouveau dépôt sous la forme « BETIN », et s'est engagée à ne pas utiliser cette marque pour des produits et/ou services relatifs au traitement des maladies urologiques.

11.4.1 Noms de domaine

La Société est notamment titulaire des 9 noms de domaine mentionnés dans la liste ci-dessous :

Extension	Propriétaire	Date de dépôt/enregistrement
« transidex »		
.eu	ADOCIA	29.09.2006
.fr	ADOCIA	03.10.2006
« adocia »		
.com	ADOCIA	07.06.2006
.eu	ADOCIA	02.01.2007
.fr	ADOCIA	12.06.2006
.biz	ADOCIA	16.05.2008
.net		16.05.2008
« biochaperone »		
.com	ADOCIA	01.09.2010
.fr	ADOCIA	19.06.2009

Les noms de domaine sont renouvelables en général chaque année ou tous les deux ans et indéfiniment.

12 TENDANCES

Se référer au paragraphe 6.3 « Les marchés » du présent document de référence où sont présentées les données épidémiologiques des pathologies visées par la plateforme technologique BioChaperone ainsi que, pour certaines d'entre elles, les évolutions et les tailles de marché attendues.

Sur les premiers mois de l'année 2014, les informations suivantes ont été communiquées par la société :

12.1 Communiqué du 6 janvier 2014

Le 6 janvier 2014, via communiqué de presse, la société a annoncé le lancement d'une étude clinique de phase IIa sur la formulation ultra-rapide de l'insuline Lispro (Humalog®, Eli Lilly) combinée à sa technologie propriétaire BioChaperone®.

Cette étude vise à démontrer que la formulation BioChaperone Lispro a une action plus rapide que Humalog, ce qui conduirait à un meilleur contrôle de la glycémie des patients après la prise d'un repas. Au cours de cette étude, les profils pharmacodynamique et pharmacocinétique de la formulation BioChaperone Lispro seront comparés à ceux d'Humalog, dans une étude croisée (cross-over) chez 36 patients diabétiques de type 1, sous clamp euglycémique. Les premiers patients de cette étude en double-aveugle, réalisée par Profil, une CRO allemande spécialisée dans le diabète, ont déjà été traités. Les résultats de l'étude sont attendus au cours du deuxième trimestre 2014.

Adocia engage ainsi la deuxième étape du plan de développement clinique de son projet d'insuline analogue ultra-rapide. Lors de la première étude clinique de phase I réalisée par Eli Lilly sur volontaires sains, la formulation BioChaperone Lispro a atteint tous les objectifs cliniques définis.

« L'objectif d'une insuline analogue ultra-rapide est d'améliorer le contrôle de la glycémie post-prandiale afin d'éviter les hyperglycémies qui sont responsables d'effets secondaires à long terme tels que la rétinopathie ou les problèmes cardiovasculaires », commente Olivier Soula, Directeur Général Délégué et Directeur de la R&D d'Adocia. « Après cette deuxième étape, notre intention est de suivre

un développement clinique accéléré comme celui qu'a réalisé Novo Nordisk pour la reformulation de l'insuline Aspart. »

« Nous avons démontré en préclinique que BioChaperone avait le même effet d'accélération sur les trois insulines analogues rapides du marché, Humalog, NovoLog® (Novo Nordisk) et Apidra® (Sanofi). Cette étude clinique sur Humalog devrait donc permettre d'établir la preuve du concept chez l'homme pour l'ensemble de ces insulines. Elles représentent un marché de 5 milliards de dollars, en pleine croissance », précise Gérard Soula, PDG d'Adocia.

12.2 Communiqué du 13 janvier 2014

Le 13 janvier 2014, via communiqué de presse, la société a annoncé la délivrance de deux brevets, l'un au Japon pour la composition BioChaperone PDGF, et l'autre aux Etats-Unis pour le polymère BioChaperone. Ces brevets protègent les inventions d'Adocia dans le domaine de la cicatrisation des plaies chroniques, et en particulier de l'ulcère du pied diabétique.

Le produit BioChaperone PDGF a été testé avec succès en étude clinique de phase II en Inde dans le traitement de l'ulcère du pied diabétique. Ce produit est protégé par deux familles de brevets. La première porte sur les complexes formés entre les polymères BioChaperone et le PDGF ; la seconde couvre les polymères BioChaperone en tant que tels.

Le brevet sur les complexes a été délivré en Europe et aux Etats-Unis en 2012 (cf. communiqué du 13 juin 2012). Il vient maintenant d'être obtenu au Japon, ce qui étend sa portée à 29 pays, dont 23 pays européens, les Etats-Unis, l'Australie, le Mexique, la Russie et l'Afrique du Sud. Ce brevet confère une protection jusqu'au 26 septembre 2026.

Le brevet protégeant les polymères BioChaperone seuls, technologie propriétaire d'Adocia, vient d'être, quant à lui, accordé par l'USPTO, l'agence américaine des brevets. La protection de ces polymères BioChaperone est donc maintenant établie aux Etats-Unis, en Australie, en Chine, en Russie, en France et en Afrique du Sud. Elle est valide jusqu'au 26 septembre 2027.

« Nous sommes très heureux de ces décisions favorables pour deux de nos familles de brevets stratégiques, a fortiori lorsqu'elles émanent d'offices nationaux de brevets aussi exigeants que les offices américain et japonais. Notre produit pour le traitement de l'ulcère du pied diabétique est protégé par ces brevets au minimum jusqu'en 2026 », commente Rémi Soula, Directeur Business Development et Propriété Intellectuelle d'Adocia. *« L'obtention de ces brevets consolide notre portefeuille qui est constitué de 22 familles. Pour six d'entre elles, le brevet américain a déjà été délivré. »*

« Nous poursuivons activement le développement clinique du produit BioChaperone PDGF dans le traitement de l'ulcère du pied diabétique. Ces délivrances de brevets sécurisent les marchés majeurs que nous visons. Par ailleurs, nous espérons obtenir dans les prochaines semaines l'autorisation de lancer l'étude clinique de phase III en Inde », précise Olivier Soula, Directeur Général Délégué et Directeur de la R&D.

12.3 Communiqué du 27 février 2014

Le 27 février 2014, la Société a annoncé des résultats préliminaires positifs pour sa première étude clinique d'une formulation innovante associant l'insuline analogue Glargine (Lantus®, Sanofi), l'insuline lente de référence, à une insuline analogue rapide, Lispro (Humalog®, Eli Lilly) grâce à sa technologie BioChaperone®.

La technologie BioChaperone permet de solubiliser l'insuline Glargine à pH physiologique et de la combiner avec des analogues d'insuline prandiaux tels que l'insuline Lispro sous la forme d'une solution. Huit demandes de brevets ont été déposées pour protéger cette innovation jusqu'en 2032.

L'objectif de cette étude était de montrer que cette combinaison d'insulines, alliant la meilleure insuline basale (Lantus®) et une des meilleures insulines prandiales commercialisées (Humalog®) formulées avec la technologie BioChaperone®, pouvait permettre d'assurer aux patients diabétiques un meilleur contrôle de leur glycémie en la comparant avec des formulations d'insulines analogues dites « Premix » (Humalog Mix®, Insuline Lispro et Protamine).

« Les résultats préliminaires d'efficacité clinique montrent que BioChaperone pourrait offrir aux patients à la fois l'action lente de l'insuline basale la plus utilisée, Glargine, et l'action rapide d'une insuline analogue prandiale. Ceci confirme ainsi le fort potentiel commercial du produit », commente Olivier Soula, Délégué Général d'Adocia. « De plus, d'un point de vue réglementaire, nous devrions bénéficier d'un plan de développement clinique simplifié. Dans la mesure où les insulines Glargine et Lispro sont commercialisées depuis de nombreuses années et ont fait la preuve de leur sécurité, le temps de développement de notre produit devrait être plus court, limitant les coûts associés. »

Protocole de l'étude

Cette étude croisée (cross-over) a été conduite par Profil (CRO, Allemagne) en double aveugle chez 20 patients diabétiques de type 1, sous clamp euglycémique. Selon le protocole de cross-over, tous les patients étaient traités avec BioChaperone Combo et Humalog Mix 25 à la même dose de 0.8 IU/kg. La composition de BioChaperone Combo est basée sur un ratio 75/25 basal/prandial, tout comme Humalog Mix 25. Les paramètres pharmacocinétiques (PK) et pharmacodynamiques (PD) étaient mesurés pendant 30 heures après administration. L'objectif de l'étude était de comparer les profils PK et PD de BioChaperone Combo vis-à-vis d'Humalog Mix 25. La sécurité et la tolérance des deux produits étaient aussi étudiées.

Les résultats préliminaires d'efficacité et de sécurité démontrent la preuve de concept

Les résultats préliminaires démontrent que BioChaperone Combo permet de délivrer les insulines avec un effet prandial plus rapide et une durée d'action prolongée par rapport à Humalog Mix :

- BioChaperone Combo a montré un début d'action plus de 30% plus rapide que celui d'Humalog Mix
- Une durée d'action supérieure à 30 heures (fin du suivi) a été observée pour la grande majorité des patients traités avec BioChaperone Combo
- Les deux formulations (BioChaperone Combo et Humalog Mix) ont été bien tolérées.

Le début de l'effet hypoglycémiant est le temps au bout duquel le niveau de glucose décroît d'au moins 5% par rapport au taux de départ et l'infusion de glucose est déclenchée. La durée d'action minimale est le temps au bout duquel la concentration de glucose dans le sang est supérieure à 6.5 mmol/L (118mg/dL).

Les profils PK confirment ces principaux résultats basés sur les profils de PD.

La durée minimale d'action supérieure à 30 heures pour la grande majorité des patients permet d'envisager une seule administration quotidienne de BioChaperone Combo (once-a-day). Cela apporterait aux patients un avantage significatif par rapport aux formulations Premix qui nécessitent d'être injectées deux ou trois fois par jour. Pour accompagner l'intensification du traitement, BioChaperone Combo pourrait aussi être administré en injection bi-quotidienne (twice-a-day).

« Notre ambition est d'offrir une combinaison unique d'insulines, qui simplifie la vie des patients diabétiques tout en leur permettant d'avoir accès au meilleur traitement disponible actuellement. Cette étude clinique est une étape clé pour atteindre cet objectif. BioChaperone Combo pourrait non seulement remplacer les formulations Premix, qui représentent un marché de plus de 2,4 milliards de dollars, mais également capter une partie du marché du Lantus, qui est aujourd'hui supérieur à 7 milliards de dollars », souligne Gérard Soula, PDG d'Adocia. « Nous pensons que notre BioChaperone Combo représente aussi une formidable opportunité pour des partenaires potentiels. »

Adocia a l'intention de présenter une analyse détaillée de l'étude dans quelques semaines, lorsque tous les résultats seront disponibles. Adocia prévoit également de présenter les résultats complets à l'occasion d'une importante conférence médicale durant l'année.

12.4 Communiqué du 20 mars 2014

Le 20 mars 2014, via communiqué de presse, la société a annoncé les résultats finaux positifs de la première étude clinique sur sa formulation innovante combinant l'analogue d'insuline glargine (Lantus[®], Sanofi), l'insuline basale de référence, avec l'analogue rapide d'insuline lispro (Humalog[®], Eli Lilly) grâce à sa technologie BioChaperone.

La technologie BioChaperone permet de solubiliser l'insuline glargine à pH physiologique et donc de la combiner en solution avec les analogues d'insuline rapide tels que lispro. Huit demandes de brevets ont été déposées pour protéger cette innovation jusqu'en 2032.

L'objectif de cette étude était de comparer les pharmacodynamie (PD) et pharmacocinétique (PK) de BioChaperone Combo à celles d'une formulation premix d'un analogue d'insuline (Humalog[®] Mix, lispro et protamine, Eli Lilly).

Résultats cliniques

Dans cette étude croisée en double aveugle, les caractéristiques PK/PD de BioChaperone Combo (75% d'insuline glargine et 25% d'insuline lispro) ont été étudiées. Vingt patients diabétiques de type 1 sous clamp euglycémique automatique ont reçu une dose de 0,8 U/kg de BioChaperone Combo et d'Humalog Mix (ClampArt[®], glycémie sanguine ciblée à 100 mg/dL, durée du clamp de 30h après l'administration).

Les deux formulations ont bien été tolérées et n'ont pas induit de réactions locales.

BioChaperone Combo présente un déclenchement de l'effet hypoglycémiant plus rapide (25 ± 11 contre 40 ± 13 min ; $p=0,002$) et un effet métabolique précoce plus élevé ($AUC_GIR[0-2h]$ 504 ± 210 contre 325 ± 183 mg/kg ; $p=0,001$) que le premix. L'étude démontre également un effet métabolique tardif plus fort ($AUC_GIR[12-30h]$ 1480 ± 900 contre 961 ± 553 mg/kg ; $p=0,026$) et une durée d'action plus longue. En effet, 30h après l'administration, la glycémie de 17/19 patients traités avec BioChaperone Combo était toujours contrôlée, contre seulement 6/20 avec Humalog Mix ($p=0,0002$). En résumé, toutes ces comparaisons ont présenté des différences significatives ($p < 0,05$).

Les paramètres PK sont en accord avec la PD et seront soumis pour communications aux 74^{ème} sessions scientifiques de l'Association Américaine du Diabète (ADA) et la 50^{ème} conférence annuelle de l'Association Européenne pour l'Etude du Diabète (EASD).

En conclusion, les résultats de l'étude clinique démontrent un effet prandial accéléré et un effet basal allongé avec BioChaperone Combo par rapport à Humalog Mix, indiquant un meilleur contrôle du taux de glucose sanguin.

« Nous sommes très satisfaits de l'analyse finale de la performance de notre BioChaperone Combo. Nous avons démontré une nette supériorité de cette formulation innovante par rapport à Humalog Mix avec des résultats statistiques significatifs pour tous les paramètres clefs. Ce qui est remarquable dans ces résultats est que notre Combo dure plus de 30 heures mais aussi qu'il agit plus rapidement », commente Olivier Soula, Directeur Général Délégué et Directeur de la R&D d'Adocia.

« En se basant sur ces résultats, BioChaperone Combo pourrait être injecté une seule fois par jour. Ce traitement simplifié serait un progrès pour les patients qui ont besoin d'au moins deux injections par jour de premix ou d'une injection de Lantus associée à au moins une injection d'un analogue rapide d'insuline. » ajoute Dr Tim Heise, médecin, PDG de Profil.

BioChaperone Combo : combiner la simplicité et la performance médicale

A ce jour, les patients diabétiques ne pouvant pas réguler leur glycémie uniquement avec de l'insuline basale doivent ajouter une insuline prandiale à leur traitement. Deux options se présentent à eux : l'utilisation d'un produit premix d'analogue d'insuline ou de deux insulines individuelles, une basale et une prandiale.

Le premix contient de l'insuline précipitée par la protamine (fraction basale) et de l'insuline soluble (fraction prandiale). Il simplifie la vie des patients avec un produit unique mais deux injections quotidiennes sont nécessaires pour couvrir les besoins en insuline basale. Le marché des premix d'analogue d'insuline représentait environ \$2,4 milliards en 2013, dont \$1,8 milliards provenant des ventes de NovoLog[®] Mix (NovoNordisk) et \$0,6 milliard des ventes d'Humalog Mix (Eli Lilly).

Cependant, les médecins recommandent généralement l'utilisation de Lantus et d'une insuline rapide, car ce traitement offre un effet prandial rapide et un effet basal en plateau. La part de marché de Lantus associé à une insuline rapide est estimée à plus de \$2 milliards.

« BioChaperone combine l'efficacité des insulines glargine et lispro dans un produit unique », déclare Gérard Soula PDG d'Adocia. « Notre objectif est de répondre aux besoins des patients et BioChaperone Combo associe la simplicité d'usage des premix à l'efficacité médicale de l'insuline glargine. Le marché potentiel de cette combinaison pourrait capter les \$2,4 milliards du marché des premix et une part significative du marché de Lantus qui s'élève à \$7,8 milliards ».

Le développement de BioChaperone Combo s'inscrit dans la tendance actuelle de traiter le diabète avec des combinaisons d'agents thérapeutiques. Notamment, deux insulines basales combinées avec des agonistes de GLP-1 sont en étude clinique de phase III : insuline glargine avec lixisenatide (Lixilan[®], Sanofi) et insuline degludec avec liraglutide (IDegLira, Novo Nordisk). De plus, l'insuline degludec combinée à l'insuline aspart (70/30, Ryzodeg[®] Novo Nordisk) est prête à être commercialisée.

BioChaperone Combo est la seule combinaison de l'insuline basale de référence glargine avec un analogue d'insuline rapide dont la preuve du concept clinique ait été démontrée.

Développement clinique

Adocia envisage de lancer une seconde étude clinique de phase IIa sur des patients diabétiques de type 1, pour documenter la réponse et l'exposition en fonction de la dose de BioChaperone Combo. Cette étude est prévue au troisième trimestre 2014 et sera conduite par la même CRO, Profil GmbH (Allemagne). Elle devrait inclure 20 patients sous clamp euglycémique automatisé, avec 3 doses de BioChaperone Combo 75/25 et une dose d'Humalog Mix. Les résultats sont attendus en fin d'année 2014

12.5 Communiqué du 9 avril 2014

Le 9 avril 2014, la société a annoncé les résultats positifs de l'essai clinique de phase IIa comparant sa formulation innovante d'insuline lispro au produit commercial Humalog® d'Éli Lilly. La formulation d'Adocia utilise la technologie propriétaire BioChaperone, qui permet d'accélérer l'absorption des insulines prandiales. Humalog, maintenant dans le domaine public, a un chiffre d'affaire annuel de 2,6 milliards de dollars*.

Le principal critère d'évaluation de la présente étude a été satisfait. Ce critère consistait en l'augmentation de la biodisponibilité de l'insuline lispro pendant la première demi-heure avec BioChaperone Lispro comparé à Humalog. Le principal objectif pour les insulines prandiales est en effet d'assurer une entrée immédiate de l'insuline dans le sang. Le résultat montre que BioChaperone Lispro permet de mimer la sécrétion endogène d'insuline observée chez le sujet sain après la prise d'un repas.

« Nous sommes très heureux de la performance de BioChaperone Lispro chez les patients diabétiques, car ils confirment les résultats positifs obtenus chez les volontaires sains. Nous avons maintenant trois insulines avec une preuve du concept établie chez les patients diabétiques, dont BioChaperone Combo, notre combinaison d'insulines glargine et lispro et HinsBet®, notre formulation à action rapide d'insuline humaine », commente Gérard Soula, Président directeur général d'Adocia. « Nous pensons que notre pipeline d'insulines nous met en situation d'occuper une position importante dans le domaine de l'insulinothérapie. Notre priorité est d'apporter ces innovations aux patients de la manière la plus efficace et la plus rapide possible. Adocia se focalise maintenant sur la recherche des meilleurs partenaires pour y parvenir. »

Les résultats cliniques confirment une action ultra-rapide de BioChaperone Lispro

Dans cette étude croisée (cross-over) en double-aveugle, les caractéristiques pharmacocinétiques (PK) et pharmacodynamiques (PD) de BioChaperone Lispro ont été comparées avec celles d'Humalog. Trente-six patients diabétiques de type 1 ont reçu une dose unique de 0,2 U/kg de BioChaperone Lispro et d'Humalog sous clamp euglycémique (ClampArt®, glycémie cible de 100 mg/dL, durée du clamp 6h après administration).

Les deux formulations ont été bien tolérées et n'ont induit aucune réaction locale.

BioChaperone Lispro a un taux d'absorption significativement plus rapide qu'Humalog et est associé à une augmentation de 170% de l'exposition précoce à l'insuline (critère d'évaluation primaire, $AUC_{\text{lispro}_0-30\text{min}} 23,7 \pm 11,4$ vs. $9,5 \pm 6,2$ h*mU/L; $p < 0,0001$). Le temps moyen pour atteindre le pic de concentration sanguine d'insuline est réduit de plus de 35% ($T_{\text{max}} 42 \pm 11$ vs. 69 ± 22 min; $p < 0,0001$) pour BioChaperone Lispro. BioChaperone Lispro est éliminé significativement plus tôt du sang qu'Humalog, ce qui est reflété par le temps nécessaire pour atteindre la moitié de la concentration maximale d'insuline après le T_{max} ($T_{50\%_{\text{max}}}$ tardive = 141 ± 43 vs. 173 ± 41 min, $p < 0,0001$).

L'accélération de l'absorption de l'insuline lispro se traduit par une accélération de l'action de l'insuline. En effet, l'effet métabolique se déclenche plus vite pour BioChaperone Lispro que pour Humalog ($T_{\text{onset}} = 23,1 \pm 7,0$ vs. $34,4 \pm 15,3$ min; $p < 0,0001$). De plus, l'effet métabolique est plus important pendant la première demi-heure après administration avec BioChaperone Lispro ($AUC_{\text{GIR}_0-1\text{h}} = 218 \pm 88$ vs. 129 ± 63 mg/kg; $p < 0,0001$). Le temps pour atteindre l'effet hypoglycémiant maximal observé est plus court ($T_{\text{GIR}_{\text{max}}} = 99 \pm 42$ vs. 133 ± 45 min; $p = 0,0002$).

* Rapport annuel 2013, Eli Lilly

Enfin, la biodisponibilité totale de l'insuline lispro et son efficacité sont les mêmes pour les deux formulations.

« L'accélération de plus de 35% de la pharmacocinétique de l'insuline lispro est un résultat exceptionnel. La donnée la plus frappante est que BioChaperone permet l'entrée immédiate de l'insuline lispro dans le sang, ce qui s'approche de la cinétique de sécrétion physiologique d'insuline. Ce résultat est particulièrement important pour les patients, car il se traduit par une accélération de l'effet hypoglycémiant de l'insuline », dit Olivier Soula, Directeur général délégué et Directeur R&D d'Adocia. « Nos derniers résultats cliniques confirment la grande valeur et la versatilité de la technologie BioChaperone pour atteindre des performances uniques avec nos formulations d'insuline. »

Ces données cliniques ont été soumises pour communication à l'occasion de la 74^{ème} session scientifique de l'American Diabetes Association (ADA) et de la 50^{ème} rencontre annuelle de la European Association for the Study of Diabetes (EASD).

BioChaperone Lispro s'approche plus de l'effet physiologique prandial de l'insuline

Le principal objectif des insulines prandiales est de contrôler l'augmentation rapide de la glycémie associée à la digestion d'un repas. Idéalement, la libération de l'insuline dans le sang devrait avoir lieu immédiatement après le début du repas, comme c'est le cas dans les conditions physiologiques. Cependant, même avec les analogues modernes d'insuline à action rapide, il existe toujours un délai entre l'injection et l'apparition de l'insuline active dans le sang. Ceci explique que les analogues d'insulines à action rapide doivent être injectés 15 min avant le repas.

L'action ultra-rapide de l'insuline est cruciale pour limiter les risques d'hyper- et d'hypoglycémie. L'hyperglycémie résulte d'un délai entre l'entrée du glucose dans le sang après un repas et la réponse en insuline. Les hyperglycémies chroniques sont corrélées avec les complications cardiovasculaires du diabète et sont un problème majeur de santé publique. La délivrance plus rapide et la biodisponibilité précoce plus élevée de BioChaperone Lispro par rapport à Humalog devraient contribuer à limiter les incursions hyperglycémiques. A l'inverse, les hypoglycémies résultent d'un excès d'insuline circulante par rapport à la concentration de glucose dans le sang. L'exposition plus courte observée avec BioChaperone Lispro par rapport à Humalog pourrait aussi limiter l'incidence des événements hypoglycémiques.

« Les résultats cliniques montrent que BioChaperone Lispro est une insuline ultra-rapide qui pourrait être administrée pendant ou même après le repas. De plus, grâce à son profil 'fast-in/fast-out', cette formulation ultra-rapide d'insuline lispro pourrait réduire les événements hyperglycémiques et hypoglycémiques, ce qui serait un progrès majeur pour les patients », indique Tim Heise, médecin et président de Profil Neuss. « L'insuline ultra-rapide pourrait également faciliter le développement du pancréas artificiel. En effet, la capacité des algorithmes à boucle fermée de contrôler la glycémie est actuellement sévèrement limitée par la lenteur du début d'action des analogues d'insuline à action rapide disponibles. » ajoute Tim Heise.

Plan de développement clinique des insulines prandiales d'Adocia

A la suite de ces résultats, le dossier de BioChaperone Lispro est maintenant prêt pour permettre le lancement du prochain essai clinique, une étude d'effet dose qui sera lancée ce trimestre. Cet essai sera conduit en Allemagne par la même société de recherche sous contrat (CRO), Profil Neuss. Selon le protocole prévu, l'objectif de cette étude sera d'évaluer l'effet et l'exposition en fonction de la dose de BioChaperone Lispro. L'essai devrait enrôler 36 patients diabétiques de type 1 sous clamp

euglycémique et tester trois doses de BioChaperone Lispro et une dose d'Humalog. Les résultats sont attendus à la fin de l'année 2014.

Adocia devrait suivre un plan de développement similaire pour HinsBet, sa formulation d'insuline humaine recombinante à action rapide utilisant BioChaperone. HinsBet devrait entrer en étude clinique de phase IIa (dose-réponse) au troisième trimestre 2014.

En parallèle, Adocia prévoit de rencontrer à la fois la Food and Drug Administration (FDA) pour une rencontre de préparation du plan de développement clinique (pre-IND meeting) et l'Agence Européenne du Médicament (EMA) pour un avis scientifique courant 2014, afin de valider les plans de développement clinique de ces deux insulines prandiales.

Ces deux produits remplissent tous les critères de stabilité chimique et physique définis par la FDA et l'EMA. La technologie BioChaperone pour les insulines prandiales est protégée par six familles de brevets courant jusqu'en 2033.

« BioChaperone combine l'efficacité des insulines glargine et lispro dans un produit unique », déclare Gérard Soula PDG d'Adocia. « Notre objectif est de répondre aux besoins des patients et BioChaperone Combo associe la simplicité d'usage des premix à l'efficacité médicale de l'insuline glargine. Le marché potentiel de cette combinaison pourrait capter les \$2,4 milliards du marché des premix et une part significative du marché de Lantus qui s'élève à \$7,8 milliards ».

Le développement de BioChaperone Combo s'inscrit dans la tendance actuelle de traiter le diabète avec des combinaisons d'agents thérapeutiques. Notamment, deux insulines basales combinées avec des agonistes de GLP-1 sont en étude clinique de phase III : insuline glargine avec lixisenatide (Lixilan[®], Sanofi) et insuline degludec avec liraglutide (IDegLira, Novo Nordisk). De plus, l'insuline degludec combinée à l'insuline aspart (70/30, Ryzodeg[®] Novo Nordisk) est prête à être commercialisée.

BioChaperone Combo est la seule combinaison de l'insuline basale de référence glargine avec un analogue d'insuline rapide dont la preuve du concept clinique ait été démontrée.

Développement clinique

Adocia envisage de lancer une seconde étude clinique de phase IIa sur des patients diabétiques de type 1, pour documenter la réponse et l'exposition en fonction de la dose de BioChaperone Combo. Cette étude est prévue au troisième trimestre 2014 et sera conduite par la même CRO, Profil GmbH (Allemagne). Elle devrait inclure 20 patients sous clamp euglycémique automatisé, avec 3 doses de BioChaperone Combo 75/25 et une dose d'Humalog Mix. Les résultats sont attendus en fin d'année 2014.

12.6 Communiqué du 17 avril 2014

Le 17 Avril 2014, Adocia via communiqué de presse a annoncé son chiffre d'affaires pour le 1^{er} trimestre 2014.

Détail du chiffre d'affaires pour le 1er trimestre 2014

En K€ - normes IFRS (non audités)	31/03/2014	31/03/2013
	(3 mois)	(3 mois)
Revenus de licences	-	476
Contrats de recherche et de collaboration	84	-
Revenus	84	476

Le chiffre d'affaires du premier trimestre 2014, qui s'élève à 0,1M€, provient essentiellement des contrats de recherche portant sur la formulation des anticorps monoclonaux.

Sur la même période l'an dernier, les revenus de 0,5M€ étaient principalement constitués de l'amortissement du paiement initial (*up front payment*) relatif au contrat de licence alors en vigueur avec Eli Lilly.

Situation de trésorerie

Au 31 mars 2014, la trésorerie et équivalents de trésorerie se situent à 16M€, à comparer avec un montant de 19,4M€ au 1^{er} janvier 2014. La consommation trimestrielle de trésorerie de 3,5M€ se situe au même niveau que celle du premier trimestre 2013. L'intensification des activités cliniques a été réalisée tout en maîtrisant des dépenses et en l'absence de revenus et de produits opérationnels (le crédit d'impôt recherche généré sur les dépenses 2013 devrait être encaissé sur les prochains mois).

Evènements marquants du 1er trimestre 2014 :

Ces dernières semaines ont été marquées par la publication de résultats cliniques majeurs. Tout d'abord, le produit BioChaperone[®] Combo, combinaison d'insuline basale glargine et d'insuline prandiale lispro, a conduit à des résultats positifs dans une étude de phase I/II chez des patients diabétiques de type 1 et a démontré une action hypoglycémiante plus rapide et plus longue que celle d'HumalogMix (Premix composé d'Humalog et de protamine). BioChaperone Combo ouvre ainsi la voie à un nouveau traitement de nature à améliorer la vie des patients.

Plus récemment, l'étude de phase 2 sur la formulation d'une insuline à action ultra-rapide, BioChaperone Lispro, a été un succès en établissant, chez des patients diabétiques de type 1, que cette formulation est significativement plus rapide qu'Humalog. Humalog, qui est maintenant dans le domaine public, est une insuline prandiale majeure dont le chiffre d'affaires était de 2,6 milliards d'euros en 2013*. Ces très bons résultats chez des patients diabétiques de type 1 confirment ceux obtenus par Eli Lilly, lors de l'étude clinique réalisée en 2012 chez des volontaires sains.

« Aujourd'hui, Adocia dispose d'un portefeuille de trois formulations innovantes d'insuline pour lesquelles la preuve de concept a été établie chez les patients diabétiques : BioChaperone[®] Combo, BioChaperone Lispro et BioChaperone Human Insulin, Hinsbet[®]. Grâce à notre technologie BioChaperone[®], Adocia est devenue un acteur important dans ce large domaine thérapeutique, » indique Gérard Soula, Président Directeur Général.

* Rapport Annuel 2013, Eli Lilly

« Ces étapes ont été franchies grâce à la compétence et à l'engagement des équipes d'Adocia, et je suis fier des progrès réalisés. Nous allons poursuivre activement ces différents programmes pour lesquels la société dispose des moyens financiers suffisants. Avec notre projet sur le traitement de l'ulcère du pied diabétique, ces résultats dernièrement obtenus constituent un formidable accélérateur pour le développement de la société. »

13 PREVISIONS OU ESTIMATIONS DU BENEFICE

La Société n'entend pas faire de prévisions ou d'estimations de bénéfices.

14 ORGANES D'ADMINISTRATION, DE DIRECTION, DE SURVEILLANCE ET DE DIRECTION GENERALE

14.1 Dirigeants et administrateurs

Jusqu'au 24 octobre 2011, la Société était constituée sous forme de société par actions simplifiée.

L'assemblée générale du 24 octobre 2011 a approuvé la transformation de la Société en société anonyme à conseil d'administration et a adopté de nouvelles règles de gouvernance.

Un descriptif résumé des principales stipulations des statuts de la Société et des règlements intérieurs relatifs aux comités spécialisés figure respectivement aux paragraphes 21.2 « Acte constitutif et statuts » et 16.3 « Comités spécialisés – gouvernement d'entreprise » du présent document de référence.

14.1.1 Composition du conseil d'administration

A la date d'enregistrement du présent document de référence, le conseil d'administration de la Société est composé* comme suit :

Nom	Mandat	Principales fonctions dans la Société	Principales fonctions hors de la Société	Date de début et de fin de mandat
Monsieur Gérard Soula	Président du conseil d'administration	Président Directeur général	Néant	Nommé administrateur par l'assemblée générale du 24 octobre 2011 pour une durée de trois années expirant à l'issue de l'assemblée générale devant statuer sur les comptes de l'exercice clos le 31 décembre 2013 et président du conseil d'administration et directeur général par le conseil d'administration du 24 octobre 2011 pour la durée de son mandat d'administrateur
Monsieur Olivier Soula	Directeur général délégué, Administrateur	Directeur R&D – VP	Néant	Nommé administrateur par l'assemblée générale du 24 octobre 2011 pour une durée de trois années expirant à l'issue de l'assemblée générale devant statuer sur les comptes de l'exercice clos le 31 décembre 2013 et directeur général délégué par le conseil d'administration du 19 décembre 2012 pour la durée de son mandat d'administrateur

Monsieur Olivier Martinez	Administrateur	Néant	Directeur d'investissements chez Bpifrance Investissement (ex CDC Entreprises)	Nommé par l'assemblée générale du 24 octobre 2011 pour une durée de trois années expirant à l'issue de l'assemblée générale devant statuer sur les comptes de l'exercice clos le 31 décembre 2013
Bpifrance Investissement (ex CDC Entreprises) représenté par Monsieur Laurent Arthaud	Administrateur	Néant	Directeur général délégué de Bpifrance Investissement (ex CDC Entreprises)	Nommé par l'assemblée générale du 24 octobre 2011 pour une durée de trois années expirant à l'issue de l'assemblée générale devant statuer sur les comptes de l'exercice clos le 31 décembre 2013
Madame Dominique Takizawa	Administrateur (**)	Néant	Secrétaire général auprès de l'Institut Mérieux	Nommée par l'assemblée générale du 24 octobre 2011 pour une durée de trois années expirant à l'issue de l'assemblée générale devant statuer sur les comptes de l'exercice clos le 31 décembre 2013
Madame Ekaterina Smirnyagina	Administrateur (**)	Néant	Directeur d'investissement chez Capricorn Venture Partners	Nommée par l'assemblée générale du 18 juin 2013 pour une durée de trois années expirant à l'issue de l'assemblée générale devant statuer sur les comptes de l'exercice clos le 31 décembre 2015
Viveris Management représentée par Jérôme Féraud	Censeur	Néant	Directeur d'investissement chez Viveris Management	Nommé par l'assemblée générale du 24 octobre 2011 pour une durée de trois années expirant à l'issue de l'assemblée générale devant statuer sur les comptes de l'exercice clos le 31 décembre 2013

*Kurma Partners, représenté par Monsieur Thierry Laugel, a démissionné de sa fonction d'administrateur le 24 février 2014, conformément à sa politique de gestion, l'essentiel de ses participations étant dans des sociétés non cotées.

** Administrateur indépendant

Le président directeur général et le directeur général délégué ont pour adresse professionnelle le siège social de la Société.

Les adresses professionnelles des autres administrateurs et censeurs sont les suivantes :

- Monsieur Olivier Martinez est domicilié chez Bpifrance Investissement, 6-8 boulevard Hausman, 75009 Paris ;
- Monsieur Laurent Arthaud est domicilié chez Bpifrance, 6-8 boulevard Hausman, 75009 Paris ;
- Madame Dominique Takizawa est domiciliée chez Institut Mérieux, 17 rue Bourgelat, 69002 Lyon ;
- Madame Ekaterina Smirnyagina est domiciliée chez Capricorn Venture Partners, De Jonge Saint Jacob, Lei 19/1-B-3000 Leuven – Belgique ;
- Monsieur Jérôme Féraud est domicilié chez Vivéris, 6 allées Trucat-Mery, 13008 Marseille.

L'expertise et l'expérience en matière de gestion de ces personnes résultent de différentes fonctions salariées et de direction qu'elles ont précédemment exercées (se reporter au paragraphe 14.1.3 « Biographies des administrateurs et du censeur »).

Il n'existe aucun lien familial entre les personnes listées ci-dessus, à l'exception du lien de parenté unissant Messieurs Gérard Soula et Olivier Soula, tous deux membres du conseil d'administration.

En outre, à la date du présent document de référence, aucun dirigeant ou membre du conseil d'administration, au cours des 5 dernières années :

- n'a fait l'objet de condamnation pour fraude ;
- n'a été associé en sa qualité de dirigeant ou administrateur à une faillite, mise sous séquestre ou liquidation ;
- n'a fait l'objet d'une interdiction de gérer ; et
- n'a fait l'objet d'incriminations ou de sanctions publiques officielles prononcées par des autorités statutaires ou réglementaires.

14.1.2 Autres mandats sociaux

Autres mandats en cours des administrateurs et du censeur

Nom	Nature du mandat	Société(*)
Monsieur Gérard Soula	Administrateur	GLOWBL
Monsieur Olivier Soula	Monsieur Olivier Soula	GLOWBL
Monsieur Olivier Martinez	Administrateur Président du conseil de surveillance Membre du conseil de surveillance Membre du Comité de direction Censeur Censeur	POXEL CYTHERIS GENTICEL FAB PHARMA INNATE PHARMA CERENIS THERAPEUTICS
Monsieur Laurent Arthaud	Membre du Conseil de surveillance Administrateur Membre du Conseil de surveillance Administrateur Administrateur	KURMA PARTNERS TxCell EMERTEC GESTION SA SCYNEXIS INC. CELLECTIS SA
Madame Dominique Takizawa	Représentant permanent Administrateur Administrateur Administrateur Administrateur Administrateur	TSGH chez TRANSGENE MERIEUX NUTRISCIENCES (USA) APRIL GROUP (FRANCE) ABL Inc. (USA) Lyon Place Financière Lyon Place Bourse
Madame Ekaterina Smirnyagina	Administrateur Administrateur	Nexstim Oy (FINLANDE) iSTAR Medical SA (BELGIQUE)
Monsieur Jérôme Féraud	Administrateur Administrateur Administrateur Administrateur Administrateur Administrateur	AXESS VISION TECHNOLOGY BIOM'UP DIEAU S.A. EGIDIUM TECHNOLOGIES EPSILINE LABORATOIRE PRECILIENS SAS

(*) Aucune des sociétés mentionnées n'a de lien capitalistique avec ADOCIA

Mandats exercés par les administrateurs et le censeur au cours des cinq derniers exercices et ayant cessé à ce jour

Nom	Nature du mandat	Société
Monsieur Gérard Soula	Président du conseil d'administration et directeur général	BIODEX
	Administrateur	LIFE CYCLE PHARMA A/S
Monsieur Olivier Soula	Administrateur	BIODEX
Monsieur Olivier Martinez	Membre du conseil de surveillance	CRYOLOG
	Membre du conseil de surveillance	MUTABILIS
	Membre du directoire	BIOAM GESTION
Monsieur Laurent Arthaud	Administrateur	OSEO GARANTIE
	Membre du conseil de surveillance	ACE MANAGEMENT
	Membre du conseil de surveillance	BIOAM GESTION
	Président	ORGANIBIO
Madame Dominique Takizawa	Administrateur	MACSF EPARGNE RETRAITE
	Administrateur	AVESTHAGEN (INDE)
	Administrateur	BIOMERIEUX Benelux
	Administrateur	THERA Conseil
	Administrateur	SHANTA Biotechnics (Inde)
	Administrateur	SHANH
Monsieur Jérôme Féraud	Membre du conseil de surveillance	IPSOGEN S.A.
	Membre du conseil de surveillance	CRYOLOG S.A.
Madame Ekaterina Smirnyagina	Administrateur	Innate Pharma SA
	Administrateur	Cerenis Therapeutics SA
	Administrateur	Kiadis Pharma NV (Pays Bas)

14.1.3 Biographies des administrateurs et du censeur

Gérard Soula PhD, 69 ans, est Docteur en Chimie Organique, diplômé de l'IAE (Aix Marseille).

Il est le fondateur de Flamel Technologies (1990), société spécialisée dans le Drug Delivery cotée sur le marché Nasdaq. Il en a occupé les postes de président directeur général et de directeur des recherches jusqu'en juin 2005. Au moment de son départ, Flamel Technologies employait 250 personnes, et avait une valeur boursière de \$500 M. Le succès de Flamel Technologies était basé sur les performances de ses plateformes Micropump et Medusa.

Gérard Soula a une longue expérience des négociations des contrats de licence des innovations technologiques avec les grands groupes biopharmaceutiques (Novo Nordisk, Bristol Myers Squibb, GlaxoSmithKline, etc.).

Olivier Soula PhD, 44 ans, est Docteur en Physico-Chimie des Polymères, diplômé de l'ENSIC Mulhouse et titulaire d'un MBA de l'IAE de Lyon.

Il a commencé sa carrière chez Flamel Technologies où il est resté 8 ans, notamment comme directeur de la Recherche en Nanotechnologies. Il a dirigé le développement de Medusa, plateforme de libération prolongée de protéines thérapeutiques et a mené avec succès des études cliniques pour trois de ces projets. Il est co-auteur de près de 40 brevets.

Olivier Martinez PhD, 43 ans, est titulaire d'un Doctorat de Biologie cellulaire de l'Université de Paris XI, ainsi qu'un diplôme du Collège des Ingénieurs.

De 1992 à 1997, Olivier Martinez a été étudiant-chercheur à l'Institut Pasteur puis à l'Institut Curie dans le domaine de la biologie cellulaire. Après une formation en management, il a rejoint le groupe Sciences de la vie de Gemini Consulting où, pendant deux ans, il s'est consacré aux projets des secteurs pharmaceutiques et santé. En 2000, il rejoint Bioam Gestion en tant que chargé d'affaires et est nommé directeur d'investissement et membre du Directoire en 2004. Suite à l'absorption de Bioam Gestion par CDC Entreprises en juillet 2010, Olivier Martinez a rejoint l'équipe Sciences de la Vie de CDC Entreprises qui gère les fonds InnoBio et Bioam et conseille le Fonds Stratégique d'Investissement (FSI) pour ses investissements dans les entreprises de biotechnologies. CDC Entreprises et le FSI sont désormais regroupés au sein de Bpifrance, la banque publique d'investissement.

Olivier Martinez est ancien élève de l'Ecole Normale Supérieure (Ulm).

Laurent Arthaud, 51 ans, est diplômé de l'Ecole Polytechnique et de l'Ecole Nationale de la Statistique et de l'Administration Economique (ENSAE).

Il a débuté sa carrière en 1986 à l'INSEE puis à la Direction de la Prévision du Ministère de l'Economie et des Finances. En 1993, il est conseiller technique du Ministre du Travail et en 1995, conseiller technique du Premier Ministre Alain Juppé, en charge des questions d'emploi. Il est le créateur du chèque emploi service. En 1997, Laurent Arthaud rejoint Rhône-Poulenc comme Secrétaire Général de la direction scientifique du groupe, en charge notamment des collaborations extérieures. En 1999, au sein du groupe Aventis, il crée Aventis Capital, structure de capital-risque du groupe, et crée le fonds de capital-risque Genavent, en partenariat avec la Société Générale. En 2004, Laurent Arthaud prend la présidence de la société PharmaVent Partners, société de gestion de fonds de capital-risque, nouvellement créée. En novembre 2006, il rejoint CDC Entreprises, en tant que directeur général délégué pour les nouveaux développements. En 2009, il prend la responsabilité de l'ensemble des activités des sciences de la vie de CDC Entreprises, fonds InnoBio. Il est maintenant en charge des investissements en sciences de la vie et ecotechnologies de Bpifrance.

Dominique Takizawa, 57 ans, est diplômée d'HEC – Ecole de Management.

Secrétaire Général de l'Institut Mérieux depuis 2001, Dominique Takizawa a occupé différentes positions dans le groupe, tant au niveau d'ACCRA (à présent Institut Mérieux) que de BioMérieux : elle assiste l'équipe dirigeante dans le développement stratégique du groupe, en particulier lors des opérations de fusion-acquisition, dans les relations avec les autres actionnaires et investisseurs et pour les opérations de marché. Elle avait exercé auparavant les fonctions de Directeur Financier et de Contrôleur auprès de l'Institut Mérieux (à présent Sanofi Pasteur), de Merial et d'Aventis CropScience, en particulier lors d'évolutions stratégiques majeures. Elle est membre entre autres, du Conseil de Mérieux NutriSciences, Transgene, Advance BioScience, du groupe April.

Ekaterina SMIRNYAGINA, 48 ans, est titulaire d'un doctorat en Biologie Cellulaire et Moléculaire.

Après avoir complété sa formation par une maîtrise en Biochimie et l'Ecole de Médecine de Stanford, elle a débuté sa carrière au sein du Conseil et en Développement Business de biotechnologie. Elle a ensuite travaillé au sein d'Alta Partners, une société de fonds d'investissements spécialisée dans le domaine de la santé à San Francisco de 2002 à 2012. Depuis, elle occupe le poste de directeur au sein du fonds d'investissement Capricorn Partners en Belgique.

Jérôme Féraud, 38 ans, est titulaire d'une maîtrise d'immunologie, d'un DESS double compétence (GSDIST) et d'un diplôme de l'ITB.

Jérôme Féraud débute sa carrière dans la finance au Crédit du Nord en 2002 sur le marché de l'Entreprise, après une année comme développeur de sites internet en indépendant. En 2006, il arrive chez Viveris Management dans l'équipe Audit et Valorisation, avant de rejoindre le pôle Capital Risque Technologique en 2007. Cette formation scientifique et technique lui permet aujourd'hui de prendre en charge le flux d'affaires de l'équipe mais également de siéger au conseil d'administration de plusieurs sociétés du secteur de la Santé. Jérôme était notamment administrateur d'Ipsogen lors de son introduction en bourse sur Alternext en 2008.

14.2 Conflits d'intérêts au niveau des organes d'administration et de direction générale

Le président et les administrateurs sont actionnaires, directement ou indirectement de la Société (se référer au chapitre 18 « Principaux actionnaires »).

Il n'existe pas de conventions entre apparentés.

Il n'existe pas, à la connaissance de la Société, de pacte ou d'accord quelconque conclu avec des actionnaires, clients, fournisseurs ou autres aux termes duquel l'un des administrateurs ou des dirigeants de la Société a été nommé.

A la connaissance de la Société, il n'existe, à la date d'enregistrement du présent document de référence, aucune autre restriction acceptée par les personnes visées au paragraphe 14.1. « Dirigeants et administrateurs » du présent document de référence concernant la cession de leur participation dans le capital de la Société.

A la connaissance de la Société, il n'existe aucun conflit d'intérêt actuel ou potentiel entre les devoirs, à l'égard de la Société, et les intérêts privés et/ou autres devoirs des personnes composant les organes d'administration, de direction et de la direction générale, telles que visées au paragraphe 14.1 « Dirigeants et administrateurs » ci-dessus.

15 REMUNERATIONS ET AVANTAGES

15.1 Rémunérations des mandataires sociaux

La Société, constituée initialement sous la forme juridique d'une société par actions simplifiée dont la gouvernance était assurée par un président, un conseil d'administration et un comité d'audit a été transformée en société anonyme par décision de l'assemblée générale en date du 24 octobre 2011.

L'information est établie en se référant au Code de gouvernement d'entreprise pour les valeurs moyennes et petites tel qu'il a été publié en décembre 2009 par MiddleNext. Les tableaux n°1, n°2, n°3 et n°10 de la « Recommandation AMF relative à l'information à donner dans les prospectus sur la rémunération des mandataires sociaux du 22 décembre 2008 » sont présentés ci-dessous.

15.1.1 Tableau de synthèse des rémunérations et des options et actions gratuites attribuées à chaque dirigeant mandataire social

(en euros)	Exercice 2013	Exercice 2012
Gérard Soula - Président Directeur Général		
Rémunérations dues au titre de l'exercice	280 000	320 500
Valorisation des rémunérations variables pluriannuelles attribuées au cours de l'exercice	<i>néant</i>	<i>néant</i>
Valorisation des options attribuées au cours de l'exercice	<i>néant</i>	<i>néant</i>
Valorisation des options attribuées gratuitement au cours de l'exercice	<i>néant</i>	<i>néant</i>
TOTAL	280 000	320 500

(en euros)	Exercice 2013	Exercice 2012
Olivier Soula - Directeur Général Délégué		
Rémunérations dues au titre de l'exercice	191 386	210 533
Valorisation des rémunérations variables pluriannuelles attribuées au cours de l'exercice	<i>néant</i>	<i>néant</i>
Valorisation des options attribuées au cours de l'exercice	<i>néant</i>	<i>néant</i>
Valorisation des options attribuées gratuitement au cours de l'exercice	<i>néant</i>	<i>néant</i>
TOTAL	191 386	210 533

15.1.2 Tableau récapitulatif des rémunérations de chaque dirigeant mandataire social

Les tableaux suivants présentent les rémunérations dues aux mandataires sociaux dirigeants au titre des exercices clos les 31 décembre 2012 et 2013 et les rémunérations perçues par ces mêmes personnes au cours de ces mêmes exercices.

(en euros) Gérard Soula - Président Directeur Général	Exercice 2013		Exercice 2012	
	Montants dus (1)	Montants versés (2)	Montants dus (1)	Montants versés (2)
Rémunération fixe	230 000	230 000	220 500	220 500
Rémunération variable *	50 000	50 000	50 000	70 000
Rémunération variable pluriannuelle *	<i>néant</i>	<i>néant</i>	<i>néant</i>	<i>néant</i>
Rémunération exceptionnelle *	<i>néant</i>	50 000	50 000	<i>néant</i>
Jeton de présence	<i>néant</i>	<i>néant</i>	<i>néant</i>	<i>néant</i>
Avantage en nature *	8 160	8 160	8 160	8 160
TOTAL	288 160	338 160	328 660	298 660

L'avantage en nature est lié à la mise à disposition d'un véhicule de fonction.

(en euros) Olivier Soula - Directeur Général Délégué	Exercice 2013		Exercice 2012	
	Montants dus (1)	Montants versés (2)	Montants dus (1)	Montants versés (2)
Rémunération fixe	151 386	151 386	130 533	130 533
Rémunération variable *	40 000	30 000	30 000	50 400
Rémunération variable pluriannuelle *	<i>néant</i>	<i>néant</i>	<i>néant</i>	<i>néant</i>
Rémunération exceptionnelle *	<i>néant</i>	50 000	50 000	<i>néant</i>
Primes d'invention	2 800	2 800	900	900
Jeton de présence	<i>néant</i>	<i>néant</i>	<i>néant</i>	<i>néant</i>
Avantage en nature *	<i>néant</i>	<i>néant</i>	<i>néant</i>	<i>néant</i>
TOTAL	194 186	234 186	211 433	181 833

(1) au titre de l'exercice (2) au cours de l'exercice

* Primes fixées sur la base de l'atteinte de certains objectifs qualitatifs liés à la maîtrise de la gestion financière, au développement des collaborations, au lancement d'essais cliniques, à la signature de contrats de faisabilité et à l'intensification du développement de l'activité de la Société.

15.1.3 Historique des attributions d'options de souscription ou d'achat d'actions attribuées aux dirigeants mandataires sociaux

Faisant usage de l'autorisation donnée par l'assemblée générale du 18 juin 2013, le Conseil d'administration a attribué, le 13 décembre 2013, des bons de souscription d'actions (BSA₁₂₋₂₀₁₃) aux membres indépendants du Conseil (se référer au paragraphe 15.3 pour le détail).

15.1.4 Conditions de rémunération et autres avantages consentis aux mandataires sociaux dirigeants

Dirigeants mandataires sociaux	Contrat de travail		Régime de retraite supplémentaire		Indemnités ou avantages dus ou susceptibles d'être dus à raison de la cessation ou du changement de fonction		Indemnités relatives à une clause de non-concurrence	
	Oui	Non	Oui	Non	Oui	Non	Oui	Non
Gérard Soula Président directeur général <i>Date début mandat :</i> <i>Date fin mandat :</i>		X		X		X		X
	Conseil d'administration du 24 octobre 2011							
	Assemblée générale ordinaire des actionnaires statuant sur les comptes de l'exercice clos le 31 décembre 2013							
	Oui	Non	Oui	Non	Oui	Non	Oui	Non
Olivier Soula Directeur Général Délégué <i>Date début mandat :</i> <i>Date fin mandat :</i>	X			X		X		X
	Conseil d'administration du 19 décembre 2012							
	Assemblée générale ordinaire des actionnaires statuant sur les comptes de l'exercice clos le 31 décembre 2013							

Tableau sur les jetons de présence et les autres rémunérations perçues par les mandataires sociaux non dirigeants		
Mandataires sociaux non dirigeants	Montants versés au cours de l'exercice 2013	Montants versés au cours de l'exercice 2012
M. Olivier Martinez - Administrateur	0	0
Jetons de présence (*)	0	0
Autres rémunérations	0	0
Kurma Partners représenté par Monsieur Thierry Laugel- Administrateur**		
Jetons de présence (*)	0	0
Autres rémunérations	0	0
BPI France Investissement représenté par Monsieur Laurent Arthaud – Administrateur		
Jetons de présence (*)	0	0
Autres rémunérations	0	0
Mme Dominique Takizawa - Administrateur		
Jetons de présence (*)	25.000	12.000
Autres rémunérations	0	0
Mme Ekaterina Smirnyagina- Administrateur		
Jetons de présence (*)	13.000	0
Autres rémunérations	0	0
TOTAL	38.000	12.000

*Seules Mme Dominique Takizawa et Mme Ekaterina Smirnyagina ont perçu des jetons de présence en 2013 dans la mesure où le conseil d'administration de la Société a décidé d'accorder des jetons de présence uniquement aux administrateurs indépendants.

**Kurma Partners, représenté par Monsieur Thierry Laugel, a démissionné de sa fonction d'administrateur le 24 février 2014.

15.2 Sommes provisionnées par la Société aux fins de versement de pensions, retraites et autres avantages au profit des mandataires sociaux

Au 31 décembre 2013, la Société a provisionné au titre du versement des indemnités de retraite un montant de 32 621 euros pour Olivier Soula.

La Société n'a pas accordé de primes d'arrivée ni de départ à cette personne.

15.3 Actions attribuées gratuitement, bons de souscription d'actions et options de souscription d'actions attribués aux mandataires sociaux

Faisant usage de la délégation consentie lors de l'assemblée générale du 18 juin 2013, le Conseil d'administration du 13 décembre 2013 a décidé l'émission de 20.000 BSA₁₂₋₂₀₁₃ au bénéfice d'administrateurs.

La souscription des BSA₁₂₋₂₀₁₃ a été réservée à deux administrateurs indépendants du Conseil d'administration, en fonction à ce jour, n'ayant pas la qualité de dirigeants ou de salariés de la Société, dans les proportions ci-après :

- Madame Dominique Takizawa à concurrence de 10.000 BSA ;
- Madame Ekaterina Smirnyagina à concurrence de 10.000 BSA.

Chaque BSA₁₂₋₂₀₁₃ donne droit à la souscription d'une action ordinaire nouvelle de la Société, d'une valeur nominale de 0,10 euro chacune, moyennant un prix de souscription de 5,88 euros par action correspondant à la moyenne pondérée des cours des 20 séances de bourse précédant la date d'attribution des BSA₁₂₋₂₀₁₃ par le Conseil d'administration du 13 décembre 2013, ce conformément à la délégation consentie par l'assemblée générale du 18 juin 2013.

Les BSA₁₂₋₂₀₁₃ seront exerçables par leurs titulaires, en une ou plusieurs fois, selon les périodes et dans les limites suivantes :

- pour Madame Dominique Takizawa, exercice du nombre total de BSA₁₂₋₂₀₁₃ attribués pendant une période s'ouvrant le 13 décembre 2013 et se terminant le 13 décembre 2023,
- pour Madame Ekaterina Smirnyagina, exercice du nombre total de BSA₁₂₋₂₀₁₃ attribué dans les limites et selon le calendrier suivant, et sous les conditions prévues ci-après :
 - 3 333 BSA₁₂₋₂₀₁₃ pouvant être exercés pendant une période s'ouvrant le 13 décembre 2013 et se terminant le 13 décembre 2023,
 - 3 333 BSA₁₂₋₂₀₁₃ pouvant être exercés pendant une période s'ouvrant le 13 décembre 2014 et se terminant le 13 décembre 2023,
 - 3 334 BSA₁₂₋₂₀₁₃ pouvant être exercés pendant une période s'ouvrant le 13 décembre 2015 et se terminant le 13 décembre 2023.

A défaut d'exercice au plus tard le 13 décembre 2023, ils deviendront caducs.

Le tableau détaillant les caractéristiques de ces BSA figure au paragraphe 21.1.5 du présent document de référence, étant précisé que la Société n'a attribué aucune action gratuite ou option de souscription d'actions à ses mandataires sociaux comme indiqué dans les tableaux sur ces deux instruments figurant au paragraphe 21.1.5 du présent document de référence.

15.4 Etat récapitulatif des opérations des dirigeants et des personnes mentionnées à l'article L. 621-18-2 du code monétaire et financier sur les titres de la Société réalisées au cours de l'exercice écoulé

Néant.

16 FONCTIONNEMENT DES ORGANES D'ADMINISTRATION ET DE DIRECTION

16.1 Direction de la Société

Par décision de l'assemblée générale extraordinaire réunie le 24 octobre 2011, la Société a été transformée de société par actions simplifiée en société anonyme. La composition détaillée du conseil d'administration figure au paragraphe 14.1 « Dirigeants et administrateurs ».

Au cours de l'exercice clos le 31 décembre 2013, le conseil d'administration de la Société s'est réuni 7 fois. Le taux de présence moyen des membres du conseil d'administration s'est élevé à 94%.

Exercice de la direction générale de l'entreprise

Par décision en date du 24 octobre 2011, le conseil d'administration a choisi d'associer les fonctions de président et directeur général. Ainsi, la Société est représentée à l'égard des tiers par Monsieur Gérard Soula en tant que président du conseil d'administration et directeur général.

Il est assisté dans ses fonctions par un directeur général délégué, Monsieur Olivier Soula, depuis le 19 décembre 2012.

16.2 Informations sur les contrats liant les dirigeants et la Société

Néant.

16.3 Conseil d'administration et comités spécialisés – gouvernement d'entreprise

16.3.1 Conseil d'administration

16.3.1.1 Composition

La composition et les informations relatives aux membres du conseil d'administration font l'objet des développements présentés aux chapitres 14 « Organes d'administration, de direction, de surveillance et de direction générale » et 21.2 « Acte constitutif et statuts » du présent document de référence.

Un règlement intérieur a été adopté le 24 octobre 2011 afin de préciser, notamment, le rôle et la composition du conseil, les principes de conduite et les obligations des membres du conseil d'administration de la Société. Chaque membre du conseil d'administration s'engage notamment à maintenir son indépendance d'analyse, de jugement et d'action et à participer activement aux travaux du conseil. Il informe le conseil des situations de conflit d'intérêt auxquelles il pourrait se trouver confronté. En outre, il rappelle la réglementation relative à la diffusion et à l'utilisation d'informations privilégiées en vigueur et précise que ses membres doivent s'abstenir d'effectuer des opérations sur les titres de la Société lorsqu'ils disposent d'informations privilégiées. Chaque membre du conseil d'administration est tenu de déclarer à la Société et à l'AMF les opérations sur les titres de la Société qu'il effectue directement ou indirectement.

La Société considère qu'elle dispose, d'ores et déjà, en les personnes de Mme Dominique Takizawa et Mme Ekaterina Smirnyagina, de deux administrateurs indépendants, au sens des dispositions du Code de gouvernement d'entreprise pour les valeurs moyennes et petites tel qu'il a été publié en décembre 2009 par MiddleNext et validé en tant que code de référence par l'AMF dans la mesure où Mme Dominique Takizawa et Mme Ekaterina Smirnyagina :

- Ne sont ni salariées ou mandataires de la Société, ni salariées ou mandataires sociaux de l'une de ses filiales et ne l'ont pas été au cours des trois dernières années ;
- Ne sont pas clients, fournisseurs ou banquiers significatifs de la Société, ou dont la Société représenterait une part significative de l'activité ;

- Ne sont pas actionnaires de référence de la Société ;
- N'ont pas de lien familial proche avec un mandataire social ou un actionnaire de référence; et
- N'ont pas été auditeurs de la Société au cours des trois dernières années.

Le recrutement d'un ou de plusieurs autres administrateurs indépendants est néanmoins envisagé par la Société dans le cadre de l'amélioration de sa gouvernance d'entreprise à la suite de l'admission des actions de la Société aux négociations sur le marché réglementé d'Euronext Paris.

16.3.2 Comités spécialisés

Le Société dispose de deux comités spécialisés : un comité d'audit et un comité des rémunérations.

16.3.2.1 Comité d'audit

16.3.2.1.1 Composition

La Société a mis en place, par décision du conseil d'administration du 6 juin 2008, un comité d'audit pour une durée illimitée. Les membres ont adopté un règlement intérieur tel que décrit ci-dessous.

Le comité d'audit est, si possible, composé au minimum de deux membres désignés par le conseil d'administration après avis du comité des rémunérations. Les membres du comité d'audit sont choisis parmi les membres du conseil d'administration et, dans la mesure du possible, deux tiers d'entre eux sont des membres indépendants, dont un disposant de compétences particulières en matière financière ou comptable, étant précisé que tous les membres possèdent des compétences minimales en matière financière et comptable.

A la date d'enregistrement du présent document de référence, les membres du comité d'audit sont :

- Madame Dominique Takizawa, membre indépendant et disposant de compétences financières et comptables, et
- Monsieur Olivier Martinez,

Madame Dominique Takizawa assure la présidence de ce comité.

Il est précisé que Madame Takizawa est le membre du Conseil « ayant des compétences spécifiques en matière financière ou comptable », du fait de son expérience de près de 25 ans dans l'industrie pharmaceutique et des postes de direction générale qu'elle a tenus auprès de Sanofi Pasteur, Biomérieux et Institut Mérieux.

16.3.2.1.2 Attributions

La mission du comité d'audit est, avec indépendance par rapport aux dirigeants de la Société, d'assister le conseil d'administration et veiller à la sincérité des états financiers, à la qualité du contrôle interne, à la pertinence de l'information fournie ainsi qu'au bon exercice par les commissaires aux comptes de leur mission.

Le comité d'audit est chargé notamment :

- d'assurer le suivi du processus d'élaboration de l'information financière ;
- d'assurer le suivi de l'efficacité des systèmes de contrôle interne et de gestion des risques ;
- d'assurer le suivi du contrôle légal des comptes annuels, et le cas échéant, des comptes consolidés par les commissaires aux comptes ;
- d'émettre une recommandation sur les commissaires aux comptes proposés à la désignation par l'assemblée générale et de revoir les conditions de leur rémunération ;
- d'assurer le suivi de l'indépendance des commissaires aux comptes ;
- d'examiner les conditions d'utilisation des produits dérivés ;

- de prendre connaissance périodiquement de l'état des contentieux importants ; et
- de manière générale, d'apporter tout conseil et formuler toute recommandation appropriée dans les domaines ci-dessus.

Le règlement intérieur du comité d'audit, adopté le 24 octobre 2011 après approbation par le conseil d'administration, précise les missions du comité d'audit ainsi que ses modalités d'organisation, notamment le nombre minimum de réunions annuelles du comité. Il précise également que le comité peut entendre tout membre du conseil d'administration de la Société et procéder à la réalisation de tout audit interne ou externe sur tout sujet qu'il estime relever de sa mission. Le président du comité d'audit en informe au préalable le conseil d'administration. En particulier, le comité d'audit a la faculté de procéder à l'audition des personnes qui participent à l'élaboration des comptes ou à leur contrôle (vice-président finance, directeur administratif et financier et principaux responsables de la direction financière). Il dispose d'un droit de consultation directe, indépendant et confidentiel, des commissaires aux comptes.

16.3.2.1.3 Fonctionnement

Le comité d'audit se réunit au moins deux fois par an, selon un calendrier fixé par son président, pour examiner les comptes annuels, semestriels et, le cas échéant, trimestriels, sur un ordre du jour arrêté par son président et adressé aux membres du comité d'audit sept jours au moins avant la date de la réunion. Il se réunit aussi à la demande de son président, de deux de ses membres, ou du président du conseil d'administration de la Société.

Le comité d'audit peut entendre tout membre du conseil d'administration de la Société et procéder à la réalisation de tout audit interne ou externe sur tout sujet qu'il estime relever de sa mission. Le président du comité d'audit en informe au préalable le conseil d'administration. En particulier, le comité d'audit a la faculté de procéder à l'audition des personnes qui participent à l'élaboration des comptes ou à leur contrôle (directeur administratif et financier et principaux responsables de la direction financière).

Le comité d'audit procède à l'audition des commissaires aux comptes. Il peut les entendre en dehors de tout représentant de la Société.

16.3.2.1.4 Rapports

Le président du comité d'audit fait en sorte que les comptes rendus d'activité du comité au conseil d'administration permettent à celui-ci d'être pleinement informé, facilitant ainsi ses délibérations.

Le rapport annuel comportera un exposé sur l'activité du comité au cours de l'exercice écoulé.

Si, au cours de ses travaux, le comité d'audit détecte un risque significatif qui ne lui paraît pas être traité de façon adéquate, le président en alerte sans délai le président du conseil d'administration.

16.3.2.2 Comité des rémunérations

16.3.2.2.1 Composition

Le comité des rémunérations, mis en place le 6 juin 2008, dont les membres ont adopté un règlement intérieur tel que décrit ci-dessous est, si possible, composé d'au moins deux membres du conseil d'administration désignés par le conseil d'administration.

Il est précisé en tant que de besoin qu'aucun membre du conseil d'administration exerçant des fonctions de direction au sein de la Société ne peut être membre du comité des rémunérations.

A la date d'enregistrement du présent document de référence, les membres du comité des rémunérations sont :

- Madame Ekaterina Smirnyagina, membre indépendant,
- Monsieur Laurent Arthaud.

16.3.2.2.2 Attributions

Le comité des rémunérations est notamment chargé :

- d'examiner les principaux objectifs proposés par la direction générale en matière de rémunération des dirigeants non mandataires sociaux de la Société, y compris les plans d'actions gratuites et d'options de souscription ou d'achat d'actions ;
- d'examiner la rémunération des dirigeants non mandataires sociaux, y compris les plans d'actions gratuites et d'options de souscription ou d'achat d'actions, les régimes de retraite et de prévoyance et les avantages en nature ;
- de formuler, auprès du conseil d'administration, des recommandations et propositions concernant :
 - la rémunération, le régime de retraite et de prévoyance, les avantages en nature, les autres droits pécuniaires, y compris en cas de cessation d'activité, des membres du conseil d'administration. Le comité propose des montants et des structures de rémunération et, notamment, des règles de fixation de la part variable prenant en compte la stratégie, les objectifs et les résultats de la Société ainsi que les pratiques du marché, et
 - les plans d'actions gratuites, d'options de souscription ou d'achat d'actions et tout autre mécanisme similaire d'intéressement et, en particulier, les attributions nominatives aux membres du conseil d'administration ;
- d'examiner le montant total des jetons de présence et leur système de répartition entre les membres du conseil d'administration, ainsi que les conditions de remboursement des frais éventuellement exposés par les membres du conseil d'administration,
- de préparer et de présenter les rapports, le cas échéant, prévus par le règlement intérieur du conseil d'administration, et
- de préparer toute autre recommandation qui pourrait lui être demandée par le conseil d'administration en matière de rémunération.

De manière générale, le comité des rémunérations apporte tout conseil et formule toute recommandation appropriée dans les domaines ci-dessus.

16.3.2.2.3 Modalités de fonctionnement

Le comité des rémunérations se réunit au moins deux fois par an, selon un calendrier fixé par son président, sur un ordre du jour arrêté par son président et adressé aux membres du comité des rémunérations sept jours au moins avant la date de la réunion. Il se réunit aussi à la demande de son président, de deux de ses membres ou du conseil d'administration.

Les membres du conseil d'administration non dirigeants, qui ne sont pas membres du comité des rémunérations, peuvent participer librement à ses réunions.

Le président du conseil d'administration de la Société, s'il n'est pas membre du comité, peut être invité à participer aux réunions du comité. Le comité l'invite à lui présenter ses propositions. Il n'a pas voix délibérative et n'assistent pas aux délibérations relatives à sa propre situation.

Le comité des rémunérations peut demander au président du conseil d'administration à bénéficier de l'assistance de tout cadre dirigeant de la Société dont les compétences pourraient faciliter le traitement d'un point à l'ordre du jour. Le président du comité des rémunérations ou le président de séance attire l'attention de toute personne participant aux débats sur les obligations de confidentialité qui lui incombent.

Le comité des rémunérations s'est réuni une fois au cours de l'exercice 2013 au mois de décembre afin d'évaluer les performances réalisées et de proposer au conseil d'administration les rémunérations fixes et variables des dirigeants, ainsi que l'augmentation générale des salaires de la Société et l'enveloppe des primes (hors dirigeants).

16.3.2.2.4 Rapports

Le président du comité des rémunérations fait en sorte que les comptes rendus d'activité du comité au conseil d'administration permettent à celui-ci d'être pleinement informé, facilitant ainsi ses délibérations.

Le rapport annuel comportera un exposé sur l'activité du comité au cours de l'exercice écoulé.

Le comité des rémunérations examine notamment le projet de rapport de la Société en matière de rémunération des dirigeants.

16.4 Déclaration relative au gouvernement d'entreprise

Dans un souci de transparence et d'information du public, la Société a engagé une réflexion d'ensemble relative aux pratiques du gouvernement d'entreprise.

Afin de se conformer aux exigences de l'article L. 225-37 du Code de commerce, la Société a désigné le Code de gouvernement d'entreprise pour les valeurs moyennes et petites tel qu'il a été publié en décembre 2009 par MiddleNext comme code de référence.

La Société s'est conformée à l'ensemble des recommandations du Code de gouvernement d'entreprise pour les valeurs moyennes et petites, et répond notamment aux objectifs suivants :

- le conseil d'administration est composé d'au moins deux membres indépendants dans la mesure où il est composé de plus de cinq membres au total ;
- le comité d'audit, dont la composition actuelle est conforme aux dispositions de l'article L.823-19 du Code de commerce, répond aux recommandations du Code de gouvernement d'entreprise pour les valeurs moyennes et petites selon lesquelles le comité d'audit devrait être composé d'au moins deux membres indépendants.

Il est en outre précisé qu'à la date du présent document de référence, la Société ne se conforme pas à :

- la 13^{ème} recommandation du code publié par MiddleNext, dans la mesure où le nombre de 4 réunions par an préconisé pour les comités spécialisés par ladite recommandation n'est pas à ce jour estimé nécessaire par la Société au regard de sa taille et du rôle dévolu à chacun de ces comités ;
- la 14^{ème} recommandation du code publié par MiddleNext, qui recommande que la répartition des jetons de présence soit arrêtée par le conseil d'administration en fonction de l'assiduité des administrateurs et du temps qu'ils consacrent à leur fonction, dans la mesure où le conseil d'administration de la Société a décidé d'accorder des jetons de présence uniquement aux administrateurs indépendants (voir paragraphe 15.1.4 du présent document de référence) ; et
- la 15^{ème} recommandation du code publié par MiddleNext dans la mesure où la Société n'a pas encore mis en place de procédures d'évaluation des travaux du conseil d'administration, étant précisé qu'elle entend le faire à l'avenir.

16.5 Rapport du président sur le contrôle interne

Conformément aux dispositions de l'article 222-9 I du règlement général de l'Autorité des marchés financiers et en application des dispositions de l'article L. 225-37 du Code de commerce, le président du conseil d'administration rend compte dans un rapport annuel de la composition, des conditions de préparation et d'organisation des travaux du conseil d'administration ainsi que des procédures de contrôle interne et de gestion des risques mises en place par la Société. Le rapport du président pour l'année 2013 figure en annexe I du présent document de référence.

Dans le cadre de son développement, la Société se réfère en matière de contrôle interne au guide de mise en œuvre pour les valeurs moyennes et petites du cadre de référence relatif aux dispositifs de gestion des risques et de contrôle interne publié par l'AMF le 22 juillet 2010.

16.6 Informations requises par l'article L. 225-100-3 du code de commerce

16.6.1 Structure du capital de la Société

Voir le chapitre 18 du présent document de référence.

16.6.2 Restrictions statutaires à l'exercice des droits de vote et aux transferts d'actions ou les clauses portées à la connaissance de la Société en application de l'article L. 233-11 du code de commerce

Néant.

16.6.3 Participations directes ou indirectes dans le capital de la Société dont elle a connaissance en vertu des articles L. 233-7 et L. 233-12 du code de commerce

Voir le chapitre 18 du présent document de référence.

16.6.4 Liste des détenteurs de tous titres comportant des droits de contrôle spéciaux et la description de ceux-ci

La Société n'a pas connaissance de l'existence de droits de contrôle spéciaux.

16.6.5 Mécanismes de contrôle prévus dans un éventuel système d'actionnariat du personnel, quand les droits de contrôle ne sont pas exercés par ce dernier

La Société n'a pas mis en place de système d'actionnariat du personnel susceptible de contenir des mécanismes de contrôle lors que les droits de contrôle ne sont pas exercés par le personnel.

16.6.6 Accords entre actionnaires dont la Société a connaissance et qui peuvent entraîner des restrictions aux transferts d'actions et à l'exercice des droits de vote

Néant

16.6.7 Règles applicables à la nomination et au remplacement des membres du conseil d'administration ainsi qu'à la modification des statuts

Les règles applicables en cette matière sont statutaires et sont conformes à la loi.

16.6.8 Pouvoirs du conseil d'administration, en particulier l'émission ou le rachat d'actions

L'assemblée générale de la Société du 18 juin 2013 a renouvelé l'autorisation donnée au conseil d'administration de mettre en œuvre, pour une durée de dix-huit mois à compter de l'assemblée, un programme de rachat des actions de la Société dans le cadre des dispositions des articles L. 225-209 et suivants du code de commerce et des pratiques de marché admises par l'Autorité des marchés financiers (voir les paragraphes 18.1, 18.2 et 21.1.4 du présent document de référence).

16.6.9 Accords conclus par la Société qui sont modifiés ou prennent fin en cas de changement de contrôle de la Société

Néant.

16.6.10 Accords prévoyant des indemnités pour les membres du conseil d'administration ou les salariés, s'ils démissionnent ou sont licenciés sans cause réelle ou sérieuse ou si leur emploi prend fin en raison d'une offre publique

Néant.

17 SALARIES

17.1 Ressources humaines

17.1.1 Principaux salariés clés

Les principaux managers de la Société bénéficient d'une grande expérience dans le management de l'innovation technologique et le partenariat avec des grands groupes biopharmaceutiques aussi bien dans le *Drug Delivery* de protéines thérapeutiques que dans le développement de dispositifs médicaux.

Leurs expériences sont résumées ci-après, à l'exception de celles des mandataires sociaux dirigeants (Messieurs Gérard et Olivier Soula) qui figurent au paragraphe 14.1.3 « Biographies des administrateurs et du censeur » du présent document de référence :

Mme Valérie Danaguezian : Directeur Administratif & Financier

Valérie Danaguezian est diplômée de l'ISC et a commencé sa carrière dans l'audit et le conseil en finance d'entreprise au sein du cabinet Calan Ramonilo et Associés - membre de Deloitte & Touche - chez lequel elle est restée quatre ans. Elle a ensuite rejoint le groupe Aventis Pasteur à Lyon, où pendant 12 ans, elle a tout d'abord été responsable de la consolidation financière du groupe, puis Directeur du Contrôle de Gestion des dépenses de Recherche & Développement du groupe. Elle a ensuite rejoint la société Flamel Technologies comme directeur administratif & financier. Spécialisée dans la gestion financière des projets innovants de recherche et développement, Valérie Danaguezian a acquis une expérience riche en termes de contrôle de gestion, normes internationales et contrôle interne.

Dr. José Correia : Directeur du Département Préclinique et Clinique et Directeur HSQE et Chef Projet

José Correia est Docteur Ingénieur en Biomatériaux, diplômé de l'Université Paris-Nord. Il a été le président directeur général de la société BIODEX de 2002 à 2006 et en a dirigé le développement chimique et pharmaceutique pendant neuf ans. Il est co-auteur de quatre brevets et trois publications scientifiques.

Dr. Rémi Soula : Directeur du Business Development et Conseiller Scientifique

Rémi Soula est Docteur en Chimie des Polymères, diplômé de CPE Lyon. Il a effectué son Post-Doctorat au *Max-Planck Institute* à Berlin. Il a commencé sa carrière chez Flamel Technologies en tant que Chercheur Senior, où, pendant trois ans, il a acquis une solide expérience dans la synthèse de nouveaux polymères. Il est co-auteur trente brevets et de six publications scientifiques.

Dr. Bertrand Alluis : Directeur du département Analyse et Chef Projet

Bertrand Alluis est Docteur en Chimie. Il a effectué sa thèse dans le laboratoire des Polyphénols du CNRS au sein de l'Université Lyon I et a étudié le pouvoir complexant et antioxydant des flavonoïdes. Il a eu ensuite une expérience de 3 ans chez Diatos S.A. dans le domaine de l'oncologie et de la vectorisation en tant que responsable du département de chimie thérapeutique. Il a rejoint ensuite la société Flamel Technologies, où, pendant trois ans en tant que Chercheur Senior, il s'est spécialisé dans le développement et la validation des méthodes analytiques visant à caractériser des protéines et leur formulation avec des polymères. Il est co-auteur d'un brevet et de quatre publications scientifiques.

Dr. David Duracher : Directeur du Développement Pharmaceutique et du département Physico-Chimie

David Duracher est Docteur en Physico-Chimie des Polymères. Il a effectué sa thèse financée par BioMérieux dans le domaine du diagnostic biomédical à l'interface entre la science des polymères et la biologie. Après un Post-Doctorat au *Key Centre for Polymer Colloids* à l'Université de Sydney et une expérience de deux années dans le domaine des biopuces au sein de la société Apibio, il a travaillé chez Flamel Technologies sur la formulation à libération prolongée de protéines thérapeutiques. Il est co-auteur de cinq brevets et de seize publications scientifiques.

Dr. Martin Gaudier : Directeur du Département Biologie

Martin Gaudier est Ingénieur Polytechnicien et Docteur en Biologie Structurale et Biochimie des Protéines. Il a effectué sa thèse dans le domaine de la Virologie structurale, puis un post-doc de quatre ans à *Cancer Research UK* à Londres sur les interactions protéines-ADN. Il est co-auteur de huit publications scientifiques et deux brevets.

Dr. Richard Charvet : Responsable du Département Chimie

Richard Charvet est Docteur en Chimie Organique et Polymères, diplômé de l'Université d'Etat de Caroline du Nord, Raleigh (USA). Il a effectué un post-doc de deux ans et demi au *Erato Nanospace Project* à Tokyo, puis une année à l'Université de Wuppertal. Il a ensuite rejoint le National Institute for Materials Science (NIMS) à Tsukuba (Japon) en tant que chercheur associé sur les nanostructures organiques photoconductrices par auto-assemblage supramoléculaire. Il est co-auteur de deux brevets et de quatorze publications scientifiques.

Dr. Violaine Desort Henin : Responsable Préclinique

Violaine Desort Henin est Docteur Vétérinaire et Toxicologue. A l'issue d'une thèse sur les lasers en médecine humaine visant à transposer les techniques médicales et chirurgicales inter-espèces dans différentes applications (ORL, Dermatologie, Chirurgie rachidienne et des membres inférieurs), elle s'est spécialisée en petits animaux et animaux de laboratoire. Après six années en tant que praticien et chirurgien en clinique privée, elle a complété sa formation initiale avec une spécialisation en Ophtalmologie et des Diplômes Universitaires de Médecine en Toxicologie réglementaire et Essai clinique.

Dr. Joachim Garric : Responsable du service Analyse

Joachim Garric est docteur en Chimie Organique. Son travail de thèse sur la synthèse et la caractérisation de nouvelles capsules hélicoïdales a été effectué au sein de l'Institut Européen de Chimie et de Biologie de l'université Bordeaux I. Il a ensuite effectué un stage post doctoral sur la synthèse et la caractérisation de nouveaux récepteurs de la molécule de HCl présente dans les cellules cancéreuses à l'Université de Southampton. Il est co-auteur de huit publications scientifiques.

M. Walter Roger : Responsable du Département Propriété Industrielle

Walter Roger est Docteur en chimie organique et diplômé du CEIPI mention marques, dessins et modèles. Il est également mandataire agréé auprès de l'Office Européen des Brevets (OEB). Walter a commencé sa carrière au sein du cabinet Regimbeau, puis a travaillé pour différents cabinets en propriété industrielle. Le dernier poste qu'il a occupé chez Rhodia lui a permis de consolider son expérience dans la rédaction de demande de brevets, de suivi de procédure d'examen, d'étude de liberté d'exploitation et d'étude de brevetabilité.

17.1.2 Nombre et répartition des effectifs

A la clôture des périodes considérées, l'effectif de la Société, a évolué comme suit :

Effectif à la clôture	Exercice 2013	Exercice 2012
Direction	4	4
Recherche & Développement	57	56
Fonctions support	12	11
Total position	73	71
Total ETP (Equivalent Temps plein)	69,2	66,6

Au 31 décembre 2013, la Société comptait 73 salariés (à temps plein ou à temps partiel) dont 1 employé, 35 techniciens et 37 cadres. Parmi ces salariés, 25 sont titulaires d'un doctorat en science, médecine ou pharmacie, soit plus du tiers du personnel de la Société.

17.1.3 Représentation du personnel

La Société disposait de deux délégués du personnel, un titulaire et un suppléant, élus le 15 décembre 2011 pour une durée de quatre ans. Compte tenu du franchissement des seuils d'effectifs légaux fin 2012, une Délégation Unique du Personnel (DUP) et un comité de l'hygiène, de la sécurité et des conditions de travail (CHSCT) ont été mis en place en mars 2013 (voir paragraphe 17.7 ci-après).

17.2 Instruments financiers donnant accès au capital de la Société consentis aux dix premiers salariés non mandataires sociaux attributaires

Actions gratuites

Le tableau ci-dessous récapitule le nombre d'actions gratuites attribuées :

Nom	Nombre d'actions gratuites attribuées	Date d'attribution	Actions acquises et disponibles	Actions acquises en cours de conservation	Fin de période de conservation	Actions annulées	Actions attribuées mais non encore acquises
Rosy Eloy	8 400	23/01/2008	4 200	2 100	2 100 (janv. 2014)	2100 (*)	
Valérie Danaguezian	14 000	23/01/2008	7 000	7 000	3 500 (janv. 2014) 3 500 (janv. 2015)		
Bertrand Alluis	5 600	06/06/2008	2 800	2 800	1 400 (janv. 2014) 1 400 (janv. 2015)		
José Correia	5 600	23/01/2008	2 800	2 800	1 400 (janv. 2014) 1 400 (janv. 2015)		
David Duracher	8 400	23/01/2008	4 200	4 200	2 100 (janv. 2014) 2 100 (janv. 2015)		
Martin Gaudier	5 600	23/01/2008	2 800	2 800	1 400 (janv. 2014) 1 400 (janv. 2015)		
Violaine Desort-Hénin	5 600	15/12/2009	1 400	2 800	1 400 (déc. 2014) 1 400 (déc. 2015)		1 400
Richard Charvet	5 600	05/03/2010		2 800	1 400 (mars 2014) 1 400 (mars 2015)		2 800
Emmanuel Dauty	2 800	07/12/2010		1 400	1 400 (déc. 2014)		1 400
Grégory Meiffren	2 800	07/12/2010		1 400	1 400 (déc. 2014)		1 400
TOTAL	64 400		25 200	30 100			7 000

(*) Madame Rosy Eloy ayant quitté la société fin octobre 2012, les 2100 actions correspondant au 4^{ème} quart ont été annulées.

Bons de souscription de parts de créateur d'entreprise :

Conformément à la délégation de compétence accordée par l'assemblée générale ordinaire et extraordinaire de la Société en date du 18 juin 2013, le conseil d'administration a, lors de sa réunion du 13 décembre 2013, décidé d'émettre, à titre gratuit, un nombre total de 50.400 BSPCE au profit de certains salariés de la Société, donnant droit à la souscription de 50.400 actions nouvelles d'une valeur nominale de 0,10 euro.

Ce conseil a, dans ce cadre, décidé de mettre en place :

- Plan de BSPCE n°1 s'appliquant, à concurrence de 28.000 BSPCE, aux bénéficiaires dont le contrat de travail conclu avec la Société ou la promotion sont antérieurs au 1er janvier 2013,
- Plan de BSPCE n°2 s'appliquant, à concurrence de 22.400 BSPCE, aux salariés dont le contrat de travail conclu avec la Société ou la promotion sont postérieurs au 1er janvier 2013 ou à tout autre salarié sur proposition spécifique du management de la Société.

Pour chaque bénéficiaire, les BSPCE peuvent être exercés, au prix de 5,76 euros, par quart, chaque année au 1^{er} janvier, avec une première tranche exerçable soit le 1^{er} janvier 2014 (Plan n°1), soit le 1^{er} janvier 2015 (Plan n°2). Les BSPCE ne pourront plus être exercés à l'expiration d'une période de dix ans commençant à courir au jour de leur attribution, soit au plus tard le 13 décembre 2023. A l'issue du délai de dix ans suivant l'émission des BSPCE, les BSPCE qui n'auront pas été exercés seront caducs et ne pourront plus ouvrir droit à la souscription d'actions de la Société.

A la date d'enregistrement du présent document de référence, la Société a reçu l'ensemble des bulletins de souscription des salariés concernés.

17.3 Participations et stock-options des mandataires sociaux

Au 31 décembre 2013, la participation directe et indirecte des membres du conseil d'administration ainsi que le nombre de valeurs mobilières donnant accès au capital de la Société qu'ils détiennent sont les suivants :

Nom	Nombre d'actions détenues directement	Nombres d'actions détenues par les entités liées ⁽¹⁾	% du capital de la Société	Valeurs mobilières
Monsieur Gérard Soula	898 463		14,5%	Néant
Monsieur Olivier Soula	317 490		5,1%	Néant
Kurma Partners représenté par Monsieur Thierry Laugel ⁽²⁾		683 710 ⁽⁴⁾	11,0%	Néant
Bpifrance Investissement représenté par Monsieur Laurent Arthaud ⁽³⁾		1 041 840 ⁽⁴⁾	16,8%	Néant
TOTAL	2 941 503		-	Néant

⁽¹⁾ Sont visées par les « entités liées » les entités avec lesquelles le membre entretient des relations de nature capitalistique, statutaire ou contractuelle (délégation de gestion par exemple).

⁽²⁾ Kurma Partners représente le Fonds IdInvest, actionnaire de la Société à hauteur de 11,01 %, en vertu d'un mandat de gestion de portefeuille. Il est rappelé que Kurma Partners, représenté par Monsieur Thierry Laugel, a démissionné de sa fonction d'administrateur le 24 février 2014.

⁽³⁾ CDC Entreprises est la société de gestion du fonds Innobio ainsi que du fonds Bioam 1b compartiment II, actionnaires de la Société à hauteur de 16,77% (respectivement 11,27% et 5,50 %).

⁽⁴⁾ En ce exclus les actions, le cas échéant, détenues au porteur.

17.4 Participation des salariés dans le capital de la Société

A la date d'enregistrement du présent document de référence, les salariés de la Société détiennent 683 980⁷⁰ actions, soit 11,01 % du capital et 13,04% des droits de vote de la Société. 52 500 actions attribuées gratuitement et représentant 0,84% du capital social sont en période de conservation.

Au dernier jour de l'exercice 2013, la participation des salariés de la Société, calculée conformément aux dispositions de l'article L. 225-102 du code de commerce (c'est-à-dire, les actions détenues dans le cadre d'un plan d'épargne d'entreprise prévu par les articles L. 3332-1 et suivants du code du travail ou d'un FCPE) était de 0 %.

17.5 Accord d'intéressement

Néant

17.6 Accord de participation

La société a élaboré courant 2013 un accord de participation qui a été soumis à la Délégation Unique du Personnel au mois de décembre 2013. Cet accord, qui concerne tous les salariés bénéficiant d'une ancienneté de six mois dans l'entreprise à la date de clôture de l'exercice entrera en vigueur au 1^{er} janvier 2014.

La somme attribuée à l'ensemble des salariés bénéficiaires est appelée Réserve Spéciale de Participation, dont les modalités de calcul sont conformes à la formule de calcul légale.

17.7 Informations sociales requises par l'article R. 225-105-1 du code de commerce

17.7.1 Emploi :

La politique des ressources humaines mise en œuvre chez Adocia s'attache principalement :

- à attirer, retenir et motiver les profils les plus compétents pour soutenir le développement de ses projets innovants et ambitieux,
- à favoriser l'accès à la formation des collaborateurs,
- à favoriser les mobilités internes, afin d'élargir le champ d'activité des collaborateurs et leur permettre de développer de nouvelles compétences.

17.7.1.1 Effectifs

A fin décembre 2013, la Société compte 73 salariés (à temps plein et à temps partiel), dont 1 employé, 35 techniciens et 37 cadres. Parmi eux, 66 bénéficient d'un contrat à durée indéterminée et 7 sont en contrat à durée déterminée (5 en contrat d'apprentissage, et 2 en CDD de surcroît).

Les principaux managers de la Société bénéficient d'une grande expérience dans le management de l'innovation technologique et le partenariat avec des grands groupes biopharmaceutiques, aussi bien que dans la délivrance (*drug delivery*) de protéines thérapeutiques que dans le développement de dispositifs médicaux. L'ensemble du personnel est basé à Lyon, au siège social situé 115 avenue Lacassagne.

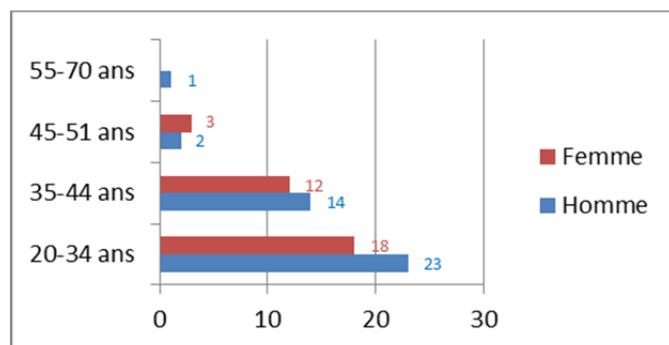
⁷⁰ Comprenant les 634.980 actions détenues par Olivier et Rémi Soula, représentant 10,22 % du capital et 12,36 des droits de vote de la Société.

La Société emploie, à fin décembre 2013, 25 chercheurs titulaires d'un doctorat en science, médecine ou pharmacie, soit plus d'un tiers du personnel total.

Au 31 décembre 2013, plus de 80% des effectifs sont affectés directement aux opérations de recherche et développement, le reste du personnel exerçant des fonctions support comme la comptabilité, les services généraux, la qualité, la propriété intellectuelle et les ressources humaines.

Au 31 décembre 2013, l'âge moyen du personnel était de 34 ans. La répartition homme/femme était de 55 % versus 45%.

Le graphique ci-dessous reprend la répartition des salariés par âge et par sexe:



17.7.1.2 Mouvements du personnel au cours de l'année 2013

Au cours de l'année 2013, la Société a signé 8 contrats de travail à durée indéterminée et 8 contrats de travail à durée déterminée (dont 5 en contrat d'apprentissage).

Au cours de la même période, huit salariés ont vu leur contrat à durée déterminée arriver à leur terme, (dont 4 contrats d'apprentissage et 1 contrat de professionnalisation), 1 démission pour suivi du conjoint a été donnée et 4 contrats ont été arrêtés durant la période d'essai.

La Société se doit d'être compétitive et attractive pour attirer et fidéliser les meilleurs. Elle pratique de ce fait une politique de rémunération ambitieuse qui se traduit notamment par des augmentations annuelles significatives. Ainsi au cours des trois dernières années, les moyennes des augmentations générales et individuelles se sont situées dans une fourchette de 4% et 6% et se sont accompagnées de primes liées à la performance collective et individuelle.

L'attribution des augmentations et/ou des primes s'appuie sur des critères objectifs et sur le mérite individuel. L'égalité professionnelle est ainsi accordée aux collaborateurs sans distinction de race, de sexe, de couleur, de religion, de handicap, de situation de famille, d'orientation sexuelle, d'âge et d'origine ethnique.

17.7.2 Organisation du travail :

Les contrats de travail des salariés sont soumis à la Convention collective des Industries Pharmaceutiques.

La Société a mis en place en 2010 un accord sur l'aménagement du temps de travail, dont les modalités ont été prévues dans un esprit de souplesse et de flexibilité nécessaires à une activité de recherche.

Dans le cadre de l'accord, les cadres (groupes VI à IX de la classification des emplois de la Convention Collective des Industries Pharmaceutiques) ont un temps de travail décompté en jours et les techniciens (salariés des groupes I à V) ont leur temps de travail décompté en heures. Pour ces derniers, la durée du travail effective est de 35 heures par semaine, aménagée, avec attribution de jours de RTT.

Au cours de l'année 2013, 7 salariés travaillaient à temps partiel. Il s'agit uniquement de temps partiel choisi, par du personnel exerçant une responsabilité familiale.

Les principaux motifs d'absence sur l'année 2013 ont été la maladie, la maternité et la paternité.

Le taux d'absentéisme se situe à 2,14 %. Ce taux se définit comme le pourcentage du nombre de jours ouvrés total perdus (absences maladies, accidents du travail, enfants malades) divisé par le nombre de jours travaillés théoriques annuels. Les absences planifiées comme le congé maternité ou le congé paternité sont exclues du calcul.

En 2013, les jours d'absence étaient majoritairement des jours d'absences pour maladie et « jours enfants malades ». Le taux d'absentéisme est impacté en 2013 par un salarié en longue maladie : un accident de moto ayant nécessité un arrêt temps plein de 91 jours suivi d'un mi-temps thérapeutique de 100 jours.

17.7.3 Relations sociales :

Compte tenu du franchissement des seuils légaux en 2012, la Société a décidé de mettre en place une délégation unique de représentation du personnel au cours de l'année 2013. Cette délégation unique réunit les attributions des délégués du personnel et du comité d'entreprise au sein d'une même délégation élue, en confiant les missions du comité d'entreprise aux délégués du personnel. La Délégation Unique du Personnel comprend :

- 2 membres titulaires et 2 suppléants pour le collège Non Cadre
- 1 membre titulaire et 1 membre suppléant pour le collège Cadre.

La Société veille à ce que les droits et libertés des représentants des instances représentatives du personnel soient strictement respectés, et que ces derniers bénéficient des mêmes perspectives d'évolution et de formation que les autres salariés.

La Direction et les instances représentatives du personnel conviennent ensemble et librement des dispositions communes garantissant le développement d'une politique sociale de progrès et de qualité à travers le maintien d'un dialogue social permanent et constructif.

Tous les salariés d'Adocia sont établis en France. La Société respecte les conventions fondamentales de l'Organisation International du Travail relatives au respect de la liberté d'association et du droit de négociation collective, à l'élimination des discriminations en matière d'emploi et de profession, à l'élimination du travail forcé ou obligatoire et à l'abolition du travail des enfants.

17.7.4 Santé et sécurité :

La Société dispose d'un service Santé et Sécurité et Environnement composé de deux personnes. Une douzaine de personnes, réparties dans les différents services de la Société, sont Sauveteurs Secouristes du Travail. Les dispositifs de sécurité individuels et collectifs sont mis en place et font l'objet d'un contrôle régulier. Des exercices d'évacuation sont réalisés à fréquence définies. Les dispositifs de sécurité liés aux incendies et les installations électriques sont vérifiés annuellement par des organismes certifiés.

Courant mars 2013, la Société a procédé à l'élection des représentants du CHSCT. Il est composé de 3 membres titulaires.

Des réunions trimestrielles sont organisées, au cours desquelles participe le Service Santé et Sécurité.

Au cours de l'année 2013, la Société a comptabilisée deux accidents ayant donné lieu à un arrêt de travail (un malaise et une chute à moto).

Est considéré comme accident du travail, l'accident survenu par le fait ou à l'occasion du travail à toute personne salariée ou travaillant pour la Société.

Est également considéré comme accident du travail, l'accident de trajet qui survient lors du parcours normal effectué par le salarié pour se rendre de son domicile à son lieu de travail (aller-retour).

Elle a répertorié 33 incidents mineurs, dont 42 % consécutifs à des piqûres et des coupures aux mains.

Les taux de fréquence et de gravité des accidents du travail sont respectivement de 14,95 et 0,11 en 2013. Ils se définissent selon les formules suivantes :

- Taux de fréquence (tf) = (nb d'accidents de travail et d'accidents de trajet avec arrêt de travail / heures travaillées) x 1 000 000
- Taux de gravité (tg) = (nb de journées perdues par incapacité temporaire consécutif à un accident de travail et accident de trajet/heures travaillées) x 1 000 000

Aucune maladie professionnelle ou à caractère professionnelle n'a été déclarée en 2013 et sur les deux exercices antérieurs. La maladie professionnelle se définit comme celle résultant de l'exposition à un risque d'une personne à son poste de travail. Aucune incapacité permanente n'a été notifiée à la Société pour cet exercice et les exercices antérieurs.

La Société prend en charge une visite médicale pour l'ensemble de son personnel, avec des fréquences différentes selon la nature du poste : le personnel de laboratoire est examiné tous les 18 mois, avec examen sanguin ; le personnel administratif est examiné tous les deux ans.

A ce jour, aucun accord n'a été signé avec les organisations syndicales ou les représentants du personnel en matière de santé et de sécurité au travail.

17.7.5 Formation :

Le niveau de formation du personnel est élevé et la Société attache une importance particulière au maintien à haut niveau des connaissances et des compétences de chacun. La formation continue s'articule autour des thèmes suivants : communication en anglais, développement des compétences transversales, formations aux nouveaux outils et matériels, veille réglementaire. Chaque année, l'ensemble des salariés bénéficient d'une formation générale sur une thématique intéressant la collectivité. En 2013, cette journée de formation a porté sur l'Inde, son histoire, sa culture, ses spécificités.

En 2013, la Société avait prévu de consacrer un budget important à la formation, 1,6% de la masse salariale sur une période courant de mars 2013 à mars 2014. Sur l'exercice 2013, les dépenses se situent finalement à 1% de la masse salariale, certaines formations ayant été annulées ou reportées sur l'année 2014.

Le nombre total d'heures de formation s'élève à 2.117 heures pour l'année 2013 et 60 personnes ont bénéficié d'au moins une action formation au cours de l'année.

Par ailleurs, afin de développer les compétences individuelles et de maintenir un haut niveau d'expertise, la Société favorise l'inscription aux congrès et séminaires au niveau international de l'ensemble des chercheurs.

Aucune action de formation au titre du droit individuel à la formation (DIF) n'a été entreprise au cours de l'année 2013.

17.7.6 Egalité de traitement :

Pour favoriser le recrutement de travailleurs handicapés, la Société a effectué des démarches en vue de l'embauche de travailleurs handicapés notamment en organisant des rencontres avec le CAP Emploi, réseau national de placement au service des personnes handicapées. Malgré ces actions, et le fait que tous les recrutements soient ouverts au personnel handicapé, peu de candidatures sont présentées (problème d'adéquation des compétences au profil du poste). A fin décembre 2013, la Société ne comptait dans ses effectifs aucun personnel ayant une reconnaissance RQTH.

La Société a recours à un centre d'aide par le travail pour diverses prestations.

17.7.7 Plan d'action égalité homme/ femme

Après consultation de la Délégation Unique du Personnel en décembre 2013, un plan d'action entrera en vigueur au 1^{er} janvier 2014, conformément aux dispositions de l'article L. 2242-5-1 du Code du travail, et du Décret N°2011-822 du 7 juillet 2011 relatif à la mise en œuvre des obligations des entreprises pour l'égalité entre les hommes et les femmes (R. 2242-2 à R. 2242-8 du Code du travail).

Il est axé principalement sur trois points :

- Les effectifs : La Société va continuer à recruter ses salariés selon des critères objectifs de compétences et de mérite individuel. A compétences égales, elle privilégiera les candidatures féminines dans deux métiers (analyse –chimie) où les femmes sont moins bien représentées.
- La formation : La Société veille à ce que la formation, tant pour le développement des compétences professionnelles de chacun, que pour l'adaptation aux évolutions de l'entreprise, soit accessible et équilibrée tant pour les hommes que pour les femmes.
- La rémunération : La Société va poursuivre sa politique de rémunération équilibrée entre les hommes et les femmes.

18 PRINCIPAUX ACTIONNAIRES

18.1 Evolution de la répartition du capital de la Société sur les 3 dernières années, sur une base non diluée

Le tableau détaillé de l'actionnariat sur une base non diluée ci-dessous tient compte de la division par 10 de la valeur nominale des actions décidée par l'assemblée générale du 24 octobre 2011 et de la conversion de l'ensemble des actions en actions ordinaires au jour de l'admission des titres de la Société sur le marché réglementé d'Euronext Paris, soit le 20 février 2012.

	Situation au 31 décembre 2013			Situation au 31 décembre 2012			Situation au 31 décembre 2011		
	Nombre d'actions	% du capital	% des droits de vote	Nombre d'actions	% du capital	% des droits de vote	Nombre d'actions	% du capital	% des droits de vote
Famille Soula	1 550 933	25,0%	29,7%	1 551 720	25,0%	29,5%	1 551 720	34,8%	36,7%
Gérard Soula	898 463	14,5%	16,9%	899 250	14,5%	16,9%	899 250	20,2%	21,3%
Olivier Soula	317 490	5,1%	6,2%	317 490	5,1%	6,2%	317 490	7,1%	7,5%
Rémi Soula	317 490	5,1%	6,2%	317 490	5,1%	6,2%	317 490	7,1%	7,5%
Laure Soula	17 490	0,3%	0,3%	17 490	0,3%	0,3%	17 490	0,4%	0,4%
Investisseurs financiers	2 916 042	46,9%	53,5%	3 077 962	49,7%	55,8%	2 881 790	64,6%	63,0%
Innobio (<i>Bpifrance Investissement</i>)	700 020	11,3%	13,6%	700 020	11,3%	13,6%	700 020	15,7%	13,9%
Fonds BioAM (<i>Bpifrance Investissement</i>)	341 820	5,5%	6,7%	341 820	5,5%	6,6%	341 820	7,7%	7,7%
<i>Sous total Bpifrance investissement</i>	<i>1 041 840</i>	<i>16,8%</i>	<i>20,3%</i>	<i>1 041 840</i>	<i>16,8%</i>	<i>20,2%</i>	<i>1 041 840</i>	<i>23,4%</i>	<i>21,6%</i>
Fonds IdInvest	683 710	11,0%	13,3%	683 710	11,0%	13,3%	683 710	15,3%	15,4%
Fonds Amundi	179 890	2,9%	3,5%	341 810	5,5%	6,6%	341 810	7,7%	8,0%
Fonds Viveris	364 754	5,9%	6,9%	364 754	5,9%	6,9%	341 820	7,7%	8,2%
Oréo Finance	191 343	3,1%	2,2%	191 343	3,1%	2,2%	170 910	3,8%	3,4%
Deleage Trust	68 360	1,1%	1,3%	68 360	1,1%	0,7%	68 360	1,5%	0,8%
SHAM (1)	386 145	6,2%	6,0%	386 145	6,2%	6,0%	233 340	5,2%	5,6%
Salariés clés	49 000	0,8%	0,7%	35 000	0,6%	0,4%	25 200	0,6%	0,3%
Comité Scientifique (BSA)							-	-	
Administrateurs (BSA)									
Autocontrôle	40 326	0,6%		62 848	1,0%	-	-	-	-
Autres actionnaires *	1 655 575	26,7%	16,2%	1 470 346	23,7%	14,3%	-	-	
Total	6 211 876	100,0%	100,0%	6 197 876	100,0%	100,0%	4 458 710	100,0%	100,0%

*En ce compris les actions le cas échéant détenues au porteur par les investisseurs financiers historiques de la Société.

(1) SHAM : Société Hospitalière d'Assurance Mutuelles

A la date d'enregistrement du présent document de référence, la Société n'a pas connaissance d'évolution significative de son actionnariat depuis le 31 décembre 2013.

Au cours de l'exercice 2013, la Société n'a eu connaissance d'aucun franchissement de seuils.

18.2 Répartition du capital et des droits de vote au 31 décembre 2013 sur une base pleinement diluée

Le tableau détaillé de l'actionnariat ci-dessous tient compte de la division par 10 de la valeur nominale des actions décidée par l'assemblée générale du 24 octobre 2011 et de la conversion de l'ensemble des actions en actions ordinaires au jour de l'admission des titres de la Société sur le marché réglementé d'Euronext Paris, soit le 20 février 2012.

	Situation au 31 décembre 2013 sur une base non diluée			Situation au 31 décembre 2013 sur une base pleinement diluée(1)		
	Nombre d'actions	% du capital	% des droits de vote	Nombre d'actions	% du capital	% des droits de vote
Famille Soula	1 550 933	25,0%	29,7%	1 550 933	24,6%	29,4%
Gérard Soula	898 463	14,5%	16,9%	898 463	14,3%	16,8%
Olivier Soula	317 490	5,1%	6,2%	317 490	5,0%	6,1%
Rémi Soula	317 490	5,1%	6,2%	317 490	5,0%	6,1%
Laure Soula	17 490	0,3%	0,3%	17 490	0,3%	0,3%
Investisseurs financiers	2 916 042	46,9%	53,5%	2 916 042	46,3%	53,1%
Innobio (<i>Bpifrance Investissement</i>)	700 020	11,3%	13,6%	700 020	11,1%	13,5%
Fonds BioAM (<i>Bpifrance Investissement</i>)	341 820	5,5%	6,7%	341 820	5,4%	6,6%
<i>Sous total BPIfrance investissement</i>	<i>1 041 840</i>	<i>16,8%</i>	<i>20,3%</i>	<i>1 041 840</i>	<i>16,6%</i>	<i>20,1%</i>
Fonds IdInvest	683 710	11,0%	13,3%	683 710	10,9%	13,2%
Fonds Amundi	179 890	2,9%	3,5%	179 890	2,9%	3,5%
Fonds Viveris	364 754	5,9%	6,9%	364 754	5,8%	6,8%
Oréo Finance	191 343	3,1%	2,2%	191 343	3,0%	2,2%
Famille Deleage ⁽²⁾	68 360	1,1%	1,3%	68 360	1,1%	1,3%
SHAM (*)	386 145	6,2%	6,0%	386 145	6,1%	6,0%
Salariés clés	49 000	0,8%	0,7%	109 200	1,7%	1,3%
Comité Scientifique (BSA)				2 100	0,0%	0,0%
Administrateurs (BSA)				20 000	0,3%	0,2%
Autocontrôle	40 326	0,6%		40 326	0,6%	
Autres actionnaires⁽³⁾	1 655 575	26,7%	16,2%	1 655 575	26,3%	16,0%
TOTAL	6 211 876	100,0%	100,0%	6 294 176	100,0%	100,0%

(*) SHAM : Société Hospitalière d'Assurance Mutuelles

(1) A la date du présent document de référence, les instruments dilutifs émis par la Société consistent dans (i) 64 400 actions (après prise en compte de la division par 10 de la valeur nominale des actions décidée par l'assemblée générale du 24 octobre 2011) attribuées gratuitement par la Société à des salariés clés, parmi lesquelles 9 800 actions se trouvent en période d'acquisition tel que plus amplement décrit au paragraphe 21.1.5 du présent document de référence et (ii) 2 100 bons de souscription d'actions donnant droit à la souscription de 2 100 actions (après prise en compte de la division par 10 de la valeur nominale des actions décidée par l'assemblée générale du 24 octobre 2011) et (iii) 20 000 bons de souscription d'actions donnant droit à la souscription de 20 000 actions attribués aux administrateurs indépendants et (iv) 50 400 bons de souscription de parts de créateur d'entreprise donnant droit à la souscription de 50 400 actions.

(2) Etant précisé que les 68 360 actions sont détenues à parts égales par Messieurs André Jean Deleage, Michel William Deleage, Emmanuel Yves Deleage et Philippe Olivier Deleage, soit 17 090 actions chacun.

(3) En ce compris les actions le cas échéant détenues au porteur par les investisseurs financiers historiques de la Société.

18.3 Actionnaires significatifs non représentés au conseil d'administration

Les actionnaires significatifs de la Société suivants sont représentés au conseil d'administration comme suit :

- les Fonds Innobio et Bioam, actionnaires de la Société à hauteur de 16,77 %, sont représentés par Bpifrance Investissements.
- Viveris, actionnaire de la Société à hauteur de 5,87%, occupe un poste de censeur.

La Société Hospitalière d'Assurance Mutuelles (SHAM) actionnaire de la Société à hauteur de 6,22% et IdInvest, actionnaire de la Société à hauteur de 11,01%, ne sont pas représentés au conseil d'administration.

18.4 Droits de vote des principaux actionnaires

Un droit de vote double de celui conféré aux autres actions, eu égard à la quotité du capital social qu'elles représentent, est attribué à toutes les actions entièrement libérées (quelle que soit leur catégorie) pour lesquelles il sera justifié d'une inscription nominative depuis deux ans au moins au nom du même actionnaire, étant précisé que la conversion d'actions de préférence en actions ordinaires sera sans incidence sur le calcul du délai de détention.

Ce droit est conféré également dès leur émission en cas d'augmentation du capital par incorporation de réserves, bénéfiques ou primes d'émission, aux actions nominatives attribuées gratuitement à un actionnaire à raison d'actions anciennes pour lesquelles il bénéficie déjà de ce droit.

18.5 Contrôle de la Société

A la date d'enregistrement du présent document de référence, aucun actionnaire ne détient à lui seul un pourcentage susceptible de faire présumer le contrôle de la Société au sens des dispositions de l'article L. 233-3 du Code de commerce.

La Société n'a donc pas eu à mettre en place de mesures en vue de s'assurer que ce contrôle ne soit pas exercé de manière abusive.

Il existait fin 2011 un pacte d'actionnaires qui est devenu caduc au jour de l'admission des actions aux négociations sur le marché réglementé d'Euronext Paris, en février 2012.

A la connaissance de la Société, il n'existe pas d'action de concert entre actionnaires.

18.6 Accords pouvant entraîner un changement de contrôle

Aucun élément particulier de l'acte constitutif, des statuts, d'une charte ou d'un règlement de l'émetteur ne pourrait avoir pour effet de retarder, de différer ou d'empêcher un changement de son contrôle.

18.7 Etat des nantissements d'actions de la Société

Néant.

19 OPERATIONS AVEC DES APPARENTES

Les conventions réglementées existant à ce jour sont mentionnées dans les rapports spéciaux des commissaires aux comptes présentés ci-dessous.

19.1 Convention intra-groupe

Néant

19.2 Opérations avec les apparentés

Néant

19.3 Rapport des commissaires aux comptes sur les conventions réglementées établis au titre de l'exercice clos le 31 décembre 2013

Adocia

Assemblée générale d'approbation des comptes de l'exercice
clos le 31 décembre 2013

**Rapport spécial des commissaires aux comptes
sur les conventions et engagements réglementés**

ODICEO
115, boulevard de Stalingrad
B.P. 52038
69616 Villeurbanne Cedex
S.A. au capital de € 275.000

Commissaire aux Comptes
Membre de la compagnie
régionale de Lyon

ERNST & YOUNG et Autres
Tour Oxygène
10-12, boulevard Marius Vivier Merle
69393 Lyon Cedex 03
S.A.S. à capital variable

Commissaire aux Comptes
Membre de la compagnie
régionale de Versailles

Adocia

Assemblée générale d'approbation des comptes de l'exercice clos le 31 décembre 2013

Rapport spécial des commissaires aux comptes sur les conventions et engagements réglementés

Aux Actionnaires,

En notre qualité de commissaires aux comptes de votre société, nous vous présentons notre rapport sur les conventions et engagements réglementés.

Il nous appartient de vous communiquer, sur la base des informations qui nous ont été données, les caractéristiques et les modalités essentielles des conventions et engagements dont nous avons été avisés ou que nous aurions découverts à l'occasion de notre mission, sans avoir à nous prononcer sur leur utilité et leur bien-fondé ni à rechercher l'existence d'autres conventions et engagements. Il vous appartient, selon les termes de l'article R. 225-31 du Code de commerce, d'apprécier l'intérêt qui s'attachait à la conclusion de ces conventions et engagements en vue de leur approbation.

Par ailleurs, il nous appartient, le cas échéant, de vous communiquer les informations prévues à l'article R. 225-31 du Code de commerce relatives à l'exécution, au cours de l'exercice écoulé, des conventions et engagements déjà approuvés par l'assemblée générale.

Nous avons mis en œuvre les diligences que nous avons estimées nécessaires au regard de la doctrine professionnelle de la Compagnie nationale des commissaires aux comptes relative à cette mission.

Conventions et engagements soumis à l'approbation de l'assemblée générale

Nous vous informons qu'il ne nous a été donné avis d'aucune convention ni d'aucun engagement autorisés au cours de l'exercice écoulé à soumettre à l'approbation de l'assemblée générale en application des dispositions de l'article L. 225-38 du Code de commerce.

Conventions et engagements déjà approuvés par l'assemblée générale

Nous vous informons qu'il ne nous a été donné avis d'aucune convention ni d'aucun engagement déjà approuvés par l'assemblée générale dont l'exécution se serait poursuivie au cours de l'exercice écoulé.

Villeurbanne et Lyon, le 24 mars 2014

Les Commissaires aux Comptes

ODICEO

ERNST & YOUNG et Autres

Sylvain Boccon-Gibod

Sylvain Lauria

20 INFORMATIONS FINANCIERES CONCERNANT LE PATRIMOINE, LA SITUATION FINANCIERE ET LES RESULTATS DE LA SOCIETE

20.1 Comptes sociaux établis en normes IFRS pour les exercices clos les 31 décembre 2012 et 2013

Bilan, IFRS

ETAT DE SITUATION FINANCIERE	Notes	31/12/2013	31/12/2012
ACTIF - (En milliers d'euros)			
Écarts d'acquisition			
Immobilisations incorporelles		3	13
Matériel de laboratoire	3.2	528	555
Autres immobilisations corporelles	3.2	418	384
Participation dans les entreprises			
Actifs financiers	3.3	244	329
Actifs d'impôts différés			
ACTIF NON COURANT		1 194	1 281
Stocks	3.5	124	103
Autres actifs financiers courants			
Clients et comptes rattachés	3.6	2	316
Actif d'impôt exigible			
Autres actifs courants	3.7	3 993	4 465
Trésorerie et équivalents de trésorerie		19 415	30 462
ACTIF COURANT		23 535	35 345
** TOTAL GENERAL **		24 729	36 627

ETAT DE SITUATION FINANCIERE	Notes	31/12/2013	31/12/2012
PASSIF - (en milliers d'euros)			
Capital social		621	620
Prime d'émission		48 810	48 498
Écarts de conversion du groupe			
Réserves – part du groupe		(26 008)	(20 095)
Résultat – part du groupe		(4 293)	(5 995)
INTERÊTS NON CONTRÔLANTS			
CAPITAUX PROPRES	3.9	19 130	23 028
Dettes financières long terme	3.10	1 814	2 046
Provisions à long terme	3.11	252	198
Passifs d'impôt différés			
Autres passifs non courants			
PASSIFS NON COURANTS		2 066	2 244
Provisions			
Dettes financières court terme	3.13	420	396
Autres passifs financiers courants	3.13	83	23
Dettes fournisseurs et comptes rattachés	3.12	1 784	3 824
Autres passifs courants	3.12	1 245	7 111
PASSIFS COURANTS		3 532	11 354
** TOTAL GENERAL **		24 729	36 627

Compte de Résultat, IFRS

ETAT DU RESULTAT GLOBAL (en milliers d'euros)	Notes	31/12/2013	31/12/2012
Chiffre d'affaires	3.15	5 588	3 995
Autres revenus	3.16	3 233	3 241
Total produits		8 822	7 236
Charges d'exploitation hors dotations et reprises	3.14	(12 764)	(12 887)
Dotations et reprises d'amortissements et provisions	3.19	(360)	(419)
RESULTAT OPERATIONNEL COURANT		(4 302)	(6 070)
Autres produits et charges opérationnels			0
RESULTAT OPERATIONNEL COURANT		(4 302)	(6 070)
Produits financiers		169	142
Charges financières		(160)	(66)
RESULTAT FINANCIER	3.20	9	75
RESULTAT AVANT IMPOT		(4 293)	(5 995)
Charge d'impôt			
RESULTAT NET		(4 293)	(5 995)
Intérêts non contrôlants			
RESULTAT NET PART DU GROUPE		(4 293)	(5 995)
Résultat de base par action (€)	3.22	(0,7)	(1,0)
Résultat dilué par action (€)		(0,7)	(1,0)
RESULTAT NET PART DU GROUPE		(4 293)	(5 995)
Autres éléments du résultat global			
RESULTAT GLOBAL DE L'EXERCICE		(4 293)	(5 995)

Tableau de flux de trésorerie, IFRS

TABLEAU DE FLUX DE TRESORERIE (en milliers d'euros)	31/12/2013	31/12/2012
Résultat net	(4 293)	(5 995)
Dotation nette aux amortissements & provisions (hors actif circulant)	387	393
Plus ou moins value de cession d'actifs immobilisés		
Charges et produits calculés	271	(9)
Capacité d'autofinancement après coût de l'endettement financier net et impôt	(3 635)	(5 611)
Coût de l'endettement financier net		
Charge d'impôt (y compris impôts différés)		
Capacité d'autofinancement avant coût de l'endettement financier net et impôt	(3 635)	(5 611)
Impôts versés		
Variation du BFR (y compris avantages au personnel)	(7 160)	6 530
FLUX NET DE TRESORERIE GENERE PAR L'ACTIVITE	(10 796)	919
Acquisitions d'immobilisations corporelles & incorporelles	(428)	(747)
Cessions d'immobilisations corporelles & incorporelles	85	
Acquisitions d'actifs financiers non courants		(27)
Cession d'actifs financiers non courants	400	
Autres flux liés aux opérations d'investissement		(1 000)
FLUX NET DE TRESORERIE LIE AUX OPERATIONS D'INVESTISSEMENT	57	(1 774)
Augmentation de capital		25 333
Nouveaux emprunts et avances remboursables	91	800
Remboursements d'emprunts et d'avances remboursables	(400)	(720)
Intérêts financiers nets versés		
Autres flux liés aux opérations de financement		
FLUX NET DE TRESORERIE LIE AUX OPERATIONS DE FINANCEMENT	(309)	25 413
VARIATION DE LA TRESORERIE NETTE	(11 047)	24 558
Trésorerie d'ouverture	30 462	5 905
Trésorerie de clôture	19 415	30 462

Analyse détaillée de la variation du besoin de fond de roulement (BFR):

BFR (en milliers d'euros)	Variation 2013/2012	Variation 2012/2011
Stocks	(22)	(10)
Clients et comptes rattachés	313	7 724
Autres créances et avances	373	(1 376)
Charges constatées d'avance / autres créances	98	(53)
Provision - avantages au personnel	0	0
Fournisseurs et comptes rattachés	2 058	(2 053)
Autres dettes	230	(175)
Produits constatés d'avance / autres dettes	5 636	1 982
Variation du BFR	(7 160)	6 530

Composantes de la trésorerie nette analysée par nature et rapprochement avec le bilan :

TRESORERIE NETTE (en milliers d'euros)	31/12/2013	31/12/2012
Valeurs mobilières de placement (échéance < 3 mois)	15 765	27 581
Disponibilités	3 650	2 881
Trésorerie nette	19 415	30 462

Tableau de variation des capitaux propres, IFRS

VARIATION DES CAPITAUX PROPRES (en milliers d'euros)	Nombre d'actions	Capital	Primes	Réserves et résultat	Total capitaux propres part du groupe	Intérêts non contrôlants
31/12/2011	4 458 710	446	24 038	(20 154)	4 329	
Résultat de la période				(5 995)	(5 995)	
Augmentation de capital	1 723 066	172	27 190		27 362	
Paiements fondés sur des actions	16 100	2	(2)	59	59	
Autres éléments du résultat global						
Frais d'augmentation de capital			(2 030)		(2 030)	
Autres			(698)		(698)	
31/12/2012	6 197 876	619	48 498	(26 090)	23 028	
Résultat de la période				(4 293)	(4 293)	
Augmentation de capital						
Paiements fondés sur des actions	14 000	1	(1)	86	86	
Autres éléments du résultat global						
Frais d'augmentation de capital						
Autres			314	(5)	309	
31/12/2013	6 211 876	621	48 811	(30 302)	19 129	

ANNEXE AUX ETATS FINANCIERS ETABLIS SELON LES NORMES IFRS

1. Présentation de l'activité et des événements majeurs

1.1. Information relative à la Société et à son activité

ADOCIA est une société par actions simplifiée de droit français créée le 22 décembre 2005. Elle est spécialisée dans le développement de médicaments « best-in-class » à partir de molécules thérapeutiques déjà approuvées, en particulier de protéines et d'anticancéreux.

La Société a détenu une filiale à 100% (BIODEX) du 09 mars 2006 au 26 août 2011 ; date à laquelle celle-ci a fait l'objet d'une transmission universelle de patrimoine (TUP).

Les états financiers aux normes IFRS d'ADOCIA pour l'exercice clos le 31 décembre 2013 ont été arrêtés par le conseil d'administration du 21 mars 2014 autorisés à la publication.

1.2. Événements majeurs de l'exercice clos le 31 décembre 2013

L'année 2013 a été marquée par l'arrêt de la collaboration avec le groupe Eli Lilly avec lequel la Société avait signé, en décembre 2011, un accord de licence qui portait sur le développement et la commercialisation d'un analogue d'insuline à action rapide, Humalog, avec la technologie BioChaperone®.

Suite à cet arrêt, Adocia a regagné les droits sur sa technologie appliquée aux insulines analogues et la propriété de tous les résultats générés pendant le contrat.

Ces 20 mois de collaboration avec un acteur majeur dans le domaine de l'insuline auront permis à la société d'encaisser 9,4 millions d'euros (dont 7,6 millions d'*up-front payment*), de mettre au point une formule optimisée, d'obtenir des premiers résultats cliniques et d'acquérir de l'expertise dans le développement d'une insuline à action ultra rapide.

Suite à l'annonce de l'arrêt de la collaboration le 25 juillet 2013, la société a poursuivi activement le développement de ce projet et a préparé une étude clinique de phase 2a dont le lancement a été annoncé début janvier 2014. L'objectif de cet essai clinique est de valider, sur des patients diabétiques de type 1, les résultats cliniques positifs obtenus lors de l'essai de phase 1 menée par Eli Lilly à Singapour en juillet 2012.

Durant l'année 2013, la société a poursuivi le développement clinique de ses deux autres projets sur l'insuline : la formulation d'une insuline humaine rapide (HinsBet®) et la formulation d'une combinaison d'insuline lente et d'une insuline rapide. Sur ce dernier projet, une étude clinique de phase I-II a été lancée mi-novembre 2013. Réalisée sur 20 patients diabétiques de type 1, cette étude permettra de comparer la performance du combo (combinaison insuline lente glargine et d'une insuline analogue rapide) avec celle du produit commercialisés par Lilly, HumalogMix®.

Pour son projet relatif à la cicatrisation des plaies, et plus spécifiquement destiné au traitement de l'ulcère du pied diabétique, la société n'a toujours pas obtenu en 2013 l'autorisation des autorités indiennes pour lancer l'essai clinique de phase III en Inde.

Enfin, la société a acquis au cours de l'année 2013 une licence exclusive sur une nouvelle technologie qui vise à améliorer l'efficacité des agents anticancéreux en ciblant leur action dans les tumeurs. Cette technologie, développé par le CNRS et l'université de Bordeaux, s'est révélée particulièrement efficace en préclinique.

Avec cette nouvelle plateforme, la société entre dans le domaine de l'oncologie et va, tout d'abord, porter ses recherches pour traiter le cancer de l'ovaire.

1.3. Evénements postérieurs à la clôture

Néant.

2. Méthodes et principes comptables retenus pour l'établissement des comptes

2.1. Principes d'établissement des comptes de la Société

Déclaration de conformité

En application du règlement européen 1606/2002 du 19 juillet 2002 sur les normes internationales, les états financiers annuels de la Société sont établis conformément aux normes et interprétations publiées par l'International Accounting Standards Board (IASB) et adoptées par l'Union Européenne à la date d'arrêté des comptes.

Ce référentiel, disponible sur le site de la Commission européenne (http://ec.europa.eu/internal_market/accounting/ias_fr.htm), intègre les normes comptables internationales (IAS et IFRS), les interprétations du comité permanent d'interprétation (Standing Interpretations Committee – SIC) et du comité d'interprétation des normes d'informations financières internationales (International Financial Interpretations Committee – IFRIC).

Principes de préparation des états financiers

Les états financiers de la Société ont été établis selon le principe du coût historique à l'exception de certaines catégories d'actifs et passifs conformément aux dispositions édictées par les normes IFRS. Les catégories concernées sont mentionnées dans les notes suivantes.

Continuité d'exploitation

L'hypothèse de la continuité d'exploitation a été retenue compte tenue de la capacité financière de la Société (trésorerie disponible) au regard de ses besoins de financement des 12 prochains mois.

Principes et méthodes comptables

Les principes et méthodes comptables appliqués par la Société dans les états financiers annuels sont identiques à ceux utilisés dans les états financiers de l'exercice clos au 31 décembre 2012.

Le produit constaté au 31 décembre 2013 (43 milliers d'euros) suite à la mise en place du crédit d'impôt pour la compétitivité et l'emploi (CICE) est enregistré dans les comptes conformément à la norme IAS 19, en déduction des charges de personnel.

Par ailleurs, les nouveaux textes applicables obligatoirement aux exercices ouverts à compter du 1^{er} janvier 2013 sont les suivants :

- Amendements IAS 1 – Présentation des états financiers – présentation des autres éléments du résultat global (applicable au plus tard aux exercices ouverts à compter du 1^{er} juillet 2012) ;
- Amendements IAS 12 – Impôts différés : recouvrement des actifs sous-jacents (applicable au plus tard aux exercices ouverts à compter du 1^{er} janvier 2013) ;
- Amendements IAS 19 – Avantages post-emploi – Comptabilisation des régimes à prestations définies (applicable au plus tard aux exercices ouverts à compter du 1^{er} janvier 2013)
- Amendement IFRS 7 – Instruments financiers : informations à fournir – Compensation d'actifs financiers et de passifs financiers (applicable au plus tard aux exercices ouverts à compter du 1^{er} janvier 2013) ;
- IFRS 13 – Evaluation de la juste valeur (applicable au plus tard aux exercices ouverts à compter du 1^{er} janvier 2013) ;
- IAS 16 – Immobilisations corporelles (applicable aux exercices ouverts à compter du 1^{er} janvier 2013).

Ces nouvelles normes ne font pas l'objet de développement dans le cadre de l'information financière intermédiaire dans la mesure où les impacts ont été jugés non significatifs.

Ainsi l'amendement IAS 19 n'a pas donné lieu à un retraitement rétroactif du fait de son impact peu significatif.

Nouvelles normes, amendements et interprétations d'application ultérieure, endossés par l'Union européenne :

- Amendements IAS 32 – Instruments financiers : présentation (applicable aux exercices ouverts à compter du 1^{er} janvier 2014).
- IFRS 10 – Etats financiers consolidés (applicable au plus tard aux exercices ouverts à compter du 1^{er} janvier 2014) ;
- IFRS 11 – Partenariats (applicable au plus tard aux exercices ouverts à compter du 1^{er} janvier 2014) ;
- IFRS 12 – Informations à fournir sur les intérêts détenus dans d'autres entités (applicable au plus tard aux exercices ouverts à compter du 1^{er} janvier 2014) ;
- IAS 28 révisé – Participation dans des entreprises associées et des coentreprises (applicable au plus tard aux exercices ouverts à compter du 1^{er} janvier 2014) ;
- Amendements IFRS 10,11 et 12 : dispositions transitoires (applicables aux périodes ouvertes à compter du 1^{er} janvier 2013).

La Société n'a pas appliqué par anticipation ces interprétations. Aucune d'elles ne devrait avoir d'incidence significative sur les états financiers.

2.2. Utilisation de jugements et d'estimations

Pour préparer les états financiers conformément aux IFRS, des estimations, des jugements et des hypothèses ont été faites par la Direction de la Société ; elles ont pu affecter les montants présentés au titre des éléments d'actif et de passif, les passifs éventuels à la date d'établissement des états financiers, et les montants présentés au titre des produits et des charges de l'exercice.

Ces estimations sont basées sur l'hypothèse de la continuité d'exploitation et sont établies en fonction des informations disponibles lors de leur établissement. Elles sont évaluées de façon continue sur la base d'une expérience passée ainsi que de divers autres facteurs jugés raisonnables qui constituent le fondement des appréciations de la valeur comptable des éléments d'actif et de passif. Les estimations peuvent être révisées si les circonstances sur lesquelles elles étaient fondées évoluent ou par suite de nouvelles informations. Les résultats réels pourraient différer sensiblement de ces estimations en fonction d'hypothèses ou de conditions différentes.

Dans le cadre de l'élaboration de ses comptes annuels, les principaux jugements effectués par la Direction ainsi que les principales hypothèses retenues sont les mêmes que ceux appliqués lors de l'élaboration des états financiers clos le 31 décembre 2012.

2.3. Monnaie fonctionnelle de présentation

Les états financiers de la Société sont établis en euro qui est la monnaie de présentation et la monnaie fonctionnelle de la société mère et de sa filiale.

2.4. Distinction courant / non courant

La Société applique une présentation du bilan distinguant les parties courantes et non courantes des actifs et des passifs.

La distinction des éléments courants des éléments non courants a été effectuée selon les règles suivantes :

- les actifs et passifs constitutifs du besoin en fonds de roulement entrant dans le cycle normal de l'activité sont classés en « courant » ;
- les actifs et passifs, hors cycle normal d'exploitation, sont présentés en « courants », d'une part et en « non courants » d'autre part, selon que leur échéance est à plus ou moins d'un an.

2.5. Immobilisations incorporelles

Recherche et développement :

Conformément à l'IAS 38, les frais de recherche internes sont comptabilisés en charges dès qu'ils sont encourus.

Les frais de développement sont immobilisés si et seulement si les critères suivants sont remplis :

- (a) faisabilité technique nécessaire à l'achèvement du projet de développement,
- (b) intention de la Société d'achever le projet,
- (c) capacité de celui-ci à utiliser cet actif incorporel,
- (d) démonstration de la probabilité d'avantages économiques futurs attachés à l'actifs,
- (e) disponibilités de ressources techniques, financières et autres afin d'achever le projet et (f) évaluation fiable des dépenses de développement.

Brevets :

Les coûts engagés préalablement au dépôt et à l'obtention des brevets sont inscrits à l'actif de la Société selon les mêmes dispositions que celles permettant la capitalisation des frais de développement.

Autres immobilisations incorporelles :

Les actifs incorporels acquis séparément par la Société sont comptabilisés au coût, et ceux acquis par voie de regroupement d'entreprise à leur juste valeur.

Les concessions, licences, et logiciels sont amortis sur la durée prévisionnelle d'utilisation (entre 2 et 5 ans en fonction de la nature du logiciel).

2.6. Immobilisations corporelles

Les immobilisations corporelles sont inscrites à leur coût d'acquisition ou de revient à l'origine. Elles sont ensuite évaluées au coût diminué du cumul des amortissements et des pertes de valeur éventuelles, exception faite des acquisitions de parking pour lesquels la Société a fait le choix de ne pas les amortir.

Les amortissements pour dépréciation sont calculés selon le mode linéaire, en fonction des durées d'utilisation estimées des immobilisations, et en tenant compte, le cas échéant des valeurs résiduelles :

	Durée
Agencements et installations	1 à 6 ans
Matériel de laboratoire	3 à 5 ans
Mobilier, matériel de bureau	5 ans

Une immobilisation corporelle est décomptabilisée lors de sa sortie ou quand aucun avantage économique futur n'est attendu de son utilisation ou de sa sortie. Tout gain ou perte résultant de la décomptabilisation d'un actif (calculé sur la différence entre le produit net de cession et la valeur comptable de cet actif) est inclus dans le compte de résultat de l'année de la décomptabilisation de l'actif.

Les valeurs résiduelles, durées d'utilité et modes d'amortissement des actifs sont revus, et modifiés si nécessaire, à chaque clôture annuelle. De tels changements sont traités comme des changements d'estimation.

La charge d'amortissement des immobilisations corporelles est comptabilisée en résultat dans la catégorie des dotations aux amortissements.

2.7. Location financement (dont crédit-bail)

Le cas échéant, les biens, objets de contrats de location financement (transférant à la Société la quasi-totalité des risques et avantages inhérents à la propriété de l'actif loué), sont inscrits à l'actif du bilan pour le montant le plus faible entre la juste valeur du bien et la somme des paiements actualisés, en contrepartie d'une dette du même montant.

Ces immobilisations sont amorties selon les mêmes méthodes que les règles présentées précédemment en note 2.6. Les dettes correspondantes figurent au passif du bilan et font l'objet d'un

remboursement égal à l'amortissement théorique d'emprunts dont les caractéristiques seraient comparables à celles desdits contrats.

Les contrats de location simple sont, quant à eux, comptabilisés en charges, de façon linéaire sur la durée du contrat, et ce jusqu'à l'échéance du contrat.

2.8. Coûts d'emprunts

Les coûts d'emprunt qui sont directement attribuables à l'acquisition, la construction ou la production d'un actif, dont la préparation préalable à l'utilisation ou la vente prévue, nécessite un délai substantiel, sont incorporés au coût de cet actif. Tous les autres coûts d'emprunt sont comptabilisés en charges financières de l'exercice au cours duquel ils sont encourus. Les coûts d'emprunt sont les intérêts et autres coûts supportés par une entreprise dans le cadre d'un emprunt de fonds.

2.9. Valeur recouvrable des actifs non courants

Les actifs ayant une durée d'utilité indéterminée ne sont pas amortis et sont soumis à un test annuel de dépréciation. Les actifs amortis sont soumis à un test de dépréciation chaque fois qu'il existe un indice interne ou externe montrant qu'un actif a pu perdre de sa valeur.

Le test de dépréciation consiste à comparer la valeur nette comptable de l'actif testé à sa valeur recouvrable. Le test est réalisé au niveau de l'Unité Génératrice de Trésorerie qui est le plus petit groupe d'actifs qui inclut l'actif et dont l'utilisation continue génère des entrées de trésorerie largement indépendantes de celles générées par d'autres actifs ou groupes d'actifs

Une perte de valeur est comptabilisée à concurrence de l'excédent de la valeur comptable sur la valeur recouvrable de l'actif. La valeur recouvrable d'un actif correspond à sa juste valeur diminuée des coûts de cession ou sa valeur d'utilité, si celle-ci est supérieure.

La juste valeur diminuée des coûts de sortie est le montant qui peut être obtenu de la vente d'un actif lors d'une transaction dans des conditions de concurrence normale entre des parties bien informées et consentantes, diminué des coûts de sortie.

La valeur d'utilité est la valeur actualisée des flux de trésorerie futurs estimés attendus de l'utilisation continue d'un actif et de sa sortie à la fin de sa durée d'utilité. La valeur d'utilité est déterminée à partir des flux de trésorerie estimés sur la base des plans ou budgets établis sur cinq ans en général, les flux étant au-delà extrapolés par application d'un taux de croissance constant ou décroissant, et actualisés en retenant des taux du marché à long terme après impôt qui reflètent les estimations du marché de la valeur temps de l'argent et les risques spécifiques des actifs. La valeur terminale est déterminée à partir de l'actualisation à l'infini du dernier flux de trésorerie du test.

Au 31 décembre 2013, aucun actif non courant ne présente d'indice interne ou externe de perte de valeur.

2.10. Base d'évaluation des stocks

Les stocks sont comptabilisés à leur coût de revient ou à leur valeur nette de réalisation si celle-ci est inférieure. Le coût des stocks est déterminé à l'aide de la méthode premier entré premier sorti.

2.11. Actifs financiers

Les actifs financiers sont classés en quatre catégories selon leur nature et l'intention de détention :

- les actifs détenus jusqu'à l'échéance,
- les actifs financiers à la juste valeur par le compte de résultat,
- les prêts et créances,
- les actifs disponibles à la vente.

A l'exception des actifs évalués à la juste valeur par résultat, tous les actifs financiers sont initialement comptabilisés au coût qui correspond à la juste valeur du prix payé augmenté des coûts d'acquisition. Tous les achats et ventes normalisés d'actifs financiers sont comptabilisés à la date de règlement.

Actifs détenus jusqu'à l'échéance :

Les placements détenus jusqu'à échéance sont des actifs financiers que la Société a l'intention et la capacité de détenir jusqu'à cette échéance. Après leur comptabilisation initiale, ces actifs sont évalués au coût amorti, selon la méthode du taux d'intérêt effectif, diminué du montant d'éventuelles pertes de valeurs.

Actifs financiers à la juste valeur par le compte de résultat :

Ils représentent les actifs détenus à des fins de transaction, c'est-à-dire les actifs acquis par l'entreprise dans l'objectif de les céder à court terme. Ils sont évalués à leur juste valeur et les variations de juste valeur sont comptabilisées en résultat. Certains actifs peuvent également faire l'objet d'un classement volontaire dans cette catégorie.

Prêts et créances :

Les actifs financiers non courants comprennent les avances et les dépôts de garantie donnés à des tiers. Les avances et dépôts de garantie sont des actifs financiers non-dérivés à paiements déterminés ou déterminables qui ne sont pas cotés sur un marché actif. De tels actifs sont comptabilisés au coût amorti en utilisant la méthode du taux d'intérêt effectif. Les gains et les pertes sont comptabilisés en résultat lorsque les prêts et les créances sont décomptabilisés ou dépréciés.

Actifs disponibles à la vente :

Ils représentent tous les autres actifs financiers. Ils sont évalués à leur juste valeur et les variations de juste valeur sont comptabilisées en capitaux propres jusqu'à ce que l'actif soit vendu, encaissé ou sorti d'une autre manière ou jusqu'à ce qu'il soit démontré que l'actif a perdu de la valeur de façon prolongée et significative. Dans ces cas, le profit ou la perte, enregistré jusqu'alors en capitaux propres est transféré en résultat.

Les actifs disponibles à la vente font l'objet de tests de dépréciation lorsque des indicateurs de perte de valeur existent.

Lorsque l'actif disponible à la vente est un instrument de capitaux propres, la dépréciation est définitive. Les variations ultérieures positives de juste valeur sont comptabilisées directement en capitaux propres.

Lorsque l'actif disponible à la vente est un instrument de dette, toute appréciation ultérieure est comptabilisée en résultat à hauteur de la dépréciation antérieurement constatée en résultat.

Les achats et ventes d'actifs financiers sont généralement comptabilisés à la date de transaction.

Les seuls actifs financés à la juste valeur sont la trésorerie et les équivalents de trésorerie, composés de VMP (SICAV monétaires en euro) cotées sur un marché actif : ils constituent ainsi des actifs financiers à la juste valeur de niveau 1.

Réserve de trésorerie du contrat de liquidité :

La réserve de trésorerie liée au contrat de liquidité destiné au rachat d'actions propres est enregistrée en actifs financiers non courant.

2.12. Trésorerie et équivalents de trésorerie

La trésorerie et les dépôts à court terme comptabilisés au bilan comprennent les disponibilités bancaires, les disponibilités en caisse et les dépôts à court terme ayant une échéance initiale de moins de trois mois.

Les équivalents de trésorerie sont détenus à des fins de transaction, facilement convertibles en un montant de trésorerie connu et sont soumis à un risque négligeable de changement de valeur. Ils sont évalués à la juste valeur et les variations de valeur sont enregistrées en résultat financier.

Pour les besoins du tableau des flux de trésorerie, la trésorerie nette comprend la trésorerie et les équivalents de trésorerie tels que définis ci-dessus, nets des concours bancaires courants. Dans le bilan, les découverts bancaires figurent dans les Passifs financiers courants.

2.13. Avances remboursables

La société bénéficie d'un certain nombre d'aides publiques, sous forme d'avances remboursables.

Les subventions publiques sont inscrites à l'actif lorsqu'il existe une assurance raisonnable que :

- La société se conformera aux conditions attachées aux subventions ;
- Et les subventions seront reçues.

Les avances remboursables sont enregistrées en « Dettes financières long terme » et en « Dettes financières court terme » selon leur échéance. En cas de constat d'échec prononcé, l'abandon de créance consenti est enregistré en « Subventions, financements public et crédit d'impôt ».

Ces avances ont été comptabilisées conformément à la norme IAS 20 : s'agissant d'avances financières, consenties à des taux d'intérêts inférieurs au taux du marché, ces avances sont évaluées selon IAS 39, si les impacts sont significatifs.

2.14. Capitaux propres

Le classement en capitaux propres dépend de l'analyse spécifique des caractéristiques de chaque instrument émis. Les actions ordinaires et les actions de préférence ont ainsi pu être classées en tant qu'instruments de capitaux propres.

Les coûts accessoires directement attribuables à l'émission d'actions ou d'options sur actions sont comptabilisés en déduction des capitaux propres, nets d'impôts.

Les actions propres détenues par la Société dans le cadre d'un contrat de liquidité, sont enregistrées à leur coût d'acquisition en moins des capitaux propres. Le résultat de cession de ces actions propres est enregistré également directement dans les capitaux propres

2.15. Paiements fondés sur les actions

Conformément à la norme IFRS 2, les avantages octroyés à certains salariés sous la forme de paiements en actions sont évalués à la juste valeur des instruments accordés.

Cette rémunération peut prendre la forme soit d'instruments réglés en actions, soit d'instruments réglés en trésorerie.

La Société a mis en place plusieurs plans de rémunération dénoués en actions.

Des options d'achat et de souscription d'actions sont ainsi octroyées aux dirigeants, à certains salariés de la Société, et également à d'autres personnes physiques.

La Société utilise pour valoriser la juste valeur de ces options, le modèle Black & Sholes. Ce dernier permet de tenir compte des caractéristiques du plan (prix d'exercice, période d'exercice), des données du marché lors de l'attribution (taux sans risque, volatilité, dividendes attendus) et d'une hypothèse comportementale des bénéficiaires. Les évolutions de valeur postérieures à la date d'octroi sont sans incidence sur cette évaluation initiale.

La valeur des options est notamment fonction de leur durée de vie attendue. Cette valeur est enregistrée en charges de personnel ou charges externes selon les modalités suivantes : la juste valeur des options attribuées est déterminée à la date d'attribution et comptabilisée par le résultat sur la période d'acquisition des droits (période entre la date d'octroi et la date de maturité de plan).

S'agissant des actions gratuites, la juste valeur est également déterminée en fonction des caractéristiques du plan, des données de marché lors de l'attribution et d'une hypothèse de présence à l'issue de la période d'acquisition des droits. Si le plan ne spécifie pas de conditions d'acquisition, la charge est comptabilisée entièrement dès que le plan est accordé, sinon la charge est constatée sur la période d'acquisition en fonction de la réalisation des conditions.

2.16. Provisions

Les provisions sont comptabilisées lorsque la Société a une obligation actuelle (juridique ou implicite) résultant d'un événement passé, qu'il est probable qu'une sortie de ressources représentative d'avantages économiques sera nécessaire pour éteindre l'obligation et que le montant de l'obligation peut être estimé de manière fiable. Lorsque la Société attend le remboursement partiel ou total de la provision, par exemple du fait d'un contrat d'assurance, le remboursement est comptabilisé comme un actif distinct mais uniquement si le remboursement est quasi-certain. La charge liée à la provision est présentée dans le compte de résultat, nette de tout remboursement. Si l'effet de la valeur temps de l'argent est significatif, les provisions sont actualisées sur la base d'un taux avant impôt qui reflète, le cas échéant, les risques spécifiques au passif. Lorsque la provision est actualisée, l'augmentation de la provision liée à l'écoulement du temps est comptabilisée comme un coût d'emprunt.

Les provisions correspondent à des risques et charges identifiés de manière spécifique. Elles font l'objet d'un classement en passif non courant ou courant en fonction de leur nature, de leur objet et de leur échéance.

2.17. Engagements sociaux

Conformément à la norme IAS 19, les régimes de retraite, les indemnités assimilées et autres avantages sociaux qui sont analysés comme des régimes à prestations définies (régime dans lequel la Société s'engage à garantir un montant ou un niveau de prestation défini) sont comptabilisés au bilan sur la base d'une évaluation actuarielle des engagements à la date de clôture, diminuée de la juste valeur des actifs du régime y afférent qui leur sont dédiés. Ces calculs intègrent principalement :

- une hypothèse de date de versement de la prestation ;
- un taux d'actualisation financière ;
- n taux d'inflation ;
- des hypothèses hypothèses d'augmentation de salaire, de taux de rotation du personnel et de mortalité.

Les principales hypothèses actuarielles retenues au 31 décembre 2013 sont décrites en note 3.11.

Les écarts actuariels positifs ou négatifs comprennent les effets sur l'engagement du changement des hypothèses de calcul ainsi que les ajustements de l'obligation liés à l'expérience. Ces écarts sont ainsi comptabilisés en autres éléments du résultat global pour les avantages postérieurs à l'emploi.

La provision figurant au bilan sur une ligne spécifique, correspond à l'engagement total à la date de clôture, ajusté, le cas échéant, du coût des services passés. Le coût des services passés liés à un changement de plan sont comptabilisés en compte de résultat immédiatement pour la part des droits déjà acquis et de manière étalée sur la période moyenne restant à courir jusqu'à ce que les droits correspondants soient acquis au personnel.

La charge de l'exercice est composée du coût des services rendus qui constitue une charge d'exploitation et de la charge de désactualisation qui constitue une charge financière.

2.18. Passifs financiers

Les passifs financiers sont classés en deux catégories et comprennent :

- les passifs financiers comptabilisés au coût amorti et,
- des passifs financiers comptabilisés à la juste valeur par le compte de résultat.

Passifs financiers comptabilisés au coût amorti :

Les emprunts et autres passifs financiers, telles que les avances conditionnées, sont généralement comptabilisés au coût amorti calculé à l'aide du taux d'intérêt effectif.

Les emprunts et les avances conditionnées sont initialement enregistrés à la juste valeur du montant reçu, moins les coûts de transaction directement attribuables. Postérieurement à la comptabilisation

initiale, les emprunts portant intérêts sont évalués au coût amorti, en utilisant la méthode du taux d'intérêt effectif.

La fraction à moins d'un an des dettes financières est présentée en passif courant.

Passifs financiers à la juste valeur par le compte de résultat :

Ils représentent les passifs détenus à des fins de transaction, c'est-à-dire les passifs qui répondent à une intention de réalisation à court terme. Ils sont évalués à la juste valeur et les variations de juste valeur sont comptabilisées par le compte de résultat.

2.19. Créances et dettes libellées en devises

Les dettes et les créances libellées en devises sont comptabilisées au cours de la devise lors de la transaction initiale. A la clôture de l'exercice, les rubriques correspondantes à l'actif et au passif sont évaluées au cours de clôture ou au cours de couverture le cas échéant.

2.20. Impôts exigibles et différés

Les actifs et les passifs d'impôt exigibles de l'exercice et des exercices précédents sont évalués au montant que l'on s'attend à recouvrer ou à payer auprès des administrations fiscales. Les taux d'impôt et les réglementations fiscales utilisés pour déterminer ces montants sont ceux qui ont été adoptés ou quasi adoptés à la date de clôture.

Les impôts différés sont comptabilisés, en utilisant la méthode bilancielle et du report variable, pour toutes les différences temporelles existant à la date de clôture entre la base fiscale des actifs et passifs et leur valeur comptable au bilan, ainsi que sur les déficits reportables.

Un actif d'impôt différé, généré par des pertes fiscales, est comptabilisé dès lors qu'il existe des éléments probants et convaincants qu'un bénéfice imposable suffisant sera disponible.

2.21. Chiffre d'affaires

Les produits des activités ordinaires correspondent à la juste valeur de la contrepartie reçue ou à recevoir au titre des biens et des services vendus dans le cadre habituel des activités de la Société. Les produits des activités ordinaires figurent nets de la taxe sur la valeur ajoutée, des retours de marchandises, des rabais et des remises.

Dans le cadre de ses activités ordinaires, la Société peut conclure des contrats commerciaux avec des groupes pharmaceutiques. La rémunération de ces contrats serait en général basée sur :

- Le paiement d'une prime à la signature (« access fees » ou « up-front payment »)
- La rémunération de développements spécifiques basée sur l'atteinte de jalons techniques (milestones payments)
- La rémunération des efforts de recherche et développement (collaborative agreements)
- Les ventes futures de produits (royalties).

La Société comptabilise des produits lorsque le montant des produits peut être évalué de façon fiable, qu'il est probable que des avantages économiques futurs bénéficieront à l'entreprise et que des critères spécifiques sont remplis pour chacune des activités de la Société.

S'agissant des licences, un paiement initial (« up-front fee ») peut être prévu au contrat. Si la Société a rempli l'intégralité de ses obligations à la clôture, que le montant est encaissé de manière définitive et que la Société n'est pas engagée à remplir des prestations complémentaires sur la durée du contrat, alors ce paiement initial est reconnu immédiatement en résultat de l'exercice. ADOCIA considère les éléments de circonstances et de faits pour déterminer si de tels paiements reçus sont ainsi à étaler avec la rémunération globale du contrat ou peuvent être constatés immédiatement.

A ce jour, le chiffre d'affaires de la Société correspond principalement aux revenus générés au titre de prestations de recherche et développement dont l'évaluation est basée soit sur l'atteinte de jalons techniques, soit sur la méthode des coûts encourus. Le cas échéant, une dépréciation peut être comptabilisée lorsque la recouvrabilité des montants facturés s'avère incertaine.

2.22. Autres revenus

Subventions :

Depuis sa création, la Société reçoit, en raison de son caractère innovant, un certain nombre d'aides ou subventions de l'Etat ou des collectivités publiques destinées à financer son fonctionnement ou des recrutements spécifiques.

Ces subventions sont comptabilisées en produits sur l'exercice qui a enregistré les charges ou dépenses correspondantes.

Crédit d'impôt recherche :

Des crédits d'impôt recherche sont octroyés aux entreprises par l'Etat français afin de les inciter à réaliser des recherches d'ordre technique et scientifique. Les entreprises qui justifient des dépenses remplissant les critères requis (dépenses de recherche localisées en France ou, depuis le 1er janvier 2005, au sein de la Communauté Européenne ou dans un autre Etat faisant parti de l'accord sur l'Espace Economique Européen et ayant conclu avec la France une convention fiscale contenant une clause d'assistance administrative) bénéficient d'un crédit d'impôt qui peut être utilisé pour le paiement de l'impôt sur les sociétés dû au titre de l'exercice de réalisation des dépenses et des trois exercices suivants ou, le cas échéant, être remboursé pour sa part excédentaire.

Jeune entreprise innovante :

La société n'est plus éligible à la qualification de Jeune Entreprise Innovante réalisant des projets de recherche et développement (JEI) depuis début 2013.

2.23. Information sectorielle

La Société n'a pas à ce jour identifié de segments opérationnels distincts. La Société opère majoritairement en médecine régénératrice pour le traitement des maladies chroniques. L'intégralité des actifs et du résultat opérationnel présentée est localisée en France.

2.24. Présentation du compte de résultat

La Société présente son compte de résultat par nature.

La destination des charges est donnée dans la note 3.14.

Dépenses de recherche et développement :

Coûts internes et externes des travaux de recherche et développement de nouveaux produits.

Frais généraux :

Ensemble des coûts des fonctions supports et de la direction générale.

Autres produits et charges opérationnels :

Cette rubrique est alimentée dans le cas où un événement important intervenu pendant la période comptable est de nature à fausser la lecture de la performance de l'entreprise.

Les autres produits et charges opérationnels incluent les produits et charges en nombre très limités, non usuels par leur fréquence, leur nature ou leur montant.

Résultat opérationnel :

Le résultat opérationnel inclut l'ensemble des produits et coûts directement liés aux activités de la Société, que ces produits et charges soient récurrents ou qu'ils résultent de décisions ou d'opérations ponctuelles.

Résultat financier :

Le résultat financier inclut l'ensemble :

- Des charges liées au financement de la société : intérêts payés et désactualisation des avances remboursables
- Des produits liés aux intérêts perçus.

Les éventuels gains ou perte de change sont également comptabilisés dans le résultat financier.

2.25. Résultat par action

Le résultat de base par action est calculé en divisant le résultat attribuable aux porteurs d'actions de la société par le nombre moyen pondéré d'actions ordinaires en circulation au cours de la période.

Le résultat dilué par action est déterminé en ajustant le résultat attribuable aux porteurs d'actions ordinaires et le nombre moyen pondéré d'actions ordinaires en circulation des effets de toutes les actions ordinaires potentielles dilutives.

2.26. Juste valeur des instruments financiers

Les évaluations à la juste valeur sont détaillées par niveau selon la hiérarchie de juste valeur suivante :

- l'instrument est coté sur un marché actif (niveau 1) ;
- l'évaluation fait appel à des techniques de valorisation s'appuyant sur des données observables, directement (prix) ou indirectement (dérivés du prix) (niveau 2) ;
- au moins une composante significative de la juste valeur s'appuie sur des données non observables (niveau 3).

La juste valeur des instruments financiers négociés sur des marchés actifs est basée sur les cotations au jour de clôture du bilan. Un marché est considéré comme actif si les cotations sont aisément et régulièrement disponibles d'une bourse, de négociants, de courtiers, d'un évaluateur ou d'une agence de réglementation et que ces cotations sont basées sur des transactions régulières. Ces instruments sont classés en niveau 1.

La juste valeur des instruments financiers qui ne sont pas cotés sur un marché actif (par exemple, les dérivés de gré à gré) est déterminée à l'aide de techniques d'évaluation. Ces différentes méthodes maximisent l'utilisation de données de marché observables, si disponibles, et se fondent peu sur les estimations propres de la Société. Si tous les éléments requis au calcul de la juste valeur de l'instrument sont observables, cet instrument est classé en niveau 2.

Si un ou plusieurs des principaux éléments de calcul ne sont pas basés sur des données de marché observables, l'instrument est classé en niveau 3.

3. Compléments d'information relatifs à certaines rubriques du bilan et du compte de résultat

3.1. Immobilisations incorporelles

IMMOBILISATIONS INCORPORELLES (en milliers d'euros)	VALEURS BRUTES	AMORTISSEMENTS ET DEPRECIATIONS	VALEURS NETTES
Valeur au 31 décembre 2012	63	50	13
Acquisitions/(Dotations)	11	20	(9)
(Cessions)/reprises	(1)	(0)	(1)
Valeur au 31 décembre 2013	73	70	3

Les immobilisations incorporelles se composent de logiciels.

En raison des risques et incertitudes liées aux autorisations réglementaires et au processus de recherche et de développement, les six critères d'immobilisation ne sont pas réputés remplis pour aucun des projets de développement en cours. Par conséquent, la totalité des coûts encourus par la Société est comptabilisée en charges. Il en est de même pour les coûts relatifs aux brevets.

Les montants comptabilisés en charge sont donnés en note 3.14.

3.2. Immobilisations corporelles

VALEURS BRUTES (en milliers d'euros)	Matériel de laboratoire	Agencements et installations	Mobilier, matériel de bureau	Total
Total valeur au 31 décembre 2012	1 439	530	533	2 502
Acquisitions	268	140	26	434
Cessions	(85)			(85)
Total valeur au 31 décembre 2013	1 623	670	558	2 852

AMORTISSEMENTS ET DEPRECIATIONS (en milliers d'euros)	Matériel de laboratoire	Agencements et installations	Mobilier, matériel de bureau	Total
Total valeur au 31 décembre 2012	885	323	356	1 564
Dotations	209	45	87	341
Reprises / Sorties				0
Total valeur au 31 décembre 2013	1 094	368	443	1 905

VALEURS NETTES (en milliers d'euros)	Matériel de laboratoire	Agencements et installations	Mobilier, matériel de bureau	Total
Total valeur au 31 décembre 2012	554	207	177	938
Total valeur au 31 décembre 2013	529	302	116	947

La Société possède plusieurs biens financés par crédit-bail. Elle est détentrice de deux contrats. Le premier porte sur un bien dont la valeur d'acquisition est de 68 milliers d'euros financé sur 3 ans et le deuxième porte sur des équipements dont la valeur totale d'acquisition est de 85 milliers d'euros financés sur 4 ans. Le premier contrat se terminera en janvier 2014.

3.3. Actifs financiers non-courants

Les actifs financiers non courants de la Société s'analysent comme suit :

ACTIFS FINANCIERS NON COURANTS (en milliers d'euros)	VALEURS BRUTES	AMORTISSEMENTS ET DEPRECIATIONS	VALEURS NETTES
Valeur au 31 décembre 2012	330		330
Acquisitions/(Dotations)			
(Cessions)/reprises	(86)		(86)
Valeur au 31 décembre 2013	244		244

Les actifs financiers non courants sont constitués principalement de dépôts de garantie versés dans le cadre de contrats de garantie de location simple ainsi que de la réserve de trésorerie liée au contrat de liquidité (se référer au paragraphe « Gestion du capital » présent dans la note 3.10).

3.4. Compléments d'information relatifs aux impôts différés

La Société n'est pas en mesure de déterminer de façon suffisamment fiable à quel horizon il pourra résorber son déficit cumulé. Dès lors, la Société n'a pas reconnu d'actif d'impôt différé relatif à ces déficits.

Le montant des impôts différés actifs non comptabilisés au titre des déficits reportables antérieurs s'élève à 11,7 millions d'euros au 31/12/2012 et 7,7 millions d'euros au 31/12/2013.

3.5. Stocks

La valeur nette des stocks est de 103 milliers d'euros au 31/12/2012 et 124 milliers d'euros au 31/12/2013.

Les stocks ne font l'objet d'aucune dépréciation.

3.6. Créances clients

CREANCS CLIENTS	31/12/2013	31/12/2012
(en milliers d'euros)		
Valeur brute	2	316
Dépréciation		0
Valeur nette totale	2	316

L'intégralité des créances clients est non échue.

3.7. Autres actifs courants

AUTRES ACTIFS COURANTS	31/12/2013	31/12/2012
(en milliers d'euros)		
Crédit d'impôt recherche	3 214	3 061
Créances de TVA	244	822
Fournisseurs débiteurs	269	219
Charges constatées d'avance	250	348
Divers	17	15
Total Autres Actifs Courants	3 993	4 465

L'intégralité des autres actifs courants a une échéance inférieure à un an.

La Société bénéficie du crédit d'impôt recherche depuis sa création. Elle demande et obtient le remboursement du crédit d'impôt recherche déclaré l'année suivant la clôture de l'exercice concerné.

Les charges constatées d'avance se rapportent à des dépenses courantes.

Le poste divers comprend, autres les créances sociales et autres créateurs divers, les subventions à recevoir.

3.8. Classement et juste valeur des actifs financiers

ACTIFS FINANCIERS (en milliers d'euros)	Valeur au bilan selon IAS 39					2013 Juste Valeur
	2013 Valeur au bilan	Actifs évalués en juste valeur par résultat	Actifs détenus jusqu'à l'échéance	Prêts et créances	Actifs disponibles à la vente	
Actifs financiers non courants						
Créances clients	2			2		2
Autres actifs financiers courants	3 993			3 993		3 993
Trésorerie disponible	3 650	3 650				3 650
Equivalents de trésorerie (OPCVM)	15 765	15 765				15 765
Total actifs	23 410	19 415	0	3 996	0	23 410

ACTIFS FINANCIERS (en milliers d'euros)	Valeur au bilan selon IAS 39					2012 Juste Valeur
	2012 Valeur au bilan	Actifs évalués en juste valeur par résultat	Actifs détenus jusqu'à l'échéance	Prêts et créances	Actifs disponibles à la vente	
Actifs financiers non courants						
Créances clients	316			316		316
Autres actifs financiers courants	4 465			4 465		4 465
Trésorerie disponible	2 881	2 881				2 881
Equivalents de trésorerie (OPCVM)	27 581	27 581				27 581
Total actifs	35 243	30 462	0	4 781	0	35 243

Les seuls actifs financiers à la juste valeur sont la trésorerie et les équivalents de trésorerie, composés de SICAV monétaires en euro, comptes à terme cotés sur un marché actif et compte rémunéré : ils constituent ainsi des actifs financiers à la juste valeur de niveau 1.

3.9. Capitaux propres

Afin de faciliter la lecture entre les deux périodes, le nombre d'actions de l'exercice 2011 a été retraité pour tenir compte de la décision prise par l'assemblée générale du 24 octobre 2011 de diviser par 10 la valeur nominale des actions composant le capital social et d'attribuer 10 actions d'une valeur nominale de 0,10 euros chacune pour une action d'une valeur nominale de 1 euro anciennement détenue.

Capital social

La Société a été créée le 22 décembre 2005. Le capital de l'intégralité des actions émises a été libéré.

La société détient des actions propres dans le cadre de son contrat de liquidité.

Suite à l'introduction en bourse, les actions de préférence ont été converties en actions ordinaires et les BSA Ratchet sont devenus caduques.

	Nombre d'actions (*)	dont actions ordinaires	dont actions de préférence - catégorie A	dont actions de préférence - catégorie B	Nominal (Euros)
Au 1er janvier 2007	140 000			140 000	1 400 000
19/10/2007 - Augmentation de capital	93 339		93 339		933 390
20/12/2007 - Augmentation de capital	46 668		46 668		466 680
22/10/2009 - Réduction de valeur nominal					-2 520 063
22/10/2009 - Augmentation de capital	119 007		119 007		119 007
20/01/2010 - Attribution d'actions gratuites	1 050	1 050			1 050
06/04/2010 - Augmentation de capital	5 424		5 424		5 424
06/06/2010 - Attribution d'actions gratuites	140	140			140
18/06/2010 - Augmentation de capital	1 283		1 283		1 283
10/12/2010 - Augmentation de capital	37 630		37 630		37 630
04/03/2011 - Attribution d'actions gratuites	1 050	1 050			1 050
17/06/2011 - Attribution d'actions gratuites	140	140			140
24/10/2011 - Réduction de valeur nominale	4 011 579	21 420	2 730 159	1 260 000	0
15/12/2011 - Attribution d'actions gratuites	1 400	1 400			140
14/02/2012 - Emission d'actions IPO	1 592 798	1 592 798			159 280
14/02/2012 - Conversion des actions de préférence en actions ordinaires		4 433 510	-3 033 510	-1 400 000	0
07/03/2012 - Attribution d'actions gratuites	10 500	10 500			1 050
17/03/2012 - Emission d'actions IPO	130 268	130 268			13 027
15/06/2012 - Attribution d'actions gratuites	2 800	2 800			280
19/12/2012 - Attribution d'actions gratuites	2 800	2 800			280
26/03/2013 - Attribution d'actions gratuites	8 400	8 400			840
18/06/2013 - Attribution d'actions gratuites	2 800	2 800			280
13/12/2013 - Attribution d'actions gratuites	2 800	2 800			280
Au 31 décembre 2013	6 211 876	6 211 876	0	0	621 188

Bon de souscription d'actions

Des options sur actions ont été attribuées (i) à certains salariés sous formes de Bons de Souscription de parts d'Entreprise (« BSPCE ») et (ii) à deux administrateurs indépendants du Conseil d'administration sous forme de Bons de Souscriptions d'Actions (« BSA »).

Les principales caractéristiques liées aux bons de souscriptions d'actions et les principales hypothèses utilisées pour estimer la juste valeur de l'option sur la base du modèle Black & Sholes sont les suivantes :

situation au 31/12/2013	BSPCE ₁₂₋₂₀₁₃ Plan N°1	BSPCE ₁₂₋₂₀₁₃ Plan N°2	BSA ₁₂₋₂₀₁₃
Bénéficiaires	salariés	salariés	administrateurs indépendants
Nombres de Bons émis	28 000	22 400	20 000
Nombre de Bons attribués	28 000	22 400	20 000
Nombres de Bons souscrits	28 000	22 400	20 000
Date de l'assemblée Générale	18/06/2013		
Date du conseil d'administration	13/12/2013		
Prix d'émission	gratuit		0,588 €
Prix d'exercice	5,76 €		5,88 €
Date limite d'exercice des bons	13/12/2023		
Point de départ d'exercice des options	1/4 : 1er janv 2014 1/4 : 1er janv 2015 1/4 : 1er janv 2016 1/4 : 1er janv 2017	1/4 : 1er janv 2015 1/4 : 1er janv 2016 1/4 : 1er janv 2017 1/4 : 1er janv 2018	13 333 au 1er janv 2014 3 333 au 1er janv 2015 3 333 au 1er janv 2016
Parité	1 Bon pour une action		
Rendement en dividende	néant		
Volatilité	67%		
Taux de rendement sans risque	2% (iBoxx Sovereign AA 7-10)		

	Nombre d'actions
Options attribuées en 2013	70 400
Options exercées en 2013	-
Options annulées ou venues à expiration	-
Options en circulation au 31/12/2013	70 400
<i>Options exerçables à la clôture</i>	-

Le coût des services rendus est comptabilisé en charge de personnel et charge externe sur la période d'acquisition des droits. La charge s'est élevée à 81 milliers d'euros au 31 décembre 2013.

Actions gratuites

Des actions gratuites ont été attribuées à certains salariés de la Société depuis 2008. Les mouvements sur les actions gratuites s'analysent comme suit :

Date d'AG / Type	Nb de droits attribués	Nb d'actions émises	Nb de droits annulés	Nombre maximum d'actions à émettre
20/01/2008 - Actions gratuites	42 000	(39 900)	(2 100)	
06/06/2008 - Actions gratuites	11 200	(5 600)	(5 600)	
15/12/2009 - Actions gratuites	5 600	(4 200)		1 400
05/03/2010 - Actions gratuites	5 600	(2 800)		2 800
07/12/2010 - Actions gratuites	5 600	(2 800)		2 800
Au 31 décembre 2013	70 000	(55 300)	(7 700)	7 000

ACTIONS GRATUITES - Date de décision de l'AGE Date d'attribution par le conseil d'administration	20/12/2007 23/01/2008				20/12/2007 06/06/2008				20/12/2007 15/12/2009			
Nombre d'années de vesting	2	3	4	5	2	3	4	5	2	3	4	5
Condition de performance	Non	Non	Non	Non	Non	Non	Non	Non	Non	Non	Non	Non
Nombre total d'actions gratuites attribuées	10 500	10 500	10 500	10 500	1 400	1 400	1 400	1 400	1 400	1 400	1 400	1 400
Valeur de l'action à la date d'octroi (Euros)	8,57	8,57	8,57	8,57	8,57	8,57	8,57	8,57	8,57	8,57	8,57	8,57
Juste valeur d'une action gratuite (Euros)	8,57	8,57	8,57	8,57	8,57	8,57	8,57	8,57	8,57	8,57	8,57	8,57
Valorisation initiale (milliers d'Euros)	90	90	90	90	12	12	12	12	12	12	12	12
Nombre d'actions gratuites à émettre au 31/12/2012	-	-	-	10 500	-	-	-	1 400	-	-	1 400	1 400
Nombre d'actions gratuites attribuées												
Nombre d'actions gratuites annulées				(2 100)								
Nombre d'actions gratuites attribuées définitivement				(8 400)				(1 400)			(1 400)	
Nombre d'actions gratuites à émettre au 31/12/2013	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	1 400
Charges comptables 2012 (milliers d'Euros)		19				4				9		
Charges comptables 2013 (milliers d'Euros)		-17				1				5		

ACTIONS GRATUITES - Date de décision de l'AGE Date d'attribution par le conseil d'administration	20/12/2007 05/03/2010				20/12/2007 07/12/2010				Total
Nombre d'années de vesting	2	3	4	5	2	3	4	5	
Condition de performance	Non	Non	Non	Non	Non	Non	Non	Non	
Nombre total d'actions gratuites attribuées	1 400	1 400	1 400	1 400	1 400	1 400	1 400	1 400	64 400
Valeur de l'action à la date d'octroi (Euros)	8,57	8,57	8,57	8,57	8,57	8,57	8,57	8,57	
Juste valeur d'une action gratuite (Euros)	8,57	8,57	8,57	8,57	8,57	8,57	8,57	8,57	
Valorisation initiale (milliers d'Euros)	12	12	12	12	12	12	12	12	552
Nombre d'actions gratuites à émettre au 31/12/2012	-	1 400	1 400	1 400	-	1 400	1 400	1 400	23 100
Nombre d'actions gratuites attribuées									0
Nombre d'actions gratuites annulées									(2 100)
Nombre d'actions gratuites attribuées définitivement		(1 400)				(1 400)			(14 000)
Nombre d'actions gratuites à émettre au 31/12/2013	-	-	1 400	1 400	-	-	1 400	1 400	7 000
Charges comptables 2012 (milliers d'Euros)		10				15			58
Charges comptables 2013 (milliers d'Euros)		6				9			5

Le coût des services rendus est comptabilisé en charge de personnel sur la période d'acquisition des droits. La charge s'est élevée à 59 milliers d'euros au 31 décembre 2012 et 4,5 milliers d'euros au 31 décembre 2013.

Dividendes

La Société n'a distribué aucun dividende au titre des trois derniers exercices clos.

Gestion du capital

La politique du Groupe consiste à maintenir une base de capital solide, afin de préserver la confiance des investisseurs, des créanciers et de soutenir le développement futur de l'activité.

A ce titre un contrat de liquidité a été signé en mars 2012 avec la Banque BIL (dénommée aujourd'hui DSF Market). Ce contrat avait été suspendu le 23 avril 2013 pour reprendre le 25 juin 2013 avec une diminution des moyens affectés de 0,4 millions d'euros. Au 31 décembre 2013, au titre de ce contrat, 40 326 actions propres ont été comptabilisées en déduction des capitaux propres et 215 milliers d'euros d'espèces figuraient en actifs financiers long terme.

3.10. Dettes financières long terme

Au 31 décembre 2012 et 2013, les dettes financières long terme comprennent pour majeure partie des avances remboursables. Le détail de ces avances et modalités de remboursements sont consultables dans la note 3.1 aux annexes des comptes sociaux établis en normes françaises pour les exercices clos les 31 décembre 2012 et 2013 présentes au paragraphe 20.3 du présent document de référence.

A fin 2013, la classification en courant et non courant se fait de la manière suivante :

DETTE FINANCIERE (en milliers d'euros)	Courant	Non courant	Total	Dont concours bancaires
Avances remboursables	420	1 814	2 234	
Autres dettes financières	83		83	0
Total dettes financières	503	1 814	2 318	0

Ci-après, le détail des octrois et remboursement de l'exercice 2013 :

AVANCES REMBOURSABLES	En milliers d'euros	Coût historique	
Valeur au 31 décembre 2012	2 441	2 750	(A)
<i>Part à Long terme</i>	2 046		
<i>Part à court terme</i>	396		
Octroi de l'exercice	91	91	
Remboursement de l'exercice	(400)	(400)	
Actualisation sur octroi de l'exercice	(5)		
Charges financières	106		
Valeur au 31 décembre 2013	2 234	2 441	(B)
<i>Part à Long terme</i>	1 814		
<i>Part à court terme</i>	420		

La juste valeur de la nouvelle avance reçue en 2013 a été déterminée sur la base d'un taux d'intérêt de 3%.

(A) en milliers d'euros	31/12/2012	Inférieur à 1 an	De 1 à 5 ans	A plus de 5 ans
Avance Ostéoporose	1 950	400	1 550	
Avance Insuline (2012)	800	0	130	670
(B) en milliers d'euros	31/12/2013	Inférieur à 1 an	De 1 à 5 ans	A plus de 5 ans
Avance Ostéoporose	1 550	450	1 100	
Avance Insuline (2012)	800	0	280	520
Avance Coface (2013)	91		91	

3.11. Provisions

PROVISIONS (en milliers d'euros)	Avantages au personnel	Autres provisions LT	Provisions pour risques et charges - part à moins d'un an	Total
Valeur au 31 décembre 2011	117	16		133
Dotations	81			81
Reprise avec utilisation		(16)		(16)
Reprises sans utilisation				
Valeur au 31 décembre 2012	198			198
Dotations	54			54
Reprise avec utilisation				
Reprises sans utilisation				
Valeur au 31 décembre 2013	252			252

Les reprises de l'exercice 2012 portent pour l'essentiel sur des ré estimations des engagements potentiels de la Société à l'égard des tiers avec lesquelles il est en litige.

Indemnités de départ à la retraite :

La provision pour indemnités de départ à la retraite a été estimée sur la base des dispositions prévues par la convention collective applicable, à savoir la convention collective 176.

Les principales hypothèses actuarielles utilisées pour l'évaluation des prestations de retraite sont les suivantes :

IDR (en milliers d'euros)	31/12/2013	31/12/2012
Hypothèses économiques		
Taux d'actualisation	3,0%	3,0%
Taux d'augmentation annuelle des salaires	entre 3,1 et 3,5%	entre 3,5 et 4%
Hypothèses démographiques		
Âge de départ à la retraite	67 ans	67 ans
Type de départ à la retraite	Initiative du salarié	Initiative du salarié
Table de mortalité	INSEE 07-09	INSEE 07-09
Taux de charges sociales et fiscales	45%	45%
Mobilité annuelle	Moyen ou Fort selon catégories	Moyen ou Fort selon catégories
Provision		
Valeur actuelle des engagements	252	198
Versements à un fonds		
Provision comptabilisée au bilan	252	198
Coût des services passés de la période	42	81
Charge financière	7	
Ecarts actuariels	5	
Charge annuelle	49	81

3.12. Fournisseurs et autres passifs courants

Les passifs courants de la Société s'analysent comme suit :

(en milliers d'euros)	31/12/2013	31/12/2012
Comptes auxiliaires	1 105	2 076
Effets à payer		
Factures non parvenues	678	1 748
Fournisseurs	1 784	3 825
Clients créditeurs		
Dettes fiscales et sociales	1 245	1 463
Autres dettes	0	12
Produits constatés d'avance	0	5 636
Autres Passifs courants	1 245	7 111
TOTAL PASSIFS COURANTS EXPLOITATION	3 029	10 936

Les produits constatés d'avance enregistrés au 31 décembre 2012 (5,6 Millions d'euros) concernaient principalement le retraitement de *l'up-front payment* de 7,6 millions d'euros reçus du partenaire suite à la signature du contrat de licence et initialement étalé sur la durée de celui-ci. (cf. notes 1.2 et 3.15). La fin du contrat avec Eli Lilly annoncée le 25 juillet 2013, a conduit Adocia à reconnaître en chiffre d'affaires la totalité du solde restant à amortir ; soit 4,7 millions d'euros au cours du 3^{ème} trimestre 2013.

L'intégralité des dettes fournisseurs et des autres passifs courants a une échéance à moins d'un an.

Les dettes fiscales et sociales se décomposent de la façon suivante :

DETTES FISCALES ET SOCIALES (en milliers d'euros)	31/12/2013	31/12/2012
Rémunérations dues	493	684
Dettes auprès des organismes sociaux	670	709
Taxe sur la valeur ajoutée		2
Autres dettes fiscales et sociales	83	68
Dettes fiscales et sociales	1 245	1 463

3.13. Passifs financiers

(en milliers d'euros)	Valeur au bilan	31/12/2013	
		Juste valeur	Ventilation par catégorie Juste valeur par résultat Dettes au coût amorti
Avances remboursables	1 814	1 814	1 814
Dettes financières			
Total passifs financiers non courants	1 814	1 814	1 814
Avances remboursables court terme	420	420	420
Dettes financières court terme	83	83	83
Dettes fournisseurs et comptes rattachés	1 784	1 784	1 784
Autres dettes	1 245	1 245	1 245
Produits constatés d'avance	0	0	0
Total passifs financiers courants	3 532	3 532	3 532
TOTAL PASSIFS FINANCIERS	5 346	5 346	5 346

(en milliers d'euros)	Valeur au bilan	31/12/2012	
		Juste valeur	Ventilation par catégorie Juste valeur par résultat Dettes au coût amorti
Avances remboursables	2 046	2 046	2 046
Dettes financières			
Total passifs financiers non courants	2 046	2 046	2 046
Avances remboursables court terme	396	396	396
Dettes financières court terme	23	23	23
Dettes fournisseurs et comptes rattachés	3 824	3 824	3 824
Autres dettes	1 475	1 475	1 475
Produits constatés d'avance	5 636	5 636	5 636
Total passifs financiers courants	11 354	11 354	11 354
TOTAL PASSIFS FINANCIERS	13 400	13 400	13 400

3.14. Résultat opérationnel

COMPTE DE RESULTAT (en milliers d'euros)	Notes	31/12/2013	31/12/2012
Contrats de recherches et revenus de	3.15	5 588	3 995
Subventions, financements publics et crédit	3.16	3 233	3 241
Produits		8 822	7 236
Achats consommés		(612)	(834)
Charges de personnel	3.18	(5 444)	(4 934)
Charges externes	3.17	(6 615)	(7 050)
Impôts et taxes		(93)	(69)
Dotation aux amortissements & provisions	3.19	(360)	(419)
Autres produits et charges opérationnels			
Charges opérationnelles		(13 124)	(13 306)
RESULTAT OPERATIONNEL COURANT		(4 302)	(6 070)
Charges et produits opérationnels non courants			
RESULTAT OPERATIONNEL		(4 302)	(6 070)

Répartition des charges par destination :

CHARGES PAR DESTINATION (en milliers d'euros)	31/12/2013	31/12/2012
Frais de recherche et développement	(11 475)	(11 784)
Coûts administratifs	(1 649)	(1 522)
Charges opérationnelles	(13 124)	(13 306)

Les frais de recherches et développements se décomposent comme suit :

FRAIS DE RECHERCHE ET DEVELOPPEMENT	31/12/2013	31/12/2012
(en milliers d'euros)		
Achats consommés	(611)	(826)
Charges de personnel	(4 411)	(4 080)
Charges externes	(6 087)	(6 474)
Impôts et taxes	(75)	(57)
Dotation aux amortissements & provisions	(291)	(347)
Total frais de recherche et développement	(11 475)	(11 784)

3.15. Chiffre d'affaires

CHIFFRE D'AFFAIRES	31/12/2013	31/12/2012
(en milliers d'euros)		
Contrats de recherche	(47)	1 892
Revenus de licences	5 636	2 104
Autres		
Total	5 588	3 995

Le chiffre d'affaires est composé :

- Au titre des Contrats de recherche : des revenus générés au titre de prestations de recherche effectués pour des partenaires,
- Au titre des licences : des revenus générés au titre des contrats de licence, et notamment le contrat signé en 2012 avec la société Eli Lilly qui avait donné lieu à l'encaissement d'un paiement à la signature (*up-front payment*). Ce montant était initialement amorti sur la période de développement prévue. Suite à l'arrêt de ce partenariat en juillet 2013, le solde restant à amortir a été reconnu sur le troisième trimestre 2013.

3.16. Autres revenus

AUTRES REVENUS	31/12/2013	31/12/2012
(en milliers d'euros)		
Financements de projets	5	167
Crédit impôt recherche	3 215	3 061
Autres	14,3	13
Total	3 234	3 241

3.17. Autres achats et charges externes

Ce sont principalement les études in-vivo, les études cliniques, les loyers ainsi que toutes les charges de fonctionnement de la Société.

3.18. Charges de personnel

Les charges de personnel se répartissent de la manière suivante :

CHARGES DE PERSONNEL	31/12/2013	31/12/2012
(en milliers d'euros)		
Salaires et indemnités	3 789	3 554
Charges sociales	1 656	1 380
Total Charges de personnel	5 444	4 934

EFFECTIFS	31/12/2013	31/12/2012
Techniciens	36	37
Cadres	37	34
Effectif total	73	71

Au 31 décembre 2013, la Société comptait 25 chercheurs titulaires d'un doctorat.

Plus de 80% des effectifs sont directement affectés aux opérations de recherche et développement.

Le nombre d'heures de droit individuel à la formation acquis à fin décembre 2013 s'élève à 4 395 heures. Il a été considéré comme non significatif et n'a donc pas fait l'objet d'une provision.

3.19. Amortissements et pertes de valeurs

Les dotations nettes aux amortissements et aux provisions s'analysent de la façon suivante :

AMORTISSEMENT ET PERTE DE VALEUR	31/12/2013	31/12/2012
(en milliers d'euros)		
Dotations immobilisations corporelles	336	332
Dotations immobilisations incorporelles		
Dotations immobilisations crédit-bail	24	23
Amortissement et provisions sur Immobilisations	360	355
Provisions pour risques et charges (dotations)		81
Provisions sur actif circulant (dotations)		
Reprises		-16
Dotations/Reprises aux Amortissements et Provisions	360	419

3.20. Résultat financier

Le coût de l'endettement financier net se décompose comme suit :

RESULTAT FINANCIER	31/12/2013	31/12/2012
(en milliers d'euros)		
Produits de trésorerie et équivalents de	169	142
Intérêts calculés sur avances conditionnées	(107)	(99)
Coût de l'endettement financier net	62	43
Pertes et Gains de change		
Autres produits et charges financières	(53)	33
RESULTAT FINANCIER	9	76

3.21. Impôts sur les sociétés

Compte tenu de son résultat fiscal et de la réglementation limitant l'imputation des déficits fiscaux, la société n'est pas imposable en 2013.

Le passage du résultat avant impôt à la charge réelle d'impôt se décompose ainsi :

(en milliers d'euros)	31/12/2013	31/12/2012
Résultat avant impôt	(4 293)	(5 995)
Impôt théorique au taux de 34,43%	1 478	2 064
Différences permanentes	1 078	1 725
Déficit fiscal non activé corrigé de la fiscalité différée	(2 556)	(3 789)
Charge d'impôt réelle	0	(0)
<i>Taux d'impôt réel</i>	<i>0%</i>	<i>0%</i>

Aucun actif d'impôt n'a été reconnu, la Société n'étant pas en mesure de déterminer de façon suffisamment fiable à quel horizon elle pourra résorber ses déficits.

3.22. Résultat par action

	31/12/2013	31/12/2012
Résultat net consolidé (en milliers d'euros)	(4 293)	(5 995)
Nombre moyens d'actions	6 205 961	5 985 079
Résultat net par action (en euros)	(0,7)	(1,0)

Les instruments de capitaux propres en circulation ne sont pas intégrés dans le calcul du résultat par action car en raison des pertes de la Société sur les exercices, ils sont considérés comme anti-dilutifs.

4. Parties liées et rémunération des mandataires sociaux

Les rémunérations versées aux organes d'administration et de surveillance sont décrites dans le tableau ci-après.

en milliers d'euros	31/12/2013	31/12/2012
Rémunérations brutes fixes (*)	381	351
Rémunérations brutes variables (*)	90	80
Rémunérations brutes exceptionnelles		100
Avantages en nature	8	8
Jetons de présence	38	12
TOTAL	518	551

Des BSA ont été attribués en 2013 à deux membres indépendants (se référer à la note 3.9 des annexes aux comptes sociaux établis en normes IFRS pour les exercices clos au 31 décembre 2012 et 2013, présente au paragraphe 20.1 du présent document de référence.)

5. Objectifs et politiques de gestion des risques financiers

Risque de change

Le risque de change est le risque que la juste valeur ou les flux de trésorerie futurs d'un instrument financier fluctue en raison d'une variation des taux de changes. La stratégie de la Société est de favoriser l'euro comme devise dans le cadre de la signature de ses contrats. Jusqu'en 2012, la Société

était peu exposée à la variation du taux de change euro dollar US. Du fait de la signature fin 2011 de l'accord de licence et de collaboration avec le groupe pharmaceutique américain Eli Lilly, la société peut être amenée à réaliser des opérations de couvertures de change euro-dollar US et à conclure des opérations de vente à terme.

La Société ne peut exclure qu'une augmentation importante de son activité résulte dans une plus grande exposition au risque de change. La Société envisagera alors de recourir à nouveau à une politique adaptée de couverture de ces risques.

Risque de crédit

Les créances liées aux subventions publiques et crédit d'impôt recherche présentent un risque de crédit jugé non significatif au regard de l'historique de la société, cf. note 3.8.

Le risque de crédit lié à la trésorerie, aux équivalents de trésorerie et aux instruments financiers courants n'est pas significatif en regard de la qualité des institutions financières co-contractantes.

Concernant ses clients, la Société n'a pas de concentration importante de risque de crédit. Elle a mis en place des politiques lui permettant de s'assurer que ses clients ont un historique de risque de crédit approprié.

Risque de liquidité

Le financement de la Société est réalisé dans le cadre d'une politique mise en œuvre par la Direction Financière.

La structure du financement de la Société est principalement basée sur des fonds propres, le recours à des financements publics (OSEO) et une introduction en bourse.

Risque de taux

La Société ne présente pas d'endettement auprès d'établissement financier et ne présente donc aucun risque de taux.

Risque sur actions

La Société ne détient pas de participations non consolidées ou de titres de placement négociables sur un marché réglementé.

6. Engagements hors bilan

Des BSA ont été attribués en 2013 à deux membres indépendants (se référer à la note 3.9 des annexes aux comptes sociaux établis en normes IFRS pour les exercices clos au 31 décembre 2012 et 2013, présente au paragraphe 20.1 du présent document de référence.)

20.2 Rapports des commissaires aux comptes sur les comptes sociaux établis en normes IFRS pour l'exercice clos le 31 décembre 2013

Adocia

Exercice clos le 31 décembre 2013

**Rapport d'audit des commissaires aux comptes sur les comptes annuels
établis selon le référentiel IFRS tel qu'adopté dans l'Union Européenne**

ODICEO
115, boulevard Stalingrad
B.P. 52038
69616 Villeurbanne Cedex
S.A. au capital de € 275.000

Commissaire aux Comptes
Membre de la compagnie
régionale de Lyon

ERNST & YOUNG et Autres
Tour Oxygène
10-12 boulevard Marius Vivier Merle
69393 Lyon Cedex 03
S.A.S. à capital variable

Commissaire aux Comptes
Membre de la compagnie
régionale de Versailles

Adocia

Exercice clos le 31 décembre 2013

Rapport d'audit des commissaires aux comptes sur les comptes annuels établis selon le référentiel IFRS tel qu'adopté dans l'Union Européenne

Au Président du Conseil d'Administration,

En notre qualité de commissaires aux comptes de la société Adocia et en réponse à votre demande, nous avons effectué un audit des comptes annuels établis selon le référentiel IFRS tel qu'adopté dans l'Union européenne de celle-ci, relatifs à l'exercice clos le 31 décembre 2013, tels qu'ils sont joints au présent rapport.

Ces comptes annuels établis selon le référentiel IFRS tel qu'adopté dans l'Union européenne ont été arrêtés par le conseil d'administration. Il nous appartient, sur la base de notre audit, d'exprimer une opinion sur ces comptes.

Nous avons effectué notre audit selon les normes d'exercice professionnel applicables en France ; ces normes requièrent la mise en œuvre de diligences permettant d'obtenir l'assurance raisonnable que les comptes annuels établis selon le référentiel IFRS tel qu'adopté dans l'Union européenne ne comportent pas d'anomalies significatives. Un audit consiste à vérifier, par sondages ou au moyen d'autres méthodes de sélection, les éléments justifiant des montants et informations figurant dans les comptes. Il consiste également à apprécier les principes comptables suivis, les estimations significatives retenues, et la présentation d'ensemble des comptes. Nous estimons que les éléments que nous avons collectés sont suffisants et appropriés pour fonder notre opinion.

A notre avis, les comptes annuels établis selon le référentiel IFRS tel qu'adopté dans l'Union européenne présentent sincèrement, dans tous leurs aspects significatifs et au regard du référentiel IFRS tel qu'adopté dans l'Union européenne, le patrimoine et la situation financière de la société, au 31 décembre 2013, ainsi que le résultat de ses opérations pour l'exercice écoulé.

Villeurbanne et Lyon, le 24 mars 2014

Les Commissaires aux Comptes

ODICEO

ERNST & YOUNG et Autres

Sylvain Boccon-Gibod

Sylvain Lauria

20.3 Comptes sociaux établis en normes françaises pour les exercices clos les 31 décembre 2012 et 2013

Bilan (normes françaises)

ACTIF - (en milliers euros)	31/12/2013			31/12/2012
	Montant Brut	Amort. Et Prov	Montant Net	Montant Net
Immobilisations incorporelles				
* Frais d'établissement	11	11	0	0
* Concessions, brevets et droits similaires	73	70	3	13
TOTAL immobilisations incorporelles	84	81	3	13
Immobilisations corporelles				
* Terrains	127		127	
* Installations techniques, matériel et out. Industriel	1 531	1 094	437	555
* Autres immobilisations corporelles	1 034	743	291	360
* Immobilisations en cours	8		8	
* Avances et acomptes			0	
TOTAL immobilisations corporelles	2 699	1 837	862	915
Immobilisations financières :				
* Autres immobilisations financières	628	151	478	940
TOTAL immobilisations financières	628	151	478	940
ACTIF IMMOBILISE	3 412	2 069	1 343	1 868
Stocks et en-cours	124		124	103
Créances				
* Avances, acomptes versés sur commandes	27		27	12
* Créances clients et comptes rattachés	2		2	316
* Autres créances	3 724		3 724	4 109
* Capital souscrit et appelé, non versé			0	
TOTAL Créances	3 753		3 753	4 437
Disponibilités et Divers				
* Valeurs mobilières de placement	15 764		15 764	11 512
* Disponibilités	3 650		3 650	18 928
* Charges constatées d'avance	250		250	348
TOTAL Disponibilités et Divers	19 663		19 663	30 788
ACTIF CIRCULANT	23 541	0	23 541	35 327
Ecarts de conversion actif				5
TOTAL ACTIF	26 953	2 069	24 884	37 201

PASSIF - (en milliers euros)	31/12/2013	31/12/2012
	<i>Montant Net</i>	<i>Montant Net</i>
Situation nette		
Capital Social ou individuel dont versé	621	620
Primes d'émission, de fusion, d'apport	49 791	49 793
Report à nouveau	(21 317)	(13 288)
Résultat de d'exercice	(9 689)	(8 029)
TOTAL Situation Nette	19 406	29 096
CAPITAUX PROPRES	19 406	29 096
Avances conditionnées	2 441	2 750
AUTRES FONDS PROPRES	2 441	2 750
Provisions pour risques	-	5
PROVISIONS POUR RISQUES ET CHARGES	0	5
Dettes diverses		
Dettes fournisseurs et comptes rattachés	1 791	3 828
Dettes fiscales et sociales	1 245	1 463
Dettes sur immobilisations et comptes rattachés		
Autres dettes		12
TOTAL dettes diverses	3 036	5 304
Produits constatés d'avance		
DETTES	3 036	5 304
Ecart de conversion passif		46
TOTAL PASSIF	24 884	37 201

Compte de résultat (normes françaises)

COMPTE DE RESULTAT - (en milliers euros)	31/12/2013			31/12/2012
	France	Export	Montant Net	Montant Net
Ventes de marchandises				
Production Vendue de services	1	(27)	(26)	2 025
TOTAL Chiffres d'affaires nets	1	(27)	(26)	2 025
Subventions d'exploitation			11	5
Reprises sur amort. et prov., transferts de charges			33	50
Autres produits			23	0
PRODUITS D'EXPLOITATION	1	(27)	41	2 081
Achats de mat. prem. et autres approvisionnements			634	844
Variation de stock mat. Prem. et approvisionnements			(22)	(10)
Autres achats et charges externes			6 596	7 060
TOTAL charges externes			7 208	7 894
Impôts, taxes et versements assimilés			93	69
Salaires et traitements			3 745	3 531
Charges sociales			1 656	1 380
TOTAL charges de personnel			5 400	4 911
Dotations d'exploitation				
Dotations aux amortissements sur immobilisations			338	328
TOTAL dotations d'exploitations			338	328
Autres charges d'exploitation			38	24
CHARGES D'EXPLOITATION			13 077	13 226
RESULTAT D'EXPLOITATION			(13 036)	(11 145)
Produits financiers de participation				48
Produits des autres Valeurs mob. et créances de l'actif immobilisé			131	47
Autres intérêts et produits assimilés			3	1
Reprises sur provisions et transferts de charges			88	
Différences positives de change			31	21
Produits nets sur cessions de valeurs mobilières de placement			28	35
TOTAL produits financiers			281	153
Dotations financières aux amortissements et provisions			151	88
Intérêts et charges assimilées			(3)	6
Différences négatives de change			4	12
TOTAL Charges financières			152	106
RESULTAT FINANCIER			129	47
RESULTAT COURANT AVANT IMPOT			(12 907)	(11 098)
Produits exceptionnels sur opérations en capital			85	
Reprises sur provision et transferts de charges				16
TOTAL produits exceptionnels			85	16
Charges exceptionnelles sur opérations en capital			85	16
TOTAL Charges exceptionnelles			85	16
RESULTAT EXCEPTIONNEL			0	0
Impôts sur les bénéfices			3 218	3 069
BENEFICE OU PERTE			(9 689)	(8 029)

Immobilisation (normes françaises)

IMMOBILISATION - (en milliers euros)	Période du 01/01/2013 au 31/12/2013			Période du 01/01/2013 au 31/12/2013			
	Valeur Brute début exercice	Augmentations par réévaluation	Acquisitions apports, création virements	Diminutions par virement	Diminutions par cessions mises hors service	Valeur brute fin d'exercice	Réévaluations légales
Frais d'établissement et de développement	11					11	
Autres immobilisations incorporelles	63		11		(1)	73	
TOTAL immobilisations incorporelles	74		11		(1)	84	
Constructions sur sol propre			127			127	
Installations techniques et outillage industriel	1 440		133		(42)	1 531	
Installations générales, agencements et divers	531		13			544	
Matériel de bureau, informatique et mobilier	464		26			490	
Immobilisations corporelles en cours			51		(43)	8	
Total immobilisations corporelles	2 435		349		(85)	2 699	
Prêts et autres immobilisations financières	1 028		1		(400)	628	
Total immobilisations financières	1 028		1		(400)	628	
TOTAL GENERAL	3 537		361		(485)	3 412	

IMMOBILISATION - (en milliers euros)	Période du 01/01/2012 au 31/12/2012			Période du 01/01/2012 au 31/12/2012			
	Valeur Brute début exercice	Augmentations par réévaluation	Acquisitions apports, création virements	Diminutions par virement	Diminutions par cessions mises hors service	Valeur brute fin d'exercice	Réévaluations légales
Frais d'établissement et de développement	11					11	
Autres immobilisations incorporelles	47		16			63	
TOTAL immobilisations incorporelles	58		16			74	
Installations techniques et outillage industriel	1 074		365			1 440	
Installations générales, agencements et divers	295		235			531	
Matériel de bureau, informatique et mobilier	348		121		5	464	
Immobilisations corporelles en cours	146			146			
Total immobilisations corporelles	1 863		722		5	2 435	
Prêts et autres immobilisations financières	0		1 027		0	1 028	
Total immobilisations financières	0		1 027		0	1 028	
TOTAL GENERAL	1 922		1 766		5	3 537	

Amortissement (normes françaises)

AMORTISSEMENT - (en milliers euros)	Période du 01/01/2013 au 31/12/2013						
	Montant début exercice	Augmentations dotations	Diminutions reprises	Montant fin exercice	Amort. linéaires	Amort. dégressifs	Amort. exceptionnels
SITUATIONS ET MOUVEMENTS DE L'EXERCICE							
IMMOBILISATIONS AMORTISSABLES							
Frais d'étab. et de développement	11			11	11		
Autres immobilisations incorporelles	50	20	(0)	70	70		
TOTAL immobilisations incorporelles	61	20	(0)	81	81	0	0
Constructions sur sol propre							
Installations techn. et outillage industriel	885	209		1 094	1 094		
Installations générales, agencements et divers	323	45		368	368		
Mat. de bureau, informatique et mobil.	312	64		376	376		
TOTAL immobilisations corporelles	1 520	317	0	1 837	1 837	0	0
Frais d'acquisition de titres de participations							
TOTAL GENERAL	1 581	337	(0)	1 918	1 918	0	0

AMORTISSEMENT - (en milliers euros)	Période du 01/01/2012 au 31/12/2012						
	Montant début exercice	Augmentations dotations	Diminutions reprises	Montant fin exercice	Amort. linéaires	Amort. dégressifs	Amort. exceptionnels
SITUATIONS ET MOUVEMENTS DE L'EXERCICE							
IMMOBILISATIONS AMORTISSABLES							
Frais d'étab. et de développement	11			11	11		
Autres immobilisations incorporelles	41	9	0	50	50		
TOTAL immobilisations incorporelles	52	9	0	61	61	0	0
Constructions sur sol propre							
Installations techn. et outillage industriel	696	189	0	885	885		
Installations générales, agencements et divers	252	71	0	323	323		
Mat. de bureau, informatique et mobil.	258	58	5	312	312		
TOTAL immobilisations corporelles	1 206	319	5	1 520	1 520	0	0
Frais d'acquisition de titres de participations							
TOTAL GENERAL	1 257	328	5	1 581	1 581	0	0

Provisions Inscrites au Bilan (normes françaises)

PROVISION INSCRITES AU BILAN - (en milliers euros)	Période du 01/01/2013 au 31/12/2013			Période du 01/01/2012 au 31/12/2012		
	Augmentations dotations	Diminutions reprises	Montant fin exercice	Augmentations dotations	Diminutions reprises	Montant fin exercice
PROVISION REGLEMENTEES	0	0	0	0	0	0
Provisions pour pertes de change		5		5	1	5
Autres prov. pour risques et charges					16	
PROVISION POUR RISQUES ET CHARGES	0	5	0	5	17	5
PROVISIONS POUR DEPRECIATIONS			0			
TOTAL GENERAL	0	5	0	5	17	5

Etat des échéances des créances et des dettes (normes françaises)

ETAT DES CREANCES - (en milliers euros)	Période du 01/01/2013 au 31/12/2013			ETAT DES DETTES - (en milliers euros)	Montant brut	A 1 an au plus	A plus d'1 an et 5 ans au plus	A plus d'1 an et 5 ans au plus
	Montant brut	A 1 an au plus	A plus d'un an					
Autres immobilisations financières	628		628	* à 1 an maximum à l'origine				
TOTAL de l'actif immobilisé	628	0	628	* à plus d'un an à l'origine				
De l'actif circulant				Emprunts et dettes financières divers				
Clients douteux ou litigieux				Fournisseurs et compte rattachés	1 791	1 791		
Autres créances clients	2	2		Personnel et comptes rattachés	500	500		
Créance représent. de titres prêtés ou remis en garantie				Sécurité sociale et autres organismes	669	669		
Personnel et comptes rattachés				Impôts sur les bénéficiaires				
Sécurité sociale et autres organismes sociaux	14	14		Taxe sur la valeur ajoutée	3	3		
État - Impôts sur les bénéficiaires	3 217	3 217		Obligations cautionnées				
État - Taxe sur la valeur ajoutée	191	191		Autres impôts, taxes et assimilés	75	75		
État - Autres impôts, taxes et versements assimilés	50	50		Dettes sur immo. et comptes rattachés				
État - Divers		0		Groupe et associés				
Groupe et associés		0		Autres dettes				
Débiteurs divers	279	279		Dettes représentat. de titres empruntés				
TOTAL de l'actif circulant	3 753	3 753	0	Produits constatés d'avance				
Charges constatées d'avance	250	250						
TOTAL GENERAL	4 632	4 003	628		3 036	3 036		

ETAT DES CREANCES - (en milliers euros)	Période du 01/01/2012 au 31/12/2012			ETAT DES DETTES - (en milliers euros)	Montant brut	A 1 an au plus	A plus d'1 an et 5 ans au plus	A plus d'1 an et 5 ans au plus
	Montant brut	A 1 an au plus	A plus d'un an					
Autres immobilisations financières	1 028		1 028	* à 1 an maximum à l'origine				
TOTAL de l'actif immobilisé	1 028	0	1 028	* à plus d'un an à l'origine				
De l'actif circulant				Emprunts et dettes financières divers				
Clients douteux ou litigieux				Fournisseurs et compte rattachés	3 828	3 828		
Autres créances clients	316	316		Personnel et comptes rattachés	684	684		
Créance représent. de titres prêtés ou remis en garantie				Sécurité sociale et autres organismes	709	709		
Personnel et comptes rattachés	15	15		Taxe sur la valeur ajoutée	2	2		
Sécurité sociale et autres organismes sociaux	3 061	3 061		Obligations cautionnées				
État - Impôts sur les bénéficiaires	812	812		Autres impôts, taxes et assimilés	68	68		
État - Taxe sur la valeur ajoutée	9	9		Dettes sur immo. et comptes rattachés				
État - Autres impôts, taxes et versements assimilés		0		Autres dettes	12	12		
Groupe et associés		0		Dettes représentat. de titres empruntés				
Débiteurs divers	223	223		Produits constatés d'avance				
TOTAL de l'actif circulant	4 437	4 437	0					
Charges constatées d'avance	348	348						
TOTAL GENERAL	5 812	4 785	1 028		5 304	5 304		

Charges à Payer (normes françaises)

MONTANT DES CHARGES A PAYER INCLUS DANS LES POSTES SUIVANTS DU BILAN - (en milliers euros)	Période du 01/01/2013 au 31/12/2013
Dettes fournisseurs et comptes rattachés	678
Dettes fiscales et sociales	791
TOTAL	1 470

MONTANT DES CHARGES A PAYER INCLUS DANS LES POSTES SUIVANTS DU BILAN - (en milliers euros)	Période du 01/01/2012 au 31/12/2012
Dettes fournisseurs et comptes rattachés	1 748
Dettes fiscales et sociales	1 061
TOTAL	2 810

Produits à recevoir (normes françaises)

MONTANT DES PRODUITS A RECEVOIR INCLUS DANS LES POSTES SUIVANTS DU BILAN - (en milliers euros)	Période du 01/01/2013 au 31/12/2013
Immobilisations financières	
Créances	
Créances clients et comptes rattachés	2
Organismes sociaux	4
Etat	50
Divers, produits à recevoir	3
Autres créances	241
Disponibilités	6
TOTAL	307

MONTANT DES PRODUITS A RECEVOIR INCLUS DANS LES POSTES SUIVANTS DU BILAN - (en milliers euros)	Période du 01/01/2012 au 31/12/2012
Immobilisations financières	
Créances	
Créances clients et comptes rattachés	58
Organismes sociaux	5
Etat	9
Divers, produits à recevoir	
Autres créances	207
Disponibilités	4
TOTAL	284

Charges et produits constatés d'avance (normes françaises)

CHARGES ET PRODUITS CONSTATES D'AVANCE - (en milliers d'euros)	Période du 01/01/2013 au 31/12/2013
Charges ou produits d'exploitation	250
Charges ou produits financiers	
Charges ou produits exceptionnels	
TOTAL	250

CHARGES ET PRODUITS CONSTATES D'AVANCE - (en milliers d'euros)	Période du 01/01/2012 au 31/12/2012
Charges ou produits d'exploitation	348
Charges ou produits financiers	
Charges ou produits exceptionnels	
TOTAL	348

Composition du capital social (normes françaises)

CATEGORIES DE TITRES - Période du 01/01/2013 au 31/12/2013	<i>Nombre</i>	<i>Valeur nominale</i>
1- Actions ou parts sociales composant le capital soc. au début de l'exercice	6 197 876	619 788
2- Actions ou parts sociales émises pendant l'exercice	14 000	1 400
3- Actions ou parts sociales remboursées pendant l'exercice		
4- Actions ou parts sociales composant le capital social en fin d'exercice	6 211 876	621 187,6

CATEGORIES DE TITRES - Période du 01/01/2012 au 31/12/2012	<i>Nombre</i>	<i>Valeur nominale</i>
1- Actions ou parts sociales composant le capital soc. au début de l'exercice	4 458 710	445 871
2- Actions ou parts sociales émises pendant l'exercice	1 739 166	173 920
3- Actions ou parts sociales remboursées pendant l'exercice		
4- Actions ou parts sociales composant le capital social en fin d'exercice	6 197 876	619 787,6

ANNEXE AUX ETATS FINANCIERS ETABLIS SELON LES NORMES FRANCAISES

1. Règles et méthodes comptables

(Décret n°83-1020 du 29-11-1983 – articles 7, 21, 24 début, 24-1, 24-2 et 24-3)

Le total du Bilan avant répartition de l'exercice clos le 31/12/2013 est de 24 884 milliers d'euros.
Le résultat net comptable est une perte nette de 9 689 milliers d'euros.

Les notes ou tableaux ci-après font partie intégrante des comptes annuels.

Ces comptes annuels ont été arrêtés par le Conseil d'Administration du 21 mars 2014.

Les états financiers ont été établis en conformité avec :

- le PCG 1999 approuvé par arrêté ministériel du 22 juin 1999
- la loi n° 83 353 du 30 avril 1983
- le décret 83 1020 du 29 novembre 1983
- les règlements comptables:
 - 2000-06 et 2003-07 sur les passifs
 - 2002-10 sur l'amortissement et la dépréciation des actifs
 - 2004-06 sur la définition, la comptabilisation et l'évaluation des actifs

Les conventions générales comptables ont été appliquées, dans le respect du principe de prudence, conformément aux hypothèses de bases :

- continuité de l'exploitation,
- permanence des méthodes comptables d'un exercice à l'autre,
- indépendance des exercices,

et conformément aux règles générales d'établissement et de présentation des comptes annuels.

La méthode de base retenue pour l'évaluation des éléments inscrits en comptabilité est la méthode des coûts historiques.

1.1. Immobilisations incorporelles

Les frais d'établissement ont été immobilisés et amortis sur une durée de 3 ans.

Les frais de recherche et développement ne sont pas immobilisés. Ils sont comptabilisés dans les charges de la société.

1.2. Immobilisations corporelles

Les immobilisations sont comptabilisées à leur coût d'acquisition (prix d'achat et frais accessoires).

La société a bénéficié des mesures de tolérance et a opté pour le maintien des durées d'usage pour les immobilisations non décomposables.

La société ne dispose pas d'immobilisations décomposables.

Les amortissements pour dépréciation sont calculés suivant le mode linéaire en fonction de la durée de vie prévue.

- Logiciels : 1 an

- Installations techniques : 3-5 ans (occasion – neuf)
- Agencements installations divers : 1-6 ans
- Matériel de bureau et informatique : 3-5 ans
- Mobilier de bureau : 5 ans

Les autres achats d'immobilisations corporelles correspondent à l'acquisition de parkings pour lesquels aucune dépréciation n'a été pratiquée.

Par ailleurs, conformément au PCG et en vertu du bail de location signé avec le Grand Lyon, la société a révisé le plan d'amortissement du poste « Installation et agencement » pour porter la durée de fin d'amortissement au 12 octobre 2017 (date de fin de bail) au lieu du 12 octobre 2014.

1.3. Participation et autres titres immobilisés

La société ne détient plus de filiale depuis la fusion de la société Biodex.

1.4. Valeurs mobilières de placement

La société place ses fonds en valeurs mobilières de placement (SICAV monétaires) évaluées à leur coût d'acquisition. Elle a également placée une partie de ses liquidités sur des dépôts à terme à court terme à taux fixe garanti.

A la fin de l'exercice, la plus-value latente liée à ces placements s'élève à 1 millier d'euros.

1.5. Stocks

Les stocks sont évalués suivant la méthode "premier entré, premier sorti".

1.6. Chiffre d'affaires

Le chiffre d'affaires s'élève à -(25) milliers d'euros pour l'année 2013, suite à la régularisation des provisions pour facture à établir comptabilisées l'an dernier.

1.7. Changement de méthodes

Aucun

2. Faits significatifs de l'exercice

L'année 2013 a été marquée par l'arrêt de la collaboration avec le groupe Eli Lilly avec lequel la Société avait signé, en décembre 2011, un accord de licence qui portait sur le développement et la commercialisation d'un analogue d'insuline à action rapide, Humalog, avec la technologie BioChaperone®.

Suite à cet arrêt, Adocia a regagné les droits sur sa technologie appliquée aux insulines analogues et la propriété de tous les résultats générés pendant le contrat.

Ces 20 mois de collaboration avec un acteur majeur dans le domaine de l'insuline auront permis à la société d'encaisser 9,4 millions d'euros (dont 7,6 millions d'*up-front payment*), de mettre au point une formule optimisée, d'obtenir des premiers résultats cliniques et d'acquérir de l'expertise dans le développement d'une insuline à action ultra rapide.

Suite à l'annonce de l'arrêt de la collaboration le 25 juillet 2013, la société a poursuivi activement le développement de ce projet et a préparé une étude clinique de phase 2a dont le lancement a été annoncé début janvier 2014. L'objectif de cet essai clinique est de valider, sur des patients diabétiques de type 1, les résultats cliniques positifs obtenus lors de l'essai de phase 1 menée par Eli Lilly à Singapour en juillet 2012.

Durant l'année 2013, la société a poursuivi le développement clinique de ses deux autres projets sur l'insuline : la formulation d'une insuline humaine rapide (HinsBet®) et la formulation d'une combinaison d'insuline lente et d'une insuline rapide. Sur ce dernier projet, une étude clinique de phase I-II a été lancée mi-novembre 2013. Réalisée sur 20 patients diabétiques de type 1, cette étude permettra de comparer la performance du combo (combinaison insuline lente glargine et d'une insuline analogue rapide) avec celle du produit commercialisés par Lilly, HumalogMix®.

Pour son projet relatif à la cicatrisation des plaies, et plus spécifiquement destiné au traitement de l'ulcère du pied diabétique, la société n'a toujours pas obtenu en 2013 l'autorisation des autorités indiennes pour lancer l'essai clinique de phase III en Inde.

Enfin, la société a acquis au cours de l'année 2013 une licence exclusive sur une nouvelle technologie qui vise à améliorer l'efficacité des agents anticancéreux en ciblant leur action dans les tumeurs. Cette technologie, développé par le CNRS et l'université de Bordeaux, s'est révélée particulièrement efficace en préclinique.

Avec cette nouvelle plateforme, la société entre dans le domaine de l'oncologie et va, tout d'abord, porter ses recherches pour traiter le cancer de l'ovaire.

(Se référer aux notes 1.1 à 1.3 des annexes aux comptes sociaux établis en normes IFRS pour les exercices clos au 31 décembre 2012 et 2013, présentes au paragraphe 20.1 du présent document de référence).

3. Notes complémentaires à certains postes des états financiers

3.1. Avances remboursables et subventions OSEO

3.1.1. Contrat OSEO Innovation en date du 12 mars 2007

Dans le cadre du projet Ostéoporose, la Société a conclu un contrat avec OSEO en date du 12 mars 2007 en vertu duquel la Société a bénéficié d'une avance remboursable d'un montant total de 2.250 millions d'euros pour le développement d'un nouveau système de libération locale et contrôlée des facteurs de croissance pour la régénération osseuse. L'ensemble des conditions techniques et financières ayant été réalisées la Société a perçu l'intégralité de cette aide remboursable en quatre versements intervenus entre le 15 mars 2007 et le 15 février 2010.

Conformément aux termes du contrat, un montant de 0,7 millions d'euros était remboursable au plus tard le 31 mars 2013 quelle que soit l'issue du programme, inconnue à la date du présent document de référence. A ce titre, la Société a remboursé la première échéance pour un montant de 0,3 millions d'euros en 2012 et un deuxième montant de 0,4 millions d'euros a été remboursé le 1er avril 2013.

Le solde de l'avance (i.e., 1.550 millions d'euros) ne sera remboursable qu'en cas de succès technique et/ou commercial constaté par Oséo sur le projet faisant l'objet du financement.

(Se référer aux modalités de remboursements en cas de réussite du programme ou en cas de cessions de licences ou de commercialisation au paragraphe 22.1 du présent document de référence).

3.1.2. Contrat OSEO Innovation – FEDER du 20 juillet 2010

Dans le cadre du projet Insuline, la Société a conclu deux contrats avec OSEO, chacun en date du 20 juillet 2010, pour le développement d'une formulation d'insuline « humaine » à action rapide dans le cadre d'une étude clinique de phase I, pour un montant total de 0,840millions d'euros.

(Se référer aux modalités de remboursements en cas de réussite du programme ou en cas de cessions de licences ou de commercialisation au paragraphe 22.2 du présent document de référence).

3.1.2.1. Avance remboursables de 420 milliers d'euros

Selon les termes du premier contrat, la Société bénéficie d'une avance remboursable d'un montant de 0,42 millions d'euros ; l'intégralité ayant été perçue en quatre versements intervenus entre le 26 juillet 2010 et le 16 novembre 2011.

En cas de réussite du programme, la Société s'est engagée à rembourser à OSEO la somme de 0,42 millions d'euros.

Les résultats de ce projet ayant contribué à la signature du contrat de licence avec le groupe Eli Lilly, la Société a remboursé le 19 juin 2012 le montant total de l'avance reçue, soit 0,42 millions d'euros, comme le prévoyait le contrat.

3.1.2.2. Subvention FEDER de 420 milliers d'euros

Selon les termes du second contrat, la Société bénéficie d'une subvention OSEO Innovation – FEDER d'un montant total de 420 milliers d'euros reçus en intégralité en trois versements entre le 18 octobre 2010 et le 16 novembre 2011.

Aucune obligation de remboursement de cette subvention n'est prévue par le contrat, sauf en cas de non-respect par la Société de ses obligations, OSEO étant alors en droit d'exiger le remboursement de la subvention accordée.

3.1.3 Contrat OSEO Innovation en date du 25 avril 2012

Dans le cadre du projet Insuline, la Société a conclu un contrat avec OSEO en date 25 avril 2012 en vertu duquel la Société a bénéficié d'une avance remboursable d'un montant total de 0,8 millions d'euros pour le développement d'une formulation d'insuline « humaine » à action rapide et l'étude clinique de Phase 2a. L'ensemble des conditions techniques et financières ayant été réalisées la Société a perçue l'intégralité de cette aide remboursable le 30 avril 2012.

(Se référer aux modalités de remboursements en cas de réussite du programme ou en cas de cessions de licences ou de commercialisation au paragraphe 22.3 du présent document de référence).

3.1.4 Contrat COFACE – Assurance prospection commerciale internationale en date du 1er octobre 2012

Dans le cadre de sa prospection sur de nouveaux marchés (Inde et Chine), la Société a conclu, moyennant le versement d'une prime de 2% du budget annuel, un contrat d'assurance Prospection avec la COFACE en date du 26 octobre 2012.

Selon les termes du contrat, la Coface garantit le remboursement de 75% du montant des dépenses engagées sur une période de garantie fixée à 4 ans courant du 1er octobre 2012 au 30 septembre 2016. Au titre des dépenses engagées sur la première période assurée, soit du 1er octobre 2012 au 30 septembre 2013, la Société a reçu la somme de 0,91 milliers d'euros le 17 décembre 2013.

(Se référer aux modalités de remboursements en cas de réussite du programme ou en cas de cessions de licences ou de commercialisation au paragraphe 22.4 du présent document de référence).

3.2. Compte de résultat

Aucun chiffre d'affaires net n'a été comptabilisé au titre de 2013. Il s'était élevé à la somme de (2,025) millions euros pour l'exercice précédent.

Les charges d'exploitation se sont élevées à 13 millions d'euros et se situent au même niveau que l'an dernier. Les charges comprennent les postes suivants (en milliers d'euros):

- Achats de matières premières et autres approvisionnements :	634
- Variation de stocks	(22)
- Autres achats et charges externes :	6 596
- Impôts et taxes :	93
- Salaires et traitements :	3 745
- Charges sociales :	1 656
- Dotations aux amortissements:	338
- Dotations aux provisions d'exploitation :	0
- Autres charges :	38

Le résultat d'exploitation est déficitaire de (13) millions d'euros contre un résultat déficitaire de (11) millions d'euros pour l'exercice précédent.

Les produits financiers et nos charges financières se sont élevés respectivement à la somme de 0,28 millions d'euros et de 0,15 millions d'euros, conduisant à un résultat financier positif de 0,13 millions d'euros contre un résultat positif de 0,047 millions d'euros pour l'exercice précédent.

En conséquence le résultat courant avant impôts s'élève à (12) millions d'euros contre un résultat négatif de (11) millions d'euros pour l'exercice précédent.

Aucun résultat exceptionnel n'a été comptabilisé au titre de l'exercice 2013.

Ainsi, compte tenu du Crédit d'Impôt Recherche qui s'élève à la somme de 3 millions d'euros et du Crédit d'Impôt Apprentis qui s'établit à 3 millions d'euros, le résultat de l'exercice est une perte de (9) millions d'euros contre un déficit de (8) millions d'euros pour l'exercice 2012.

3.3. Bilan

3.3.1 Actif

Les immobilisations incorporelles s'élèvent à la somme nette 3 millions d'euros.

Les immobilisations corporelles s'élèvent à la somme nette de 862 millions d'euros.

Le poste « immobilisations financières » s'élève, au 31 décembre 2013, à la somme nette de 478 millions d'euros.

L'actif circulant s'élève à la somme nette de 23,54 millions d'euros,

Les charges constatées d'avance s'élèvent à 0,25 millions d'euros.

3.3.2 Passif

Le capital social s'élevait à la somme de 621.187,60 euros au 31 décembre 2013, contre 619.787,60 euros au terme de l'exercice précédent, et les primes d'émission et de fusion s'élèvent à la somme totale de 49 millions d'euros (idem au 31 décembre 2012).

Le compte de report à nouveau est débiteur de 9,6 millions d'euros.

Les avances conditionnées représentent un montant total de 2,4 millions d'euros au 31 décembre 2013, contre 2,7 millions d'euros l'an passé.

3.3.3 Situation d'endettement de la Société au regard du volume et de la complexité des affaires

Le poste Dettes s'élève à la somme de 3 millions d'euros (contre 5,3 millions d'euros pour l'exercice précédent), constitué principalement :

- de dettes fournisseurs et comptes rattachés pour : 1,79 millions d'euros

- de dettes fiscales et sociales pour : 1,25 millions d'euros

En application de l'article L. 441-6-1 du code de commerce, les dettes fournisseurs d'un montant total de 1,79 millions d'euros, contre 3,8 millions d'euros pour l'exercice précédent, se décomposent selon les dates d'échéances comme suit :

Catégories de fournisseurs (en milliers d'euros)	Exercice 2013	Exercice 2012
Paie ment comptant	430	870
Paie ment à 30 jours	544	803
Paie ment à 45 jours	88	219
Paie ment à 60 jours	37	47
Litiges	13	142
Fournisseurs factures non parvenues	678	1 748

5. Proposition d'affectation des pertes de l'exercice 2013

Il est proposé d'affecter les pertes de l'exercice clos le 31 décembre 2013 s'élevant à 9 689 252,43 euros au compte de report à nouveau débiteur.

Il est rappelé que la Société n'a pas distribué de dividende au titre des trois derniers exercices clos.

6. Dépenses non déductibles fiscalement

En application de l'article 223 quater du Code Général des Impôts, le montant des dépenses somptuaires et charges non déductibles visées à l'article 39-4 de ce code s'élève à 19 384 euros au titre des comptes de l'exercice clos le 31 décembre 2013.

7. Engagements hors bilan

7.1. Engagement de retraite

La société a fait le choix de ne pas comptabiliser, sous forme de provision, ses engagements en matière de départ à la retraite.

Elle a cependant procédé à une approche chiffrée de ces engagements dans les comptes établis en normes IFRS pour un montant de 252 milliers d'euros au 31 décembre 2013.

(se référer à la note 3.11 des annexes aux comptes sociaux établis en normes IFRS, présente dans le paragraphe 20.1 du présent document de référence).

7.2. Signature d'un bail avec le Grand Lyon

Le Siège social de la Société est situé au 115, avenue Lacassagne, 69003 à Lyon, sur deux étages d'un immeuble à usage de pépinière d'entreprises innovantes en biotechnologie, sur une superficie totale de 2.032m² environ.

A noter que la Société a également conclu un contrat de location de parking couvert, en vigueur depuis le 13 octobre 2011.

(Se référer au paragraphe 8.1 du présent document de référence concernant la signature des baux)

La charge de loyer (hors charges locatives) s'est élevée à 346 milliers d'euros et les charges locatives se sont élevées à 149 milliers d'euros au titre de l'exercice clos le 31 décembre 2013.

7.3. Signature de deux crédits baux

La Société possède plusieurs biens financés par crédit-bail. Elle est détentrice de deux contrats. Le premier porte sur un bien dont la valeur d'acquisition est de 68 milliers d'euros financé sur 3 ans et le deuxième porte sur des équipements dont la valeur totale d'acquisition est de 85 milliers d'euros financés sur 4 ans. Le premier contrat se terminera en janvier 2014.

8. Autres informations

8.1. Actions gratuites

En date du 20 décembre 2007, l'AGO a autorisé le Conseil d'Administration à procéder à l'attribution gratuite d'actions ordinaires de la société au bénéfice de ses salariés dans la limite de 2.5% du capital social.

Au cours de l'exercice 2013, les opérations suivantes ont eu lieu :

- Emission de 14.000 actions, les périodes d'acquisition étant venues à leur terme et les conditions d'attribution ayant été respectées
- Aucune nouvelle attribution d'actions gratuites
- Il reste 7.000 AGA attribuées mais non encore acquises au 31 décembre 2013.

(se référer au aux modalités d'attributions au paragraphe 17.2 du présent document de référence).

8.2. Bons de souscriptions d'actions

En date du 20 décembre 2007, l'AGO a autorisé le Conseil d'Administration à émettre des bons de souscription d'actions autonomes (BSA), émis gratuitement, au bénéfice des consultants exerçant des fonctions scientifiques dans la société, dans la limite de 0.5% du capital social, pour 210 BSA.

En date du 13 décembre 2013 ; et faisant usage de la délégation consentie lors de l'assemblée générale du 18 juin 2013, le Conseil d'Administration a décidé l'émission de 20.000 BSA au bénéfice d'administrateurs indépendants, portant à 20 210 le nombre de BSA émis.

Aucun BSA n'a été souscrit au cours de l'année 2013.

(Se référer aux modalités d'attributions indiquées aux paragraphes 15.1.4 et 21.1.5 du présent document de référence.)

8.3. Bons de souscription de parts de Créateur d'entreprise

Conformément à la délégation de compétence accordée par l'assemblée générale ordinaire et extraordinaire de la Société en date du 18 juin 2013, le conseil d'administration a, lors de sa réunion du 13 décembre 2013, décidé d'émettre, à titre gratuit, un nombre total de 50.400 BSPCE au profit de certains salariés de la Société, donnant droit à la souscription de 50.400 actions nouvelles d'une valeur nominale de 0,10 euro.

Le Conseil d'Administration a, dans ce cadre, décidé de mettre en place deux plans dont les modalités d'attributions sont détaillées au paragraphe 17.2 du présent document de référence.

8.4. Statut JEI

La société n'est plus éligible à la qualification de Jeune Entreprise Innovante réalisant des projets de recherche et développement (JEI) depuis début 2013.

8.5. Droits individuels à la formation (DIF)

Le droit individuel à la formation permet à chaque salarié d'acquérir un crédit d'heures de formation utilisable à son initiative, avec l'accord de l'employeur sur le choix de la formation.

Il est d'une durée de 20 heures par an, cumulables sur 6 ans, avec un plafonnement de 120 heures.

Le volume d'heures de formation cumulé correspondant aux droits acquis par les salariés de l'entreprise et non éteints au 31 décembre 2013 s'élève à 4.395 heures.

Aucun volume d'heures n'a donné lieu à formation sur l'année 2013.

Le volume d'heures de formation n'ayant pas donné lieu à la demande s'élève donc à 4.395 heures.

8.6. Evènements postérieurs à la clôture

Néant

20.4 Rapport des commissaires aux comptes sur les comptes sociaux établis pour l'exercice clos au 31 décembre 2013

ODICEO

ERNST & YOUNG et Autres

Adocia
Exercice clos le 31 décembre 2013

Rapport des commissaires aux comptes
sur les comptes annuels

ODICEO
115, boulevard de Stalingrad
B.P. 52038
69616 Villeurbanne Cedex
S.A. au capital de € 275.000

Commissaire aux Comptes
Membre de la compagnie
régionale de Lyon

ERNST & YOUNG et Autres
Tour Oxygène
10-12, boulevard Marius Vivier Merle
69393 Lyon Cedex 03
S.A.S à capital variable

Commissaire aux Comptes
Membre de la compagnie
régionale de Versailles

Adocia

Exercice clos le 31 décembre 2013

Rapport des commissaires aux comptes sur les comptes annuels

Aux Actionnaires,

En exécution de la mission qui nous a été confiée par vos assemblées générales, nous vous présentons notre rapport relatif à l'exercice clos le 31 décembre 2013, sur :

- le contrôle des comptes annuels de la société Adocia, tels qu'ils sont joints au présent rapport ;
- la justification de nos appréciations ;
- les vérifications et informations spécifiques prévues par la loi.

Les comptes annuels ont été arrêtés par le conseil d'administration. Il nous appartient, sur la base de notre audit, d'exprimer une opinion sur ces comptes.

I. Opinion sur les comptes annuels

Nous avons effectué notre audit selon les normes d'exercice professionnel applicables en France ; ces normes requièrent la mise en œuvre de diligences permettant d'obtenir l'assurance raisonnable que les comptes annuels ne comportent pas d'anomalies significatives. Un audit consiste à vérifier, par sondages ou au moyen d'autres méthodes de sélection, les éléments justifiant des montants et informations figurant dans les comptes annuels. Il consiste également à apprécier les principes comptables suivis, les estimations significatives retenues et la présentation d'ensemble des comptes. Nous estimons que les éléments que nous avons collectés sont suffisants et appropriés pour fonder notre opinion.

Nous certifions que les comptes annuels sont, au regard des règles et principes comptables français, réguliers et sincères et donnent une image fidèle du résultat des opérations de l'exercice écoulé ainsi que de la situation financière et du patrimoine de la société à la fin de cet exercice.

II. Justification des appréciations

En application des dispositions de l'article L. 823-9 du Code de commerce relatives à la justification de nos appréciations, nous portons à votre connaissance les éléments suivants :

La note « 2. Faits significatifs » de l'annexe aux comptes annuels expose les événements marquants de l'exercice écoulé. Dans le cadre de notre appréciation des règles et des principes comptables suivis par votre société, nous avons vérifié le caractère approprié des méthodes comptables et des informations fournies dans l'annexe aux comptes annuels et nous nous sommes assurés de leur correcte application.

Les appréciations ainsi portées s'inscrivent dans le cadre de notre démarche d'audit des comptes annuels, pris dans leur ensemble, et ont donc contribué à la formation de notre opinion exprimée dans la première partie de ce rapport.

III. Vérifications et informations spécifiques

Nous avons également procédé, conformément aux normes d'exercice professionnel applicables en France, aux vérifications spécifiques prévues par la loi.

Nous n'avons pas d'observation à formuler sur la sincérité et la concordance avec les comptes annuels des informations données dans le rapport de gestion du conseil d'administration et dans les documents adressés aux actionnaires sur la situation financière et les comptes annuels.

Concernant les informations fournies en application des dispositions de l'article L. 225-102-1 du Code de commerce sur les rémunérations et avantages versés aux mandataires sociaux ainsi que sur les engagements consentis en leur faveur, nous avons vérifié leur concordance avec les comptes ou avec les données ayant servi à l'établissement de ces comptes et, le cas échéant, avec les éléments recueillis par votre société auprès des sociétés contrôlant votre société ou contrôlées par elle. Sur la base de ces travaux, nous attestons l'exactitude et la sincérité de ces informations.

En application de la loi, nous nous sommes assurés que les diverses informations relatives à l'identité des détenteurs du capital et des droits de vote vous ont été communiquées dans le rapport de gestion.

Villeurbanne et Lyon, le 24 mars 2014

Les Commissaires aux Comptes

ODICEO

ERNST & YOUNG et Autres

Sylvain Boccon-Gibod

Sylvain Lauria

20.5 Tableau des résultats des cinq derniers exercices (en milliers d'euros)

	2013	2012	2011	2010	2009
PITAL DE L'EXERCICE					
Capital social	621 187,6	619 787,6	445 871	444 541	399 014
Nombre des actions ordinaires existantes	6 211 876	6 197 876	4 458 710	444 541	399 014
Nombre des actions à dividendes ordinaires existantes	6 211 876	6 197 876	4 458 710	444 541	399 014
Nombre maximal d'actions futures à créer					
- par conversion d'obligations					
- par exercice de droit à souscription	7 000	23 100	41 300	310	264 054
ERATIONS ET RESULTATS DE L'EXERCICE (en milliers d'euros)					
Chiffre d'affaires hors taxes	(26)	2 013	9 169	120	22
Résultat avant impôts, participation des salariés et dotations aux amortissement et provision	(12 455)	(10 732)	(4 292)	(5 966)	(5 581)
Impôts sur les bénéfices	(3 218)	(3 069)	1 855	(1 459)	(1 465)
Participation des salariés due au titre de l'exercice	-	-	-	-	-
Résultat après impôts, participation des salariés et dotations aux amortissement et provision	(9 689)	(8 029)	1 355	(4 539)	(4 633)
Résultat distribué	-	-	-	-	-
ULTATS PAR ACTION (en euros par action)					
Résultat après impôts, participation des salariés, mais avant dotations aux amortissement et provision	(1,49)	(1,24)	(0,55)	(10,14)	(10,32)
Résultat après impôts, participation des salariés et dotations aux amortissement et provision	(1,56)	(1,30)	0,30	(10,21)	(11,61)
Dividende attribué à chaque action	-	-	-	-	-
PERSONNEL (en milliers d'euros)					
Effectif moyen des salariés employés pendant l'exercice	72	64	53	48	48
Montant de la masse salariale de l'exercice	3 745	3 531	2 806	2 373	2 139
Montant des sommes versées au titre des avantages sociaux de l'exercice (Sécurité sociale, œuvres sociales..)	15	-	-	-	-

20.6 Politique de distribution des dividendes

20.6.1 Dividendes versés au cours des trois derniers exercices

Néant.

20.6.2 Politique de distribution des dividendes

La Société se positionne en tant que valeur de croissance et n'entend pas, à la date d'enregistrement du présent document de référence, adopter une politique de versement de dividendes réguliers.

20.7 Procédures judiciaires et d'arbitrage

La Société n'a été impliquée, au cours de la période de 12 mois précédant la date d'enregistrement du présent document de référence, dans aucune procédure administrative, pénale, judiciaire ou d'arbitrage qui soit susceptible d'avoir un effet défavorable significatif non reflété dans ses comptes sur la Société, son activité, sa situation financière, ses résultats ou son développement, pas plus, à la connaissance de la Société, que la Société n'est menacé d'une telle procédure à la date d'enregistrement du présent document de référence.

20.8 Changement significatif de la situation financière ou commerciale

Il n'y a pas eu, à la connaissance de la Société, de changement significatif de la situation financière ou commerciale de la Société depuis le 31 décembre 2013.

21 INFORMATIONS COMPLEMENTAIRES

21.1 Capital social

21.1.1 Montant du capital social

À la date d'enregistrement du présent document de référence, le capital de la Société s'élève à - 621.187,60 euros divisé en 6.211.876 actions ordinaires de 0,10 euro de nominal chacune, entièrement libérées.

21.1.2 Titres non représentatifs du capital

Néant.

21.1.3 Etat des nantissements, garanties et sûretés pesant sur les actions de la Société

Néant.

21.1.4 Acquisition par la Société de ses propres actions

L'assemblée générale mixte de la Société réunie le 18 juin 2013 a autorisé, pour une durée de dix-huit mois à compter de l'assemblée, le conseil d'administration à mettre en œuvre un programme de rachat des actions de la Société dans le cadre des dispositions de l'article L. 225-209 du Code de commerce et conformément au Règlement Général de l'Autorité des marchés financiers (AMF) dans les conditions décrites ci-dessous :

Nombre maximum d'actions pouvant être achetées : 10% du capital social à la date du rachat des actions. Lorsque les actions sont acquises dans le but de favoriser l'animation et la liquidité des titres, le nombre d'actions pris en compte pour le calcul de la limite de 10 % prévue ci-dessus correspond au nombre d'actions achetées, déduction faite du nombre d'actions revendues pendant la durée de l'autorisation.

Objectifs des rachats d'actions :

- assurer la liquidité des actions de la Société dans le cadre d'un contrat de liquidité à conclure avec un prestataire de services d'investissement, conforme à la charte de déontologie reconnue par l'Autorité des marchés financiers ;
- honorer des obligations liées à des programmes d'options d'achat d'actions, d'attributions gratuites d'actions, d'épargne salariale ou autres allocations d'actions aux salariés et dirigeants de la Société ou des sociétés qui lui sont liées ;
- remettre des actions à l'occasion de l'exercice de droits attachés à des valeurs mobilières donnant accès au capital ;
- acheter des actions pour conservation et remise ultérieure à l'échange ou en paiement dans le cadre d'opérations éventuelles de croissance externe ; ou
- annuler tout ou partie des actions ainsi rachetées, sous réserve de l'adoption de la huitième résolution ci-après et, alors, dans les termes qui y sont indiqués,

Prix d'achat maximum : 30 euros maximum par action, étant précisé que ce prix d'achat fera l'objet des ajustements le cas échéant nécessaires afin de tenir compte des opérations sur le capital (notamment en cas d'incorporation de réserves et attribution gratuite d'actions, de division ou de regroupement d'actions) qui interviendraient pendant la durée de validité de la présente;

Il est précisé que le nombre d'actions acquises par la Société en vue de leur conservation et de leur remise ultérieure en paiement ou en échange dans le cadre d'une opération de fusion, de scission ou d'apport ne peut excéder 5% de son capital.

Montant maximum des fonds pouvant être consacrés au rachat d'actions : 18.000.000 euros

Les actions ainsi rachetées pourront être annulées.

Par contrat en date du 14 mars 2012, la Société a confié à BIL Finance (anciennement Dexia Securities France) la mise en œuvre d'un contrat de liquidité pour une durée d'un an, renouvelable par tacite reconduction, en allouant un montant initial de 500.000 euros. Ce montant a été complété le 30 mai 2012 par un nouvel apport de 500.000 euros.

Au cours de l'exercice 2013, le programme de rachat d'actions a ainsi été utilisé exclusivement dans le cadre du contrat de liquidité répondant à l'objectif d'animation et de liquidité des titres de la Société. Au 31 décembre 2013, la Société détenait 40.326 actions (représentant 0,65% du capital), d'une valeur nominale de 0,10 euro chacune, dans le cadre de ce contrat, pour une valeur comptable de 384.694,22 euros évaluée au cours d'achat des actions et pour une valeur nominale totale de 4.032,60 euros. Ces actions ont été achetées à un prix moyen de 9,54 euros. Au cours de l'exercice 2013, 60.539 actions ont été achetées et 83.061 actions ont été vendues dans le cadre de ce contrat. Le cours moyen d'achat était de 8,359 euros et le cours moyen de vente était de 9,8676 euros. Les frais de négociation se sont élevés à 25.000 euros pour l'année 2013. Hors contrat de liquidité, la Société n'a acquis aucune action propre.

Comme annoncé dans le communiqué de presse du 23 avril 2013, la Société a suspendu le 23 avril 2013 le contrat de liquidité avec BIL Finance. A cette date, 27.330 titres Adocia et 748.411,58 euros figuraient au compte de liquidité.

A partir du 24 avril 2013 et pendant une période de 2 mois renouvelable par tacite reconduction pour des périodes successives d'un mois, Monsieur Gérard Soula, actionnaire de référence et président directeur général d'Adocia, a confié à BIL Finance la mise en œuvre d'un contrat de liquidité, auquel 10.000 titres Adocia et 30.000 euros ont été affectés.

Par communiqué de presse en date du 24 juin 2013, , le contrat de liquidité confié à BIL Finance par Monsieur Gérard Soula, actionnaire de référence et président directeur général d'Adocia, mis en œuvre depuis le 24 avril 2013, avait été résilié.

Par ailleurs, et dans ce même communiqué de presse en date du 24 juin 2013, la Société a annoncé la reprise de son contrat de liquidité avec BIL Finance. A compter de la reprise du contrat le 25 juin 2013, les moyens affectés à ce contrat ont été réduits de 400.000 euros pour être portés à 27.330 titres Adocia et 348.411,58 euros.

Enfin, le 31 décembre 2013, 40.326 titres Adocia et 215.305,78 euros figuraient au compte du contrat entre la Société et DSF Markets (anciennement BIL Finance).

21.1.5 Capital potentiel

A la date d'enregistrement du présent document de référence, les titres donnant accès au capital sont de trois natures différentes. Le détail figure ci-dessous :

Plan de bons de souscription d'actions (BSA)

	BSA₀₆₋₂₀₁₁	BSA₀₉₋₂₀₁₁	BSA₁₂₋₂₀₁₃
Date d'assemblée	17 juin 2011	17 juin 2011	18 juin 2013
Date décision du président	Par AG	27 septembre 2011	13 décembre 2013
Nombre de BSA autorisés	140	70	20.000
Nombre de BSA émis	140	70	20.000
Nombre total d'actions pouvant être souscrites (1)	1.400	700	20.000
<i>Dont le nombre pouvant être souscrits par les mandataires sociaux</i>	0	0	20.000
Nom des bénéficiaires non mandataire sociaux	J.M Lehn	B. Cabane	Dominique.Takizawa Ekaterina Smirnyagina
Point de départ d'exercice des BSA	17 juin 2011	27 septembre 2011	1 ^{er} janvier 2014 pour 13.333 BSA 1 ^{er} janvier 2015 pour 3.333 BSA 1 ^{er} janvier 2016 pour 3.333 BSA
Date d'expiration des BSA	17 juin 2021	27 septembre 2021	13 décembre 2023
Prix d'émission du BSA	gratuit	gratuit	0,588
Prix d'exercice du BSA	85,71€(soit 8,571€ par action) (1)	85,71€(soit 8,571€ par action) (1)	5,88€
Modalités d'exercice	(2)	(2)	(3)
Nombre d'actions souscrites à la date d'enregistrement du document de référence	0	0	0
Nombre cumulé de BSA caducs ou annulés à la date d'enregistrement du document de référence	0	0	0
BSA restants à la date d'enregistrement du document de référence	140	70	20.000
Nombre total d'actions pouvant être souscrites à la date d'enregistrement du document de référence	1.400 (1)	700 (1)	13.333

⁽¹⁾ Les conditions d'exercice des BSA ont été ajustées pour tenir compte de la division par 10 de la valeur nominale des actions approuvée par l'assemblée générale réunie le 24 octobre 2011. La mention « Nombre total d'actions pouvant être souscrites à l'origine » correspond à une information chiffrée après prise en compte de ladite division.

(2) Les BSA sont en principe exerçables à tout moment à compter de leur attribution pendant une période de 10 ans, à condition que le titulaire des BSA ait, d'une façon ininterrompue jusqu'à l'exercice des BSA, conservé la qualité de consultant externe exerçant les fonctions de conseiller scientifique de la Société.

(3) voir paragraphe 15.3ci-dessus sur les modalités d'exercice des BSA.

A la date d'enregistrement du document de référence, l'exercice intégral de l'ensemble des BSA attribués pourrait conduire à la création de 15.433 actions de 0,10 euro de nominal (après prise en compte de la division par 10 de la valeur nominale des actions décidée par l'assemblée générale du 24 octobre 2011).

Actions gratuites (AGA)

Date d'attribution	23/01/2008	06/06/2008	15/12/2009	05/03/2010	07/12/2010	TOTAL
Nombre d'actions gratuites attribuées ⁽¹⁾	42 000	5 600	5 600	5 600	5 600	64 400
Nombre d'actions gratuites annulées	2 100	-	-	-	-	2 100
Actions acquises en cours de conservation	42 000	5 600	4 200	2 800	2 800	57 400
Actions attribuées mais non encore acquises			1 400	2 800	2 800	7 000

(1) L'attribution des actions est effectuée uniquement au bénéfice de salariés (non mandataires sociaux). Cette attribution est définitive au terme de chaque période d'acquisition indiquée ci-après (*période dite d'acquisition*) dans les proportions suivantes :

- 25% après un délai de deux ans suivant la date d'attribution des actions,
- 25% après un délai de trois ans suivant la date d'attribution des actions,
- 25% après un délai de quatre ans suivant la date d'attribution des actions, et
- 25% après un délai de cinq ans suivant la date d'attribution des actions,

sous réserve pour les bénéficiaires de respecter les conditions et critères d'attribution fixés par le conseil d'administration. Les bénéficiaires ont l'obligation de conserver les actions pendant au moins deux ans à l'issue de la période d'acquisition applicable (*période dite de conservation*). Les bénéficiaires doivent relever de la catégorie des « cadres » dont le coefficient CCN (*Convention Collective Nationale de la Pharmacie*) est supérieur ou égal à 9A ou de Chefs Projets, sur la base de critères tels que l'importance du projet, son caractère innovant et sa complexité, ainsi que la dimension managériale du Chef Projet. Ils doivent avoir conservé leur statut de salarié pendant toute la période d'acquisition.

Bons de souscription de parts de créateurs d'entreprise (BSPCE)

Date d'attribution	13/12/2013	13/12/2013
	Plan n°1	Plan n°2
Nombre de BSPCE attribués ⁽²⁾	28 000	22 400
Nombre de BSPCE annulés	-	-
Nombre de Bons soucrits	28 000	22 400
Nombre de BSPCE exercés	-	-

21.1.6 Capital autorisé

Les résolutions d'émission approuvées par l'assemblée générale du 18 juin 2013 statuant à titre extraordinaire sont synthétisées ci-dessous :

	Durée de validité/ Expiration	Plafond (valeur nominale)	Modalités de détermination du prix	Date et modalités d'utilisation par le conseil d'administration
Emission avec maintien du droit préférentiel de souscription, d'actions et/ou de valeurs mobilières donnant accès immédiatement et/ou à terme au capital de la Société (9)	26 mois/ 18 août 2015	125.000 € (1)		Le conseil n'a pas fait usage de cette délégation
Emission avec suppression du droit préférentiel de souscription, par une offre au public, d'actions et/ou de valeurs mobilières donnant accès immédiatement et/ou à terme au capital de la Société et faculté de conférer un droit de priorité (10)	26 mois/ 18 août 2015	125.000 € (1)	Se référer au (2)	Le conseil n'a pas fait usage de cette délégation
Augmentation de capital immédiatement ou à terme par émission d'actions ordinaires ou de toutes valeurs mobilières donnant accès au capital, dans la limite de 20 % du capital social par an, avec suppression du droit préférentiel de souscription des actionnaires, par une offre à des investisseurs qualifiés ou à un cercle restreint d'investisseurs au sens du paragraphe II de l'article L. 411-2 du code monétaire et financier (placement privé) (11)	26 mois/ 18 août 2015	125.000 € (1) et dans la limite de 20% du capital social existant à la date de l'opération et par an	Se référer au (2)	Le conseil n'a pas fait usage de cette délégation
Autorisation au conseil, en cas d'émission d'actions ou de toute valeur mobilière donnant accès au capital avec suppression du droit préférentiel de souscription des actionnaires, de fixer le prix d'émission dans la limite de 10% du capital social et dans les limites prévues par l'assemblée générale (12)	26 mois/ 18 août 2015	dans la limite de 10% du capital social par an	Se référer au (3)	Le conseil n'a pas fait usage de cette délégation
Possibilité d'augmenter le nombre de titres à émettre en cas d'augmentation de capital avec ou sans droit préférentiel de souscription (13)	26 mois/ 18 août 2015	15% de l'émission initiale (1) (4)	Même prix que l'émission initiale	Le conseil n'a pas fait usage de cette délégation
Emission d'actions ordinaires ou de valeurs mobilières donnant accès au capital destinées à rémunérer des apports de titres en cas d'offre publique comportant une composante d'échange initiée par la Société. (14)	26 mois/ 18 août 2015	70.000 € (1)		Le conseil n'a pas fait usage de cette délégation
Délégation de compétence consentie au conseil en vue d'augmenter le capital social, dans les limites de 10% du capital, pour rémunérer des apports en nature de titres de capital ou de valeurs mobilières donnant accès au capital de sociétés tierces en dehors d'une offre publique d'échange	26 mois/ 18 août 2015	70.000 € et dans la limite de 10% du capital social par an (1)		Le conseil n'a pas fait usage de cette délégation
Délégation de compétence consentie au conseil en vue d'augmenter le capital par incorporation de primes, réserves, bénéfices ou autres	26 mois/ 18 août 2015	100.000 €		Le conseil n'a pas fait usage de cette délégation
Autorisation à donner au conseil de consentir des options de souscription ou d'achat d'actions de la Société (18)	38 mois/ 18 août 2016	180.000 actions (5)	Se référer au (7)	Le conseil n'a pas fait usage de cette délégation
Autorisation à donner au conseil de procéder à l'attribution gratuite d'actions existantes ou à émettre (19)	38 mois/ 18 août 2016	180.000 actions et dans la limite de 10% du capital existant au moment de l'attribution (5)		Le conseil n'a pas fait usage de cette délégation
Autorisation à donner au conseil d'administration à l'effet d'émettre et attribuer à titre gratuit des bons de souscription de parts de créateurs d'entreprise aux salariés et dirigeants de la Société	18 mois/ 18 décembre 2014 (6)	180.000 actions (5)	Se référer au (8)	Le conseil a fait usage de cette délégation en

(20)				attribuant 50.400 bons de souscription de parts de créateur d'entreprise le 13 décembre 2013
Emission de bons de souscription d'actions au profit (i) de membres du conseil d'administration de la Société en fonction à la date d'attribution des bons n'ayant pas la qualité de salariés ou dirigeants de la Société ou de l'une de ses filiales, (ii) de personnes liées par un contrat de services ou de consultant à la Société, ou (iii) de membres, n'ayant pas la qualité de salariés ou dirigeants de la Société ou de l'une de ses filiales, de tout comité que le conseil d'administration viendrait à mettre en place (21)	18 mois/ 18 décembre 2014	30.000 BSA donnant droit à 30.000 actions (9)	Se référer au (10)	Le conseil a fait usage de cette délégation en attribuant 20.000 bons de souscription d'action le 13 décembre 2013

(1) Ces montants ne sont pas cumulatifs. Le plafond cumulé maximum autorisé par l'assemblée générale des augmentations de capital en valeur nominale est fixé à 200.000 €. Le montant nominal global des émissions de valeurs mobilières représentatives de créances sur la Société donnant accès au capital de la Société ne pourra pour sa part, excéder 30.000.000 € ;

(2) Le prix d'émission sera le prix d'émission des actions sera au moins égal à la moyenne pondérée des cours cotés des trois derniers jours de bourse précédant sa fixation, telle que le cas échéant diminuée de la décote autorisée par la législation (soit, actuellement, 5%) et corrigée en cas de différence de date de jouissance, étant précisé que le prix d'émission des valeurs mobilières donnant accès au capital sera tel que la somme perçue immédiatement par la Société, majorée, le cas échéant, de celle susceptible d'être perçue ultérieurement par elle, soit, pour chaque action émise en conséquence de l'émission de ces valeurs mobilières, au moins égale au prix l'émission défini ci-dessus ;

(3) Dans la limite de 10 % du capital de la Société (tel qu'existant à la date de l'opération) par période de 12 mois, le conseil pourra à déroger aux conditions de fixation du prix prévues par les résolutions susvisées et à fixer le prix d'émission des actions ordinaires et/ou des valeurs mobilières donnant accès immédiatement ou à terme au capital émises, selon les modalités suivantes :

- le prix d'émission des actions ordinaires sera au moins égal à la moyenne pondérée des cours des 3 dernières séances de bourse précédant sa fixation, éventuellement diminuée d'une décote maximale de 20%, étant rappelé qu'il ne pourra en tout état de cause être inférieur à la valeur nominale d'une action de la Société à la date d'émission des actions concernées,
- le prix d'émission des valeurs mobilières donnant accès au capital sera tel que la somme perçue immédiatement par la Société, majorée, le cas échéant, de celle susceptible d'être perçue ultérieurement par elle, soit, pour chaque action émise en conséquence de l'émission de ces valeurs mobilières, au moins égale au prix d'émission défini au paragraphe ci-dessus

(4) 15% ou toute autre fraction qui aurait été déterminée par décret ;

(5) 200.000 actions et ne pourra excéder 5% du capital social de la Société, sur une base pleinement diluée (c'est-à-dire en supposant exercés l'ensemble des valeurs mobilières et autres droits donnant accès au capital de la Société en circulation Le nombre total d'actions pouvant être souscrites sur exercice des options de souscription d'actions attribuées et non encore levées ne pourra jamais être supérieur au tiers du capital social ;

(6) La présente autorisation prendra fin et les BSPCE qui n'auraient pas encore été attribués par le conseil d'administration seront automatiquement caducs à la plus prochaine des dates suivantes: (i) 18 décembre 2014, ou (ii) la date à laquelle les conditions prévues à l'article 163 bis G du Code général des impôts cesseraient d'être satisfaites ;

(7) Le prix d'achat ou de souscription par action sera fixé par le conseil au jour où l'option est consentie selon les modalités suivantes :le conseil pourra déterminer le prix d'achat ou de souscription par action par référence au prix de vente d'une action à la clôture sur ce marché réglementé le jour précédant celui de la décision du conseil d'attribuer les Options. Cependant, le prix d'achat ou de souscription par action ne pourra en aucun cas être inférieur à quatre-vingt-quinze pour cent (95 %) de la moyenne des cours cotés aux vingt séances de bourse précédant le jour de la décision du conseil d'attribuer les options ;

(8) Le prix de souscription sera déterminé par le conseil d'administration au moment de l'attribution des BSPCE, devra être au moins égal à la plus élevée des trois valeurs suivantes :

- le prix de vente d'une action à la clôture sur ce marché réglementé le jour précédant celui de la décision du conseil d'attribuer les BSPCE ;
- quatre-vingt-quinze pour cent (95 %) de la moyenne des cours cotés aux vingt séances de bourse précédant le jour de la décision du conseil d'attribuer les BSPCE ;
- si une ou plusieurs augmentations de capital étai(en)t réalisée(s) moins de six mois avant la décision du conseil d'administration d'attribuer les BSPCE concernés, le prix de souscription d'une action ordinaire de la Société retenu dans le cadre de la plus récente desdites augmentations de capital appréciée à la date d'attribution de chaque BSPCE ;

(9) 30.000 actions et ne pourra excéder 1% du capital de la Société, sur une base pleinement diluée (c'est-à-dire en supposant exercés l'ensemble des valeurs mobilières et autres droits donnant accès au capital de la Société en circulation) ;

(10) Le prix d'exercice de BSA sera déterminé par le conseil d'administration à la date d'attribution des BSA devra être au moins égal à la moyenne pondérée des cours des 20 dernières séances de bourse précédant la date d'attribution dudit BSA par le conseil.

21.1.7 Informations sur le capital de la Société faisant l'objet d'une option ou d'un accord conditionnel ou inconditionnel prévoyant de le placer sous option

A la connaissance de la Société, il n'existe pas d'option d'achat ou de vente ou d'autres engagements au profit des actionnaires de la Société ou consentis par ces derniers portant sur des actions de la Société.

21.1.8 Historique du capital social

21.1.8.1 Evolution historique :

Le tableau ci-dessous retrace l'évolution du capital de la Société depuis sa création. Il s'agit de données historiques ne tenant pas compte de la division par 10 de la valeur nominale des actions décidée par l'assemblée générale du 24 octobre 2011 jusqu'au 15 novembre 2011. A compter de cette date, les données tiennent compte de ladite division par 10 de la valeur nominale.

Date des émissions	Nature des opérations	Capital	Prime d'émission	Nombre d'actions créées	Nombre d'actions composant le capital	Valeur nominale	Capital social	Prix d'émission par action avant division par 10 de la valeur nominale des actions
30 12 2005	Constitution (i)	4.000.000 €	-	400.000	400.000	10	4.000.000 €	10€
05 05 2006	Réduction de capital (ii)	- 3.000.000 €	-	- 300.000	100.000	10	1.000.000 €	N/A
01 07 2006	Réduction de capital (iii)	- 200.000 €	-	- 20.000	80.000	10	800.000 €	N/A
31 07 2006	Emission d'actions (iv)	600.000 €	-	60.000	140.000	10	1.400.000 €	10€
19 10 2007	Conversion d'actions ordinaires en actions de préférence de catégorie B	-	-	-	140.000	10	1.400.000 €	N/A
19 10 2007	Emission en numéraire d'actions de préférence de catégorie A à BSA Ratchet attachés	933.390 €	7.066.695,69 €	93.339	233.339	10	2.333.390 €	85,71€

Date des émissions	Nature des opérations	Capital	Prime d'émission	Nombre d'actions créées	Nombre d'actions composant le capital	Valeur nominale	Capital social	Prix d'émission par action avant division par 10 de la valeur nominale des actions
20 12 2007	Emission en numéraire d'actions de préférence de catégorie A à BSA Ratchet attachés	466.680 €	3.533.234,28 €	46.668	280.007	10	2.800.070 €	85,71€
22 10 2009	Réduction de capital (v)	- 2.520.063 €	-	-	280.007	1	280.007 €	N/A
22 10 2009	Emission en numéraire d'actions de préférence de catégorie A à BSA Tranche 2 et BSA Ratchet attachés	43.056 €	3.647.273,76 €	43.056	323.063	1	323.063 €	85,71€
02 11 2009	Exercice de BSA Tranche 2	3.616 €	306.311,36 €	3.616	326.679	1	326.679 €	85,71€
01 12 2009	Emission en numéraire d'actions de préférence de catégorie A à BSA Tranche 4 et BSA Ratchet attachés	15.556 €	1.317.748,76 €	15.556	342.235	1	342.235 €	85,71€
14 12 2009	Exercice de BSA Tranche 2	2.333 €	197.628,43 €	2.333	344.568	1	344.568 €	85,71€
14 12 2009	Exercice de BSA Tranche 4	7.778 €	658.874,38 €	7.778	352.346	1	352.346 €	85,71€
23 12 2009	Emission en numéraire d'actions de préférence de catégorie A à BSA Tranche 4 et BSA Ratchet attachés	46.668 €	3.953.246,28 €	46.668	399.014	1	399.014 €	85,71€
05 03 2010	Acquisition définitive d'actions gratuites	1.050 €	-	1.050	400.064	1	400.064 €	N/A
06 04 2010	Exercice de BSA Oreo	5.424 €	-	5.424	405.488	1	405.488 €	85,71€
01 06 2010	Acquisition définitive d'actions gratuites	140 €	-	140	405.628	1	405.628 €	N/A
18 06 2010	Exercice de BSA Tranche 2	852 €	72.172,92 €	852	406.480	1	406.480 €	85,71€
18 06 2010	Exercice de BSA Tranche 2	431 €	36.510,01 €	431	406.911	1	406.911 €	85,71€
10 12 2010	Exercice de BSA Tranche 2	14.296 €	1.211.014,16 €	14.296	421.207	1	421.207 €	85,71€
Id.	Exercice de BSA Tranche 4	23.334 €	1.976.623,14 €	23.334	444.541	1	444.541 €	85,71€

Date des émissions	Nature des opérations	Capital	Prime d'émission	Nombre d'actions créées	Nombre d'actions composant le capital	Valeur nominale	Capital social	Prix d'émission par action avant division par 10 de la valeur nominale des actions
04 03 2011	Acquisition définitive d'actions gratuites	1.050 €	-	1.050	445.591	1	445.591 €	N/A
20 06 2011	Acquisition définitive d'actions gratuites	140 €	-	140	445.731	1	445.731 €	N/A
15 12 2011	Acquisition définitive d'actions gratuites	140 €	-	1400	4.458.710	0,10	445.871 €	N/A
14 02 2012	Emission d'actions – offre au public	159.279,80 €	25.134.352,44 €	1.592.798	6.051.508	0,10	605.150,80€	15,88€
7 03 2012	Acquisition définitive d'actions gratuites	1.050€	-	10.500	6.062.008	0,10	606.200,80€	N/A
14 03 2012	Emission d'actions – offre au public (clause de surallocation)	13.026,80 €	2.055.629,04 €	130.268	6.192.276	0,10	619.227,60€	15,88€
15 06 2012	Acquisition définitive d'actions gratuites	280 €		2.800	6.195.076	0,10	619.507,60€	N/A
19 12 2012	Acquisition définitive d'actions gratuites	280€	-	2.800	6.197.876	0,10	619.787,60€	N/A
26 03 2013	Acquisition définitive d'actions gratuites	840€	-	8.400	6.206.276	0,10	620.627,60€	N/A
18 06 2013	Acquisition définitive d'actions gratuites	280 €		2.800	6.209.076	0,10	620.907,60 €	N/A
13 12 2013	Acquisition définitive d'actions gratuites	280€	-	2.800	6.211.876	0,10	621.187,60€	N/A

(i) Les 400.000 parts composant le capital social ont été libérées à hauteur du 1/5^{ème} le 16 décembre 2005, puis libérées à hauteur du solde le 20 décembre 2005.

(i) Réduction de capital par annulation pure et simple de 300.000 parts sociales.

(i) Réduction de capital par imputation des pertes.

(iv) Les 60.000 actions nouvelles ont été libérées du ¼ de leur valeur nominale lors de la souscription, puis libérées à hauteur du solde le 15 novembre 2006.

(v) Réduction de capital motivée par des pertes.

21.1.8.2 Evolution de la répartition du capital de la Société depuis le 31 décembre 2012 :

	Situation au 31 décembre 2013			Situation au 31 décembre 2012		
	Nombre d'actions	% du capital	% des droits de vote	Nombre d'actions	% du capital	% des droits de vote
Famille Soula	1 550 933	25%	30%	1 551 720	25%	30%
Gérard Soula	898 463	14%	17%	899 250	15%	17%
Olivier Soula	317 490	5%	6%	317 490	5%	6%
Rémi Soula	317 490	5%	6%	317 490	5%	6%
Laure Soula	17 490	0%	0%	17 490	0%	0%
Investisseurs financiers	2 916 042	47%	54%	3 077 962	50%	56%
Fonds IdInvest	683 710	11%	13%	683 710	11%	13%
Fonds Amundi	179 890	3%	4%	341 810	6%	7%
Fonds Viveris	364 754	6%	7%	364 754	6%	7%
Fonds BioAM	341 820	6%	7%	341 820	6%	7%
Oréo Finance	191 343	3%	2%	191 343	3%	2%
Deleage Trust	68 360	1%	1%	68 360	1%	1%
SHAM (1)	386 145	6%	6%	386 145	6%	6%
Innobio	700 020	11%	14%	700 020	11%	14%
Salariés clés	49 000	1%	1%	35 000	1%	0%
Comité Scientifique (BSA)						
Administrateurs (BSA)						
Autocontrôle	40 326	1%		62 848	1%	-
Autres actionnaires *	1 655 575	27%	16%	1 470 346	24%	14%
Total	6 211 876	100%	100%	6 197 876	100%	100%

* En ce compris les actions le cas échéant détenues au porteur par les investisseurs financiers historiques de la Société.

Répartition du capital et des droits de vote de la Société au 31 décembre 2013 :

	Situation au 31 décembre 2013 sur une base non diluée			Situation au 31 décembre 2013 sur une base pleinement diluée(1)		
	Nombre d'actions	% du capital	% des droits de vote	Nombre d'actions	% du capital	% des droits de vote
Famille Soula	1 550 933	25%	30%	1 550 933	25%	29%
Gérard Soula	898 463	14%	17%	898 463	14%	17%
Olivier Soula	317 490	5%	6%	317 490	5%	6%
Rémi Soula	317 490	5%	6%	317 490	5%	6%
Laure Soula	17 490	0%	0%	17 490	0%	0%
Investisseurs financiers	2 916 042	47%	54%	2 916 042	46%	53%
Fonds IdInvest	683 710	11%	13%	683 710	11%	13%
Fonds Amundi	179 890	3%	4%	179 890	3%	3%
Fonds Viveris	364 754	6%	7%	364 754	6%	7%
Fonds BioAM	341 820	6%	7%	341 820	5%	7%
Oréo Finance	191 343	3%	2%	191 343	3%	2%
Famille Deleage ⁽²⁾	68 360	1%	1%	68 360	1%	1%
SHAM (*)	386 145	6%	6%	386 145	6%	6%
Innobio	700 020	11%	14%	700 020	11%	14%
Salariés clés	49 000	1%	1%	109 200	2%	1%
Comité Scientifique (BSA)				2 100	0%	0%
Administrateurs (BSA)				20 000	0%	0%
Autocontrôle	40 326	1%		40 326	1%	
Autres actionnaires⁽³⁾	1 655 575	27%	16%	1 655 575	26%	16%
TOTAL	6 211 876	100%	100%	6 294 176	100%	100%

(1) A la date du présent document de référence, les instruments dilutifs émis par la Société consistent dans (i) 64.400 actions (après prise en compte de la division par 10 de la valeur nominale des actions décidée par l'assemblée générale du 24 octobre 2011) attribuées gratuitement par la Société à des salariés clés, parmi lesquelles 9.800 actions se trouvent en période d'acquisition tel que plus amplement décrit au paragraphe 21.1.5 du présent document de référence et (ii) 2.100 bons de souscription d'actions donnant droit à la souscription de 2.100 actions (après prise en compte de la division par 10 de la valeur nominale des actions décidée par l'assemblée générale du 24 octobre 2011) et (iii) 20.000 bons de souscription d'actions donnant droit à la souscription de 20.000 actions attribués aux administrateurs indépendants et (iv) 50.400 bons de souscriptions de parts de créateur d'entreprise.

(2) Etant précisé que les 68.360 actions sont détenues à parts égales par Messieurs André Jean Deleage, Michel William Deleage, Emmanuel Yves Deleage et Philippe Olivier Deleage, soit 17.090 actions chacun.

(3) En ce compris les actions le cas échéant détenues au porteur par les investisseurs financiers historiques de la Société.

21.1.8.3 Evolution du titre – Risque de variation de cours

Les titres de la Société ont été cotés sur le marché réglementé d'Euronext Paris le 14 février 2012 au cours d'introduction de 15,88 euros

Au cours de l'exercice 2013, le cours de bourse a atteint son niveau le haut le 18 février 2013 à 13,62 euros et son plus bas niveau le 27 septembre 2013 à 5,02 euros. Au 31 décembre 2013, le titre a clôturé à 5,96 euros.

Sur les premiers mois de l'exercice 2014, le titre est passé de 5,96 euros à 12 euros le 23 avril 2014, cours de clôture du jour précédent la date d'enregistrement du présent document de référence, faisant ainsi ressortir la capitalisation boursière de la Société à un montant de 74,5 millions euros.

21.2 Acte constitutif et statuts

21.2.1 Objet social

La Société a pour objet, directement ou indirectement, tant en France qu'à l'étranger :

- la recherche et le développement de matériaux polymères pour l'élaboration de systèmes à libération contrôlée de peptides et de protéines d'intérêt pharmaceutique ;
- le dépôt, l'étude, l'acquisition, la concession de tous brevets, licences, procédés, marques de fabrique et protection de connaissances spécialisées se rattachant ou se rapportant d'une façon quelconque aux domaines ou technologies relevant de l'objet social ;
- la conception, le développement, la fabrication, la distribution, l'importation, l'exportation et l'exploitation par tout moyen de médicaments, spécialités pharmaceutiques et autres biens de santé ;
- la création, l'acquisition, la location, la prise en location-gérance de tous fonds de commerce, la prise à bail, l'installation, l'exploitation de tous établissements, fonds de commerce, usines, ateliers, se rapportant à l'une ou l'autre des activités spécifiées ;
- la participation directe ou indirecte de la société dans toutes opérations financières, immobilières ou mobilières et dans toutes entreprises civiles, commerciales ou industrielles pouvant se rattacher à l'objet social ou à tout objet similaire, connexe ou complémentaire.

21.2.2 Organes de direction et de surveillance

21.2.2.1 Conseil d'administration

21.2.2.1.1 Composition du conseil d'administration (articles 11.1 et 11.2 des statuts)

La société est administrée par un conseil composé de personnes physiques ou morales dont le nombre est fixé par l'assemblée générale ordinaire dans les limites de la loi.

Toute personne morale doit, lors de sa nomination, désigner une personne physique en qualité de représentant permanent au conseil d'administration. La durée du mandat du représentant permanent est la même que celle de l'administrateur personne morale qu'il représente. Lorsque la personne morale révoque son représentant permanent, elle doit aussitôt pourvoir à son remplacement. Les mêmes dispositions s'appliquent en cas de décès ou démission du représentant permanent.

La durée des fonctions des administrateurs est de trois années. Le mandat d'un administrateur prend fin à l'issue de la réunion de l'assemblée générale ordinaire des actionnaires ayant statué sur les comptes de l'exercice écoulé et tenue dans l'année au cours de laquelle expire le mandat dudit administrateur.

Les administrateurs sont toujours rééligibles ; ils peuvent être révoqués à tout moment par décision de l'assemblée générale des actionnaires.

En cas de vacance par décès ou par démission d'un ou plusieurs sièges d'administrateurs, le conseil d'administration peut, entre deux assemblées générales, procéder à des nominations à titre provisoire.

Les nominations effectuées par le conseil, en vertu de l'alinéa ci-dessus, sont soumises à la ratification de la plus prochaine assemblée générale ordinaire.

A défaut de ratification, les délibérations prises et les actes accomplis antérieurement par le conseil n'en demeurent pas moins valables.

Lorsque le nombre des administrateurs est devenu inférieur au minimum légal, les administrateurs restants doivent convoquer immédiatement l'assemblée générale ordinaire, en vue de compléter l'effectif du conseil.

Un salarié de la société peut être nommé administrateur. Son contrat de travail doit toutefois correspondre à un emploi effectif. Il ne perd pas, dans ce cas, le bénéfice de son contrat de travail.

Le nombre des administrateurs qui sont liés à la société par un contrat de travail ne peut excéder le tiers des administrateurs en fonction.

Le nombre des administrateurs qui sont âgés de plus de 70 ans ne peut excéder le tiers des administrateurs en fonction. Lorsque cette limite vient à être dépassée en cours de mandat, l'administrateur le plus âgé est d'office réputé démissionnaire à l'issue de l'assemblée générale des actionnaires la plus proche.

21.2.2.1.2 Censeurs (article 15 des statuts)

L'assemblée générale ordinaire peut, sur proposition du conseil d'administration, nommer des censeurs. Le conseil d'administration peut également en nommer directement, sous réserve de ratification par la plus prochaine assemblée générale.

Les censeurs, dont le nombre ne peut excéder cinq, forment un collège. Ils sont choisis librement à raison de leur compétence.

Ils sont nommés pour une durée de trois années prenant fin à l'issue de l'assemblée générale ordinaire des actionnaires ayant statué sur les comptes de l'exercice écoulé.

Le collège de censeurs étudie les questions que le conseil d'administration ou son président soumet, pour avis, à son examen. Les censeurs assistent aux séances du conseil d'administration et prennent part aux délibérations avec voix consultative seulement, sans que toutefois leur absence puisse affecter la validité des délibérations.

Ils sont convoqués aux séances du conseil dans les mêmes conditions que les administrateurs.

Le conseil d'administration peut rémunérer les censeurs par prélèvement sur le montant des jetons de présence alloué par l'assemblée générale aux administrateurs.

21.2.2.1.3 Réunion du conseil d'administration (article 12 des statuts)

Le conseil d'administration se réunit aussi souvent que l'intérêt de la société l'exige.

Les administrateurs sont convoqués aux séances du conseil par le président. La convocation peut être faite par tous moyens, par écrit ou oralement.

Le directeur général peut également demander au président de convoquer le conseil d'administration sur un ordre du jour déterminé.

De plus, les administrateurs représentant au moins un tiers des membres du conseil peuvent valablement convoquer le conseil. En ce cas, ils doivent indiquer l'ordre du jour de la séance.

Lorsqu'il a été constitué un comité d'entreprise, les représentants de ce comité, désignés conformément aux dispositions du Code du travail, devront être convoqués à toutes les réunions du conseil d'administration.

Les réunions du conseil ont lieu soit au siège social soit en tout autre endroit en France ou hors de France.

Pour la validité des délibérations du conseil, le nombre des membres présents doit être au moins égal à la moitié des membres.

Les décisions du conseil d'administration seront prises à la majorité des voix ; en cas de partage des voix, celle du président de séance est prépondérante.

Un règlement intérieur éventuellement adopté par le conseil d'administration pourra prévoir, notamment, que seront réputés présents, pour le calcul du quorum et de la majorité, les administrateurs qui participent à la réunion du conseil par des moyens de visioconférence ou de télécommunication conformes à la réglementation en vigueur. Cette disposition n'est pas applicable pour l'adoption des décisions visées aux articles L. 232-1 et L. 233-16 du Code de commerce.

Chaque administrateur reçoit les informations nécessaires à l'accomplissement de sa mission et de son mandat et peut se faire communiquer tous les documents qu'il estime utiles.

Tout administrateur peut donner, par lettre, télégramme, télex, télécopie, courriel ou tout moyen de télétransmission, pouvoir à un autre administrateur de le représenter à une séance du conseil, mais chaque administrateur ne peut disposer au cours d'une séance que d'une seule procuration.

Les copies ou extraits des délibérations du conseil d'administration sont valablement certifiés par le président du conseil d'administration, le directeur général, l'administrateur délégué temporairement dans les fonctions de président ou un fondé de pouvoir habilité à cet effet.

21.2.2.1.4 Pouvoirs du conseil d'administration (article 13 des statuts)

Le conseil d'administration détermine les orientations de l'activité de la Société et veille à leur mise en œuvre. Sous réserve des pouvoirs expressément attribués aux assemblées d'actionnaires et dans la limite de l'objet social, il se saisit de toute question intéressant la bonne marche de la Société et règle par ses délibérations les affaires qui la concernent.

Dans les rapports avec les tiers, la Société est engagée même par les actes du conseil d'administration qui ne relèvent pas de l'objet social, à moins qu'elle ne prouve que le tiers savait que l'acte dépassait cet objet ou qu'il ne pouvait l'ignorer compte tenu des circonstances, étant exclu que la seule publication des statuts suffise à constituer cette preuve.

Le conseil d'administration procède aux contrôles et vérifications qu'il juge opportuns.

En outre, le conseil d'administration exerce les pouvoirs spéciaux qui lui sont conférés par la loi

21.2.2.2 Direction générale (article 14 des statuts)

La direction générale de la société est assumée, sous sa responsabilité, soit par le président du conseil d'administration, soit par une autre personne physique nommée par le conseil d'administration et portant le titre de directeur général.

Le directeur général est investi des pouvoirs les plus étendus pour agir en toutes circonstances au nom de la société. Il exerce ses pouvoirs dans la limite de l'objet social et sous réserve de ceux que la loi attribue expressément aux assemblées d'actionnaires et au conseil d'administration.

Il représente la société dans ses rapports avec les tiers. La société est engagée même par les actes du directeur général qui ne relèvent pas de l'objet social, à moins qu'elle ne prouve que le tiers savait que l'acte dépassait cet objet ou qu'il ne pouvait l'ignorer compte tenu des circonstances, étant exclu que la seule publication des statuts suffise à constituer cette preuve.

Le directeur général ne peut être âgé de plus de 75 ans. Si le directeur général atteignait cette limite d'âge, il serait réputé démissionnaire d'office. Son mandat se prolongerait cependant jusqu'à la réunion la plus prochaine du conseil d'administration au cours de laquelle le nouveau directeur général serait nommé.

Lorsque le directeur général a la qualité d'administrateur, la durée de ses fonctions ne peut excéder celle de son mandat d'administrateur.

Le conseil d'administration peut le révoquer à tout moment. Si la révocation est décidée sans juste motif, elle peut donner lieu à dommage intérêts, sauf lorsque le directeur général assume les fonctions de président du conseil d'administration.

Sur simple délibération prise à la majorité des voix des administrateurs présents ou représentés, le conseil d'administration choisit entre les deux modalités d'exercice de la direction générale visées au premier alinéa du paragraphe

Les actionnaires et les tiers sont informés de ce choix dans les conditions légales et réglementaires.

Le choix du conseil d'administration ainsi effectué reste en vigueur jusqu'à une décision contraire du conseil ou, au choix du conseil, pour la durée du mandat du directeur général.

Lorsque la direction générale de la société est assumée par le président du conseil d'administration, les dispositions applicables au directeur général lui sont applicables.

Conformément aux dispositions de l'article 706-43 du Code de procédure pénale, le directeur général peut valablement déléguer à toute personne de son choix le pouvoir de représenter la société dans le cadre des poursuites pénales qui pourraient être engagées à l'encontre de celle-ci.

Sur la proposition du directeur général, le conseil d'administration peut donner mandat à une ou plusieurs personnes physiques d'assister le directeur général en qualité de directeur général délégué.

En accord avec le directeur général, le conseil d'administration détermine l'étendue et la durée des pouvoirs conférés aux directeurs généraux délégués. Le conseil d'administration fixe leur rémunération. Lorsqu'un directeur général délégué a la qualité d'administrateur, la durée de ses fonctions ne peut excéder celle de son mandat d'administrateur.

A l'égard des tiers, les directeurs généraux délégués disposent des mêmes pouvoirs que le directeur général ; les directeurs généraux délégués ont notamment le pouvoir d'ester en justice.

Le nombre de directeurs généraux délégués ne peut être supérieur à cinq.

Le ou les directeurs généraux délégués sont révocables à tout moment par le conseil d'administration, sur proposition du directeur général. Si la révocation est décidée sans juste motif, elle peut donner lieu à dommages-intérêts.

Un directeur général délégué ne peut être âgé de plus de 65 ans. Si un directeur général délégué en fonction atteignait cette limite d'âge, il serait réputé démissionnaire d'office. Son mandat se prolongerait cependant jusqu'à la réunion la plus prochaine du conseil d'administration au cours de laquelle un nouveau directeur général délégué pourrait éventuellement être nommé.

Lorsque le directeur général cesse ou est empêché d'exercer ses fonctions, le ou les directeurs généraux délégués conservent, sauf décision contraire du conseil d'administration, leurs fonctions et leurs attributions jusqu'à la nomination du nouveau directeur général.

21.2.3 Droits, privilèges et restrictions attachés aux actions de la Société

21.2.3.1 Formes des titres (article 7 des statuts)

Les actions entièrement libérées revêtent la forme nominative ou au porteur, au choix de chaque actionnaire en ce qui le concerne, sous réserve, toutefois, de l'application des dispositions légales relatives à la forme des actions détenues par certaines personnes physiques ou morales. Les actions non entièrement libérées revêtent obligatoirement la forme nominative.

Les actions donnent lieu à une inscription en compte dans les conditions et selon les modalités prévues par les dispositions légales et réglementaires en vigueur.

La propriété des actions délivrées sous la forme nominative résulte de leur inscription en compte nominatif.

21.2.3.2 Droits de vote (extrait de l'article 9 des statuts)

Sauf dans les cas où la loi en dispose autrement, et sauf le droit de vote double prévu ci-après, chaque actionnaire a autant de droits de vote et exprime en assemblée autant de voix qu'il possède d'actions libérées des versements exigibles. A égalité de valeur nominale, et sauf le droit de vote double prévu ci-après, chaque action de capital ou de jouissance donne droit à une voix.

Un droit de vote double de celui conféré aux autres actions, eu égard à la quotité du capital social qu'elles représentent, est attribué à toutes les actions entièrement libérées (quelle que soit leur catégorie) pour lesquelles il sera justifié d'une inscription nominative depuis deux ans au moins au nom du même actionnaire, étant précisé que la conversion d'actions de préférence en actions ordinaires sera sans incidence sur le calcul du délai de détention. Ce droit est conféré également dès leur émission en cas d'augmentation du capital par incorporation de réserves, bénéfiques ou primes d'émission, aux actions nominatives attribuées gratuitement à un actionnaire à raison d'actions anciennes pour lesquelles il bénéficie déjà de ce droit.

21.2.3.3 Droits aux dividendes et profits (extraits des articles 9, 21 et 22 des statuts)

Chaque action donne droit, dans la propriété de l'actif social, dans le partage des bénéfices, et dans le boni de liquidation à une quotité proportionnelle au nombre et à la valeur nominale des actions existantes.

Chaque fois qu'il est nécessaire de posséder plusieurs actions, qu'elles soient ou non de préférence, ou valeurs mobilières pour exercer un droit quelconque, les actionnaires ou titulaires de valeurs mobilières font leur affaire personnelle du groupement du nombre d'actions ou de valeurs mobilières nécessaire.

Sur le bénéfice de l'exercice social, diminué le cas échéant des pertes antérieures, il est obligatoirement fait un prélèvement d'au moins cinq pour cent (5 %) affecté à la formation d'un fonds de réserve dit "réserve légale". Ce prélèvement cesse d'être obligatoire lorsque le montant de la réserve légale atteint le dixième du capital social.

Le bénéfice distribuable est constitué par le bénéfice de l'exercice diminué des pertes antérieures et du prélèvement prévu à l'alinéa précédent, et augmenté du report bénéficiaire.

S'il résulte des comptes de l'exercice, tels qu'approuvés par l'assemblée générale, l'existence d'un bénéfice distribuable, l'assemblée générale décide de l'inscrire à un ou plusieurs postes de réserve dont elle règle l'affectation ou l'emploi, de le reporter à nouveau ou de le distribuer sous forme de dividendes.

Après avoir constaté l'existence de réserves dont elle a la disposition, l'assemblée générale peut décider la distribution de sommes prélevées sur ces réserves. Dans ce cas, la décision indique

expressément les postes de réserves sur lesquels ces prélèvements sont effectués. Toutefois, les dividendes sont prélevés en priorité sur le bénéfice distribuable de l'exercice.

Les modalités de mise en paiement des dividendes sont fixées par l'assemblée générale ou, à défaut, par le conseil d'administration.

Toutefois, la mise en paiement des dividendes doit avoir lieu dans le délai maximal de neuf mois après la clôture de l'exercice.

L'assemblée générale statuant sur les comptes de l'exercice peut accorder à chaque actionnaire, pour tout ou partie du dividende mis en distribution, une option entre le paiement du dividende en numéraire ou en actions.

De la même façon, l'assemblée générale ordinaire, statuant dans les conditions prévues à l'article L. 232-12 du code de commerce, peut accorder à chaque actionnaire un acompte sur dividendes et pour tout ou partie dudit acompte sur dividende, une option entre le paiement de l'acompte sur dividende en numéraire ou en actions. (...)

21.2.3.4 Droit préférentiel de souscription

Les actions de la Société bénéficient d'un droit préférentiel de souscription aux augmentations de capital dans les conditions prévues par le code de commerce.

21.2.3.5 Limitation des droits de vote

Aucune clause statutaire ne restreint le droit de vote attaché aux actions.

21.2.3.6 Titres au porteur identifiables

La Société pourra, dans les conditions légales et réglementaires en vigueur, demander à tout moment, contre rémunération à sa charge, à tout organisme habilité, le nom, ou, s'il s'agit d'une personne morale, la dénomination sociale, la nationalité et l'adresse des détenteurs de titres conférant immédiatement ou à terme le droit de vote dans ses propres assemblées d'actionnaires, ainsi que la quantité de titres détenue par chacun d'eux et, le cas échéant, les restrictions dont ces titres peuvent être frappés.

21.2.3.7 Rachat par la Société de ses propres actions

Se référer au paragraphe 21.1.3 « Acquisition par la Société de ses propres actions ».

21.2.4 Modalités de modification des droits des actionnaires

Les droits des actionnaires tels que figurant dans les statuts de la Société ne peuvent être modifiés que par l'assemblée générale extraordinaire des actionnaires de la Société.

21.2.5 Assemblées générales d'actionnaires

21.2.5.1 Tenue des assemblées (article 19 des statuts)

Les assemblées générales sont convoquées et réunies dans les conditions fixées par la loi.

Lorsque la Société souhaite recourir à la convocation par télécommunication électronique aux lieux et place d'un envoi postal, elle doit préalablement recueillir l'accord des actionnaires intéressés qui indiqueront leur adresse électronique.

Les réunions ont lieu au siège social ou en tout autre lieu précisé dans l'avis de convocation.

Le droit de participer aux assemblées est régi par les dispositions légales et réglementaires en vigueur et est notamment subordonné à l'enregistrement comptable des titres au nom de l'actionnaire ou de l'intermédiaire inscrit pour son compte au troisième jour ouvré précédant l'assemblée à zéro heure, heure de Paris, soit dans les comptes de titres nominatifs tenus par la Société, soit dans les comptes de titres au porteur tenus par l'intermédiaire habilité.

L'actionnaire, à défaut d'assister personnellement à l'assemblée, peut choisir entre l'une des trois formules suivantes :

- donner une procuration dans les conditions autorisées par la loi et la réglementation,
- voter par correspondance, ou
- adresser une procuration à la Société sans indication de mandat,
- dans les conditions prévues par la loi et les règlements.

Le conseil d'administration peut organiser, dans les conditions prévues par la loi et les règlements en vigueur, la participation et le vote des actionnaires aux assemblées par visioconférence ou par des moyens de télécommunication permettant leur identification. Si le conseil d'administration décide d'exercer cette faculté pour une assemblée donnée, il est fait état de cette décision du conseil dans l'avis de réunion et/ou de convocation. Les actionnaires participant aux assemblées par visioconférence ou par l'un quelconque des autres moyens de télécommunication visés ci-dessus, selon le choix du conseil d'administration, sont réputés présents pour le calcul du quorum et de la majorité.

Les assemblées sont présidées par le président du conseil d'administration ou, en son absence, par le directeur général, par un directeur général délégué s'il est administrateur, ou par un administrateur spécialement délégué à cet effet par le conseil. A défaut, l'assemblée élit elle-même son président.

Les fonctions de scrutateurs sont remplies par les deux membres de l'assemblée présents, et acceptant ces fonctions, qui disposent du plus grand nombre de voix. Le bureau désigne le secrétaire, lequel peut être choisi en dehors des actionnaires.

Il est tenu une feuille de présence dans les conditions prévues par la loi.

L'assemblée générale ordinaire réunie sur première convocation ne délibère valablement que si les actionnaires présents ou représentés possèdent au moins le cinquième des actions ayant le droit de vote. L'assemblée générale ordinaire réunie sur deuxième convocation délibère valablement quel que soit le nombre d'actionnaires présents ou représentés.

Les délibérations de l'assemblée générale ordinaire sont prises à la majorité des voix des actionnaires présents ou représentés.

L'assemblée générale extraordinaire réunie sur première convocation ne délibère valablement que si les actionnaires présents ou représentés possèdent au moins le quart des actions ayant le droit de vote. L'assemblée générale extraordinaire, réunie sur deuxième convocation, ne délibère valablement que si les actionnaires présents ou représentés possèdent au moins le cinquième des actions ayant le droit de vote.

Les délibérations de l'assemblée générale extraordinaire sont prises à la majorité de deux tiers des actionnaires présents ou représentés.

Les copies ou extraits des procès-verbaux de l'assemblée sont valablement certifiés par le président du conseil d'administration, par un administrateur exerçant les fonctions de directeur général ou par le secrétaire de l'assemblée.

21.2.5.2 *Pouvoirs des assemblées (article 19 des statuts)*

Les assemblées générales ordinaires et extraordinaires exercent leurs pouvoirs respectifs dans les conditions prévues par la loi.

21.2.6 Dispositifs permettant de retarder, différer ou empêcher un changement de contrôle

Les statuts de la Société ne contiennent pas de dispositifs permettant de retarder, différer ou empêcher un changement de contrôle.

21.2.7 Stipulations particulières régissant les modifications du capital

Il n'existe aucune stipulation particulière dans les statuts de la Société régissant les modifications de son capital.

22 CONTRATS IMPORTANTS

A l'exception des contrats décrits ci-dessous, la Société n'a pas conclu de contrats significatifs autres que ceux conclus dans le cours normal des affaires, étant précisé que la Société a conclu plusieurs contrats de développement collaboratifs avec de grands groupes pharmaceutiques dans le cadre du développement de nouvelles formulations innovantes. Cependant, à ce stade du développement de la Société, aucun de ces contrats de collaboration ne se situe dans une phase suffisamment avancée sur le plan technique pour lui conférer une importance stratégique majeure (se référer aux paragraphes 6.1 et 11.3 du présent document de référence).

22.1 Contrat OSEO Innovation en date du 12 mars 2007

Dans le cadre du projet Ostéoporose, la Société a conclu un contrat avec OSEO en date du 12 mars 2007 en vertu duquel la Société a bénéficié d'une avance remboursable d'un montant total de 2.250.000 euros pour le développement d'un nouveau système de libération locale et contrôlée des facteurs de croissance pour la régénération osseuse. L'ensemble des conditions techniques et financières ayant été réalisées la Société a perçu l'intégralité de cette aide remboursable en quatre versements intervenus entre le 15 mars 2007 et le 15 février 2010.

En cas de réussite du programme, la Société s'est engagée à rembourser à OSEO la somme de 2.250.000 euros suivant les modalités précisées ci-après :

(i) La Société s'est engagée à rembourser à OSEO la totalité de la somme prêtée selon l'échéancier suivant :

- 300.000 euros au plus tard le 31 mars 2012,
- 400.000 euros au plus tard le 31 mars 2013,
- 450.000 euros au plus tard le 31 mars 2014,
- 500.000 euros au plus tard le 31 mars 2015, et
- 600.000 euros au plus tard le 31 mars 2016.

(ii) En cas de cessions de licences ou de commercialisation, la Société s'est engagée à verser à OSEO, au plus tard le 31 mars de chaque année et à compter du 1er janvier 2010 :

- 49,51% du produit, hors taxes, des cessions ou concessions de licences, de brevets ou de savoir-faire, perçu au cours de l'année calendaire précédente lorsque lesdites cessions ou concessions portent sur tout ou partie des résultats du programme aidé, et
- 49,51% du produit, hors taxes, généré par la commercialisation et notamment la vente à un tiers ou l'utilisation par la Société pour ses besoins propres des prototypes, pré-séries, maquettes, réalisés dans le cadre du programme aidé.

Dans ce cas, les sommes versées s'imputeront en priorité et à due concurrence sur l'ultime échéance due à OSEO Innovation, telle que détaillée dans l'échéancier ci-dessus, et le cas échéant, sur la pénultième.

En cas d'échec technique ou commercial du programme, même partiel, compte tenu de la nature des travaux réalisés dans le cadre du projet Ostéoporose, la Société s'est engagée à rembourser à OSEO une somme forfaitaire de 700.000 euros, y compris, selon les modalités suivantes :

- 300.000 euros au plus tard le 31 mars 2012, et
- 400.000 euros au plus tard le 31 mars 2013.

En cas de non-respect par la Société de ses obligations, OSEO serait en droit d'exiger le remboursement de l'avance accordée.

Conformément aux termes du contrat, un montant de 700.000 € était remboursable au plus tard le 31 mars 2013 quelle que soit l'issue du programme, inconnue à la date du présent document de référence. A ce titre, la Société a remboursé la première échéance pour un montant de 300.000 euros en 2012 et un deuxième montant de 400.000 euros a été remboursé le 1^{er} avril 2013.

Le solde de l'avance (i.e., 1.550.000 euros) ne sera remboursable qu'en cas de succès technique et/ou commercial constaté par Oséo sur le projet faisant l'objet du financement.

En octobre 2012, la Société avait formulé une demande de constat de constat d'échec commercial et technique sur ce dossier. Suite au dépôt en mars 2014 de l'ensemble des pièces nécessaires pour l'instruction du dossier, la Société a reçu le 24 mars 2014 un courrier de la Bpi (ex OSEO) reportant au 31/03/2015 le prochain paiement mentionné au (i). Aucun remboursement n'est donc prévu d'ici là.

22.2 Contrats OSEO Innovation – FEDER du 20 juillet 2010

Dans le cadre du projet Insuline, la Société a conclu deux contrats avec OSEO, chacun en date du 20 juillet 2010, pour le développement d'une formulation d'insuline « humaine » à action rapide dans le cadre d'une étude clinique de phase I, pour un montant total de 840.000 euros.

(a) Avance remboursable de 420.000 euros

Selon les termes du premier contrat, la Société bénéficie d'une avance remboursable d'un montant de 420.000 euros. L'intégralité de cette aide a été perçue en quatre versements intervenus entre le 26 juillet 2010 et le 16 novembre 2011.

En cas de réussite du programme, la Société s'est engagée à rembourser à OSEO la somme de 420.000 euros suivant les modalités précisées ci-après :

- (i) La Société s'est engagée à rembourser à OSEO la totalité de la somme prêtée selon l'échéancier suivant :
- 22.500 euros au plus tard le 31 mars 2014, le 30 juin 2014, le 30 septembre 2014 et le 31 décembre 2014,
 - 25.000 euros au plus tard le 31 mars 2015, le 30 juin 2015, le 30 septembre 2015, et le 31 décembre 2015,
 - 25.000 euros au plus tard le 31 mars 2016, le 30 juin 2016, le 30 septembre 2016, et le 31 décembre 2016,
 - 32.500 euros au plus tard le 31 mars 2017, le 30 juin 2017, le 30 septembre 2017, et le 31 décembre 2017.

étant précisé que ces versements seraient, le cas échéant, réduits au prorata des sommes réellement versées par OSEO.

- (ii) En cas de cessions de licences ou de commercialisation, la Société s'est engagée à verser à OSEO au plus tard le 31 mars de chaque année et à compter du 1^{er} janvier 2010 :

- 24,58 % du produit, hors taxes, des cessions ou concessions de licences, de brevets ou de savoir-faire, perçu au cours de l'année calendaire précédente lorsque lesdites cessions ou concessions portent sur tout ou partie des résultats du programme aidé, et

- 24,58 % du produit, hors taxes, généré par la commercialisation et notamment la vente à un tiers ou l'utilisation par la Société pour ses besoins propres des prototypes, pré-séries, maquettes, réalisés dans le cadre du programme aidé.

Dans ce cas, les sommes versées s'imputeront en priorité et à due concurrence sur l'ultime échéance due à OSEO Innovation, telle que détaillée dans l'échéancier ci-dessus, et le cas échéant, sur la pénultième, étant précisé que ces remboursements ne pourront être supérieurs au montant en principal de l'aide perçue.

En cas d'échec technique ou commercial du programme, même partiel, compte tenu de la nature des travaux réalisés dans le cadre du projet Insuline, la Société s'est engagée à rembourser à OSEO une somme forfaitaire de 190.000 euros, selon les modalités suivantes :

- 22.500 euros au plus tard le 31 mars 2014, le 30 juin 2014, le 30 septembre 2014, et le 31 décembre 2014,
- 25.000 euros au plus tard le 31 mars 2015, le 30 juin 2015, le 30 septembre 2015, et le 31 décembre 2015.

étant précisé que ces versements seraient, le cas échéant, réduits au prorata des sommes réellement versées par OSEO.

En cas de non-respect par la Société de ses obligations, OSEO serait en droit d'exiger le remboursement de l'avance accordée.

Les résultats de ce projet ayant contribué à la signature du contrat de licence avec le groupe Eli Lilly, la Société a remboursé le 19 juin 2012 le montant total de l'avance reçue, soit 420.000 euros, comme le prévoyait le contrat.

(b) Subvention FEDER de 420.000 euros

Selon les termes du second contrat, la Société bénéficie d'une subvention OSEO Innovation – FEDER d'un montant total de 420.000 euros reçus en intégralité en quatre versements entre le 26 juillet 2010 et le 16 novembre 2011.

Aucune obligation de remboursement de cette subvention n'est prévue par le contrat, sauf en cas de non-respect par la Société de ses obligations, OSEO étant alors en droit d'exiger le remboursement de la subvention accordée.

22.3 Contrats OSEO Innovation en date du 25 avril 2012

Dans le cadre du projet Insuline, la Société a conclu un contrat avec OSEO en date 25 avril 2012 en vertu duquel la Société a bénéficié d'une avance remboursable d'un montant total de 800.000 euros pour le développement d'une formulation d'insuline « humaine » à action rapide et l'étude clinique de Phase 2a. L'ensemble des conditions techniques et financières ayant été réalisées la Société a perçu l'intégralité de cette aide remboursable le 30 avril 2012.

En cas de réussite du programme, la Société s'est engagée à rembourser à OSEO la somme de 800.000 euros suivant les modalités précisées ci-après :

- (iii) La Société s'est engagée à rembourser à OSEO la totalité de la somme prêtée selon l'échéancier suivant :
- 32.500 euros au plus tard le 31 mars 2017,
 - 32.500 euros au plus tard le 30 juin 2017,
 - 32.500 euros au plus tard le 30 septembre 2017,

- 32.500 euros au plus tard le 31 décembre 2017, et
- 37.500 euros au plus tard le 31 mars 2018,
- 37.500 euros au plus tard le 30 juin 2018,
- 37.500 euros au plus tard le 30 septembre 2018,
- 37.500 euros au plus tard le 31 décembre 2018, et
- 50.000 euros au plus tard le 31 mars 2019,
- 50.000 euros au plus tard le 30 juin 2019,
- 50.000 euros au plus tard le 30 septembre 2019,
- 50.000 euros au plus tard le 31 décembre 2019, et
- 80.000 euros au plus tard le 31 mars 2020,
- 80.000 euros au plus tard le 30 juin 2020,
- 80.000 euros au plus tard le 30 septembre 2020,
- 80.000 euros au plus tard le 31 décembre 2020.

(iv) En cas de cessions de licences ou de commercialisation, la Société s'est engagée à verser à OSEO, au plus tard le 31 mars de chaque année et à compter du 1er janvier 2014 :

- 44,82% du produit, hors taxes, des cessions ou concessions de licences, de brevets ou de savoir-faire, perçu au cours de l'année calendaire précédente lorsque lesdites cessions ou concessions portent sur tout ou partie des résultats du programme aidé, et
- 44.82% du produit, hors taxes, généré par la commercialisation et notamment la vente à un tiers ou l'utilisation par la Société pour ses besoins propres des prototypes, pré-séries, maquettes, réalisés dans le cadre du programme aidé.

Dans ce cas, les sommes versées s'imputeront en priorité et à due concurrence sur l'ultime échéance due à OSEO Innovation, telle que détaillée dans l'échéancier ci-dessus, et le cas échéant, sur la pénultième.

En cas d'échec technique ou commercial du programme, même partiel, compte tenu de la nature des travaux réalisés dans le cadre du projet Insuline humaine rapide, la Société s'est engagée à rembourser à OSEO une somme minimum de 280.000 euros, y compris, selon les modalités suivantes :

- 32.500 euros au plus tard le 31 mars 2017,
- 32.500 euros au plus tard le 30 juin 2017,
- 32.500 euros au plus tard le 30 septembre 2017,
- 32.500 euros au plus tard le 31 décembre 2017, et
- 37.500 euros au plus tard le 31 mars 2018,
- 37.500 euros au plus tard le 30 juin 2018,
- 37.500 euros au plus tard le 30 septembre 2018,
- 37.500 euros au plus tard le 31 décembre 2018.

En cas de non-respect par la Société de ses obligations, OSEO serait en droit d'exiger le remboursement de l'avance accordée.

22.4 Contrat COFACE – Assurance prospection commerciale internationale en date du 1^{er} octobre 2012

Dans le cadre de sa prospection sur de nouveaux marchés (Inde et Chine), la Société a conclu, moyennant le versement d'une prime de 2% du budget annuel, un contrat d'assurance Prospection avec la COFACE en date du 26 octobre 2012.

Selon les termes du contrat, la Coface garantit le remboursement de 75% du montant des dépenses engagées sur une période de garantie fixée à 4 ans et courant du 1er octobre 2012 au 30 septembre 2016.

La société s'est engagée à rembourser les sommes reçues de la Coface selon les conditions Générales fixées au contrat, et ce durant une période dite d'amortissement courant jusqu'au 30 septembre 2021 ; Les modalités de remboursement sont les suivantes :

- 14% du montant des facturations de prestations de service
- 30% des sommes obtenues au titre de la cession des droits de propriété intellectuelle

Les sommes versées au titre du remboursement s'imputeront en priorité et à due concurrence sur le montant de l'avance accordée pour la première période garantie, puis sur les périodes suivantes, étant précisé que ces remboursements :

- sont limités dans le temps (remboursement de l'avance sur une période se terminant le 30 septembre 2021),
- Seront au maximum du montant en principal de l'avance globale perçue.

Au titre des dépenses engagées sur la première période assurée, soit du 1er octobre 2012 au 30 septembre 2013, la Société a reçu la somme de 91 milliers d'euros le 17 décembre 2013.

22.5 Contrat de Licence et de collaboration avec Eli Lilly

Le 14 décembre 2011, ADOCIA a signé un accord de licence et de collaboration avec le groupe pharmaceutique américain Eli Lilly and Company (ci-après « **Eli Lilly** »).

Cet accord porte sur le développement et la commercialisation d'un analogue d'insuline à action rapide Humalog avec la technologie BioChaperone (« **BioChaperone Humalog** »). Aux termes de ce contrat, ADOCIA accorde à Eli Lilly les droits exclusifs mondiaux de BioChaperone pour le développement, la fabrication et la commercialisation de BioChaperone Humalog. Cet accord couvre toutes les indications potentielles de BioChaperone Humalog. Eli Lilly financera le développement, y compris les études cliniques, de BioChaperone Humalog, ADOCIA et Eli Lilly gérant la collaboration au travers un comité de direction conjoint.

Cet accord a été conclu pour une durée de 10 ans suivant le lancement de la commercialisation de BioChaperone Humalog dans tout pays, ou, si elle est supérieure, pour la durée de protection des droits d'ADOCIA sur sa technologie BioChaperone.

Eli Lilly a effectué fin janvier 2012 un paiement initial de licence à ADOCIA de 10 millions de dollars non remboursable (*Upfront payment*), soit 7,6 millions d'euros. Des versements d'étapes supplémentaires (*Milestones*) sont également prévus, pouvant atteindre 156 millions de dollars, conditionnés par le franchissement d'étapes liées au développement, au processus réglementaire, à la mise sur le marché et à l'atteinte d'objectifs de ventes de BioChaperone Humalog. ADOCIA recevra, en outre, des redevances échelonnées (*Royalties*) assises sur un pourcentage des ventes internationales de BioChaperone Humalog nettes de diverses charges, taxes et remises.

ADOCIA et Eli Lilly ont pris la décision de mettre un terme à l'accord de licence et de collaboration en juillet 2013. ADOCIA a ainsi regagné ainsi ses droits sur le développement d'insuline analogue ultra-rapide.

22.6 Acquisition d'une licence exclusive sur une nanotechnologie (DriveIn®)

Le 9 décembre 2013, ADOCIA a signé un accord de licence exclusif et mondial avec le CNRS, l'Université de Bordeaux I, l'Institut Polytechnique de Bordeaux et Aquitaine Science Transfert (SATT Aquitaine) portant sur une technologie, appelée *DriveIn*. Cette licence est accordée jusqu'à l'échéance de la durée de protection du dernier des brevets de la famille de brevets concédée, soit a priori le 30 octobre 2029 (20 ans à compter de la date de dépôt du PCT), sous réserve de leur délivrance, étant précisé que les demandes de brevets sont en cours d'examen.

Dans le cadre de cet accord, ADOCIA a obtenu le droit d'exploiter directement ou indirectement, la demande de brevet déposée par Sebastien Lecommandoux et détenu par les sociétés signataires de cet accord (et copropriétaires desdits brevets), et ce dans le domaine de la santé humaine ou animale, excluant les applications relevant des domaines de la cosmétique, de la dermatologie à visée non thérapeutique, et des compléments alimentaires.

La demande de brevet licenciée à ADOCIA protège une technologie nanoparticulaire de drug delivery. Cette demande couvre des polymères innovants composés d'acide hyaluronique, polymère naturel hydrophile, et d'un polymère hydrophobe à base d'acide aminé. Elle protège également les systèmes nanoparticulaires formés par ces polymères, tels que les vésicules. Cette demande de brevet est actuellement en cours d'examen et Adocia a pris en charge la procédure et en assume les frais.

En contrepartie des droits ainsi acquis, ADOCIA s'est engagée à verser une redevance annuelle portant sur un pourcentage du chiffre d'affaires qui serait réalisé, directement ou indirectement, par ADOCIA.

23 INFORMATIONS PROVENANT DE TIERS, DECLARATIONS D'EXPERTS ET DECLARATIONS D'INTERETS

23.1 Désignation des experts

Néant.

23.2 Désignation des tiers

Néant.

24 DOCUMENTS ACCESSIBLES AU PUBLIC

Des exemplaires du présent document de référence sont disponibles sans frais au siège social de la Société, 115, avenue Lacassagne, 69003 Lyon, ainsi qu'en version électronique sur le site Internet de la Société (www.adocia.com) et sur le site Internet de l'Autorité des marchés financiers (www.amf-france.org).

Les statuts, procès-verbaux des assemblées générales et autres documents sociaux de la Société, ainsi que les informations financières historiques et toute évaluation ou déclaration établie par un expert à la demande de la Société devant être mis à la disposition des actionnaires conformément à la législation applicable, peuvent être consultés, sans frais, au siège social de la Société.

L'information réglementée au sens des dispositions du Règlement général de l'AMF est également disponible sur le site Internet de la Société (www.adocia.com).

25 INFORMATIONS SUR LES PARTICIPATIONS

A la date d'enregistrement du présent document de référence, la Société ne détient aucune participation dans le capital d'autres sociétés.

26 GLOSSAIRE

AFSSAPS	Agence Française de Sécurité Sanitaire et Produits de Santé. Cette autorité évalue la sécurité d'emploi des produits de santé, assure leur surveillance, contrôle leur qualité en laboratoire et inspecte leurs sites de fabrication, de distribution et d'essais, et mène également des actions d'information pour le bon usage des produits de santé
Amphiphile	Espèce chimique possédant concomitamment un groupement hydrophile (soluble dans l'eau ou dans un solvant) et un groupement hydrophobe (non soluble dans l'eau ou dans un solvant). Les caractères hydrophile ou hydrophobe des groupes sont notamment liés à leur capacité ou à leur absence de capacité à former des interactions électrostatiques avec l'eau ou un solvant
Ankylose	Immobilité d'une articulation suite à une blessure ou une maladie
Anticoagulation	Phénomène qui s'oppose à la transformation du sang liquide en une substance plus ou moins gélatineuse et plus consistante
Artériopathie	Désigne toute maladie des artères
Autorisation de mise sur le marché (AMM)	Homologation d'un médicament par les autorités de santé préalablement à sa mise sur le marché
Barrière endothéliale	Barrière de perméabilité sélective qui permet et régule les échanges de molécules de taille variable (eau, sels, protéines...) entre le sang et les tissus
Biosimilaire	Forme générique d'un médicament dont le brevet a échoué
Bonnes Pratiques de Fabrication	Notion d'assurance de la qualité, en anglais « Good Manufacturing Practices – GMP », établies par la Commission européenne et s'appliquant à la fabrication de médicaments à usage humain ou vétérinaire
Carcinome épidermoïde	Forme de cancer cutané
Cellules somatiques	Ensemble des cellules autres que les cellules germinales ou sexuelles
Clamp euglycémique	Méthode de référence adaptée à la recherche clinique pour mesurer la sensibilité à l'insuline
Coacervation	Phénomène de séparation en deux phases de certaines solutions macromoléculaires
Comité Consultatif National d'Éthique pour les Sciences de la Vie et de la Santé	Organisme français indépendant dont la principale mission est de produire des avis et des rapports du point de vue éthique sur les progrès de la science
Complexe	Edifice formé par plusieurs entités chimiques indépendantes
Compliance	Étude du suivi par le patient de son traitement

Déamidation de l'asparagine	Processus non-enzymatique et spontané qui convertit les résidus d'asparagine qui est un acide aminé se trouvant dans les protéines en acides aspartiques
Dégradation enzymatique	La dégradation d'une protéine consiste en la destruction des liaisons intramoléculaires de cette protéine et généralement, en l'obtention de molécules plus petites. Les enzymes, qui sont elles aussi des protéines, ont pour fonction d'accélérer le phénomène naturel de dégradation des protéines au sein de l'organisme
Dermite	Réaction cutanée à l'exposition à des substances allergènes ou irritantes
Dystrophie musculaire	Dégénérescence progressive des muscles du corps
EMA	European Medicines Agency. Cette agence évalue et supervise le développement de nouveaux médicaments à usage humain et vétérinaire dans l'Union européenne
Erysipèle	Infection non nécrosante du derme ou de l'épiderme
Escarre	Lésion cutanée due à une diminution de l'irrigation sanguine suite à un processus ischémique
Excipient	Toute substance autre que le principe actif dans un médicament
Facteur de croissance	Protéine nécessaire à la croissance ou à la régénération d'un tissu ou d'un organe
Fasciite nécrosante	Infection causée par le streptocoque de groupe A
FDA	Food and Drug Administration. Agence fédérale qui autorise la mise sur le marché des médicaments et des dispositifs médicaux aux Etats-Unis
Fibre nerveuse (ou axone)	Prolongement unique émergeant du corps cellulaire du neurone dont la fonction est de transporter l'influx nerveux
Glycorégulation	Régulation du taux de glucose sanguin ou glycémie par le système hormonal
Granulation	Tissu provisoire de recouvrement de la plaie au cours du phénomène de cicatrisation
Greffon	Partie d'une molécule rattachée au cœur de cette dernière
Groupe anionique	Groupe d'ions de charges électriques négatives (anions)
Héparine	Substance anticoagulante présente dans l'organisme
Hypoxie musculaire	Oxygénation insuffisante des tissus musculaires

Îlots de Langerhans	Situés dans le pancréas, ils contiennent trois types de cellules sécrétant chacune une hormone spécifique, l'insuline, en charge de l'abaissement du taux de glucose dans le sang, le glucagon en charge de l'augmentation du taux de glucose dans le sang et la gastrine gérant le processus digestif
ICH	International Conference of Harmonisation. Organisme international regroupant les autorités de santé américaines, européennes et asiatiques ainsi que les sociétés de l'industrie pharmaceutique
Immunogénicité	Capacité de l'anticorps d'induire une réaction immunitaire
Incidence	Nombre de nouveaux cas d'une pathologie observée pendant une période et pour une population déterminée
Ischémie	Désigne la diminution de l'apport sanguin à un membre ou un organe
KDa (kilodalton)	Unité de mesure utilisée pour mesurer la masse des molécules et des atomes. La valeur de un dalton étant équivalente à la masse de l'atome d'hydrogène.
Lésion ostéoarticulaire	Lésion touchant à la fois les os et les articulations
Leucémie	Cancer des cellules de la moelle osseuse
Ligand	Désigne, en chimie, un atome, un ion ou une molécule ayant la capacité de lier à un ou plusieurs atomes ou ions centraux
Lymphome	Tumeur maligne développée à partir du système lymphatique
Maladie de Crohn	Maladie inflammatoire chronique du système digestif
Médecine régénérative	Consiste à utiliser des cellules humaines afin de réparer ou d'améliorer les fonctions d'un organe endommagé
Neuropathie	Désigne toute atteinte du système nerveux
Pancréas	Glande proche de l'estomac
Pansement primaire	Pansement qui recouvre directement la plaie sous différentes formes : plaques découpables, pâtes, poudres, maintient un milieu chaud et humide et permet l'absorption des exsudats
Pharmacocinétique	Etude du devenir du médicament dans l'organisme et de l'influence de ce dernier sur le médicament. La pharmacocinétique d'un médicament peut se décomposer en quatre temps : l'absorption, la diffusion dans l'organisme, le métabolisme du médicament et son élimination par l'organisme
Pharmacodynamie	Etude des effets du médicament sur l'organisme et notamment, de l'interaction entre récepteur cellulaire et principe thérapeutique
Pharmacopée européenne	Recueil des exigences en matière de contrôle de la qualité des médicaments rédigées par la Direction Européenne de la Qualité du Médicament & Soins de Santé qui est une organisation du Conseil de

l'Europe

Plaie chronique	Perte significative des couches superficielles de la peau (derme et épiderme) qui se caractérise généralement par une absence de cicatrisation après un délai de 6 semaines à partir de son apparition et ce, quelles que soient les conditions de prise en charge
Polyarthrite rhumatoïde	Maladie dégénérative inflammatoire chronique caractérisée par l'inflammation de plusieurs articulations
Polymère	Substance chimique formée de molécules caractérisées par la répétition d'un ou plusieurs atomes ou groupes d'atomes
Polysaccharide	Sucre complexe constitué de plusieurs sucres simples appartenant à la famille des polymères
Preuve du concept	Démonstration de faisabilité et d'efficacité d'un produit thérapeutique
Prévalence	Mesure de l'état de santé d'une population à un instant donné calculée en rapportant à cette population totale, le nombre de cas de maladies
Procédure UDRP	Uniform Dispute Resolution Policy. Principes édictés par l'Internet Corporation for Assigned Names and Numbers (ICANN) pour permettre le règlement de litiges relatifs au nom de domaine.
Protéine	Macromolécule composée d'acides aminés reliés par des liaisons peptidiques qui assurent de multiples fonctions au sein de l'organisme
Sanie	Matière purulente fétide mélangée de sang
Sclérose en plaques	Maladie qui touche le système nerveux central, en particulier le cerveau, les nerfs optiques et la moelle épinière
Sorbitol	Sucre-alcool
SOP	Standard Operating Procedures. Procédures écrites détaillées conçues pour assurer la comparabilité et l'uniformité des études de performance d'un produit pharmaceutique spécifique
Stase	Diminution ou arrêt de la circulation d'un liquide
Streptocoque	Bactéries dont certaines espèces sont sources d'infections
Transgénèse	Ensemble des techniques visant à introduire un gène étranger dans le génome d'un organisme, en vue d'obtenir un organisme génétiquement modifié
Tryptophane	Acide aminé constituant des protéines. Il est essentiel car il ne peut être synthétisé par l'organisme et doit être apporté par l'alimentation
UI	Unité Internationale. En pharmacologie, unité de mesure pour la quantité d'une substance basée sur son activité biologique. 1 UI d'insuline est

l'équivalent biologique d'environ 45,5 µg d'insuline cristalline pure

**United States
Pharmacopeia –
National Formulary**

Recueil des exigences en matière de contrôle de la qualité notamment des médicaments, des excipients et des dispositifs médicaux édictées par la United States Pharmacopeial Convention. La FDA a la charge de veiller au respect de ces exigences sur le territoire des Etats-Unis. Ces normes sont développées et appliquées dans plus de 130 pays dans le monde

ANNEXE I - RAPPORT DU PRESIDENT SUR LE CONTROLE INTERNE

ADOCIA

Société anonyme au capital de 621.187,60 euros
Siège social : 115 avenue Lacassagne - 69003 Lyon
487 647 737 R.C.S. Lyon

RAPPORT DU PRESIDENT DU CONSEIL D'ADMINISTRATION SUR LE GOUVERNEMENT D'ENTREPRISE, LE CONTROLE INTERNE ET LA GESTION DES RISQUES

Mesdames, Messieurs,

Conformément aux dispositions de l'article L. 225-37 du code de commerce, j'ai l'honneur de vous rendre compte dans le présent rapport, en ma qualité de président du conseil d'administration, de la composition, des conditions de préparation et d'organisation des travaux de ce conseil au cours de l'exercice 2013 ainsi que des procédures de contrôle interne et de gestion des risques mises en place par la Société.

Ce rapport, préparé par la direction administrative et financière de la Société, a été soumis au comité d'audit puis approuvé par le conseil d'administration lors de sa réunion du 21 mars 2014.

1. Gouvernement d'entreprise

Jusqu'au 24 octobre 2011, ADOCIA était constituée sous forme de société par actions simplifiée. Dans le cadre de son introduction en bourse, la Société a été transformée, le 24 octobre 2011, en société anonyme à conseil d'administration et a adopté de nouvelles règles de gouvernance. Les actionnaires ont nommé un conseil d'administration composé de six membres, dont cinq membres étaient déjà membres du conseil d'administration de la Société sous son ancienne forme de société par actions simplifiée.

Le conseil d'administration, lors de sa séance du 24 octobre 2011, s'est doté d'un règlement intérieur qui précise notamment, le rôle et la composition du conseil, les principes de conduite et les obligations des membres du conseil d'administration de la Société et les modalités de fonctionnement du conseil d'administration et des comités et précise les règles de détermination de la rémunération de leurs membres. Le règlement intérieur du conseil est disponible sur le site de la Société (www.adocia.fr).

La Société a choisi de se référer, pour organiser sa gouvernance, au code de gouvernement d'entreprise pour les valeurs moyennes et petites tel qu'il a été publié en décembre 2009 par MiddleNext et validé en tant que code de référence par l'Autorité des marchés financiers (le « Code MiddleNext »). Le conseil d'administration, lors de sa séance du 11 octobre 2011, après avoir pris connaissance des éléments présentés dans la rubrique « points de vigilance » du Code MiddleNext, a ainsi décidé d'adopter ce code comme code de référence de gouvernement d'entreprise.

1.1. Composition du Conseil d'administration

En vertu des dispositions légales et statutaires, le conseil d'administration est composé de trois administrateurs au moins et de dix-huit au plus, nommés par l'assemblée générale des actionnaires pour une durée de trois ans et rééligibles au terme de leur mandat. En cas de vacance, les administrateurs peuvent être cooptés dans les conditions prévues par la loi et les règlements applicables.

Conformément à son règlement intérieur, le conseil d'administration compte en son sein au moins deux administrateurs indépendants au sens du Code MiddleNext. Sont réputés avoir la qualité de membres indépendants les membres du Conseil qui n'entretiennent aucune relation avec la Société, son groupe ou sa direction, susceptible de compromettre l'exercice de leur liberté de jugement.

La Société dispose, en la personne de Mme Dominique Takizawa et de Mme Ekaterina Smirnyagina, de deux administrateurs indépendants au sens des dispositions du Code MiddleNext.

Le recrutement d'un ou plusieurs autres administrateurs indépendants est envisagé par la Société dans le cadre de l'amélioration de sa gouvernance d'entreprise.

L'indépendance des membres du conseil est examinée par ce dernier sur la base des critères suivants édictés par le Code MiddleNext :

- n'être ni salarié ou mandataire social dirigeant de la Société, ni salarié ou mandataire social dirigeant de l'une de ses filiales et ne pas l'avoir été au cours des trois dernières années ;
- ne pas être client, fournisseur ou banquier significatif de la Société ou de son groupe, ou non significatif dont la Société ou son groupe représente une part significative de l'activité ;
- ne pas être actionnaire de référence de la Société ;
- ne pas avoir de lien familial proche avec un mandataire social ou un actionnaire de référence de la Société; et
- ne pas avoir été auditeur de la Société au cours des trois dernières années.

Au moins un des membres indépendants doit, en outre, avoir des compétences particulières en matière financière ou comptable pour pouvoir être nommé au comité d'audit.

Au 31 décembre 2013, le conseil d'administration de la Société était constitué de sept administrateurs et d'un censeur.

Les mandats des administrateurs et du censeur arriveront à échéance à l'issue de l'assemblée générale des actionnaires qui statuera sur les comptes de l'exercice clos le 31 décembre 2013 ; exception faite pour Mme Ekaterina SMIRNYAGINA qui a été nommée lors de l'assemblée générale à caractère mixte du 18 juin 2013, pour laquelle son mandat arrivera à échéance à l'issue de l'assemblée générale des actionnaires qui statuera sur les comptes de l'exercice clos le 31 décembre 2015

Nom ou dénomination sociale	Fonctions
Gérard Soula	Président du conseil d'administration et directeur général
Olivier Soula	Administrateur et directeur général délégué
Olivier Martinez	Administrateur
Kurma Partners représenté par Thierry Laugel	Administrateur

BPI France Investissement représenté par Laurent Arthaud	Administrateur
Dominique Takizawa	Administrateur indépendant
Ekaterine Smirnyagina	Administrateur indépendant
Viveris Management représenté par Jérôme Féraud	Censeur

La liste des autres mandats exercés par les administrateurs de la Société figure au paragraphe 14.1.2. du document de référence.

En date du 24 octobre 2011, le conseil d'administration a décidé de nommer Monsieur Gérard Soula en qualité de président du conseil d'administration et de directeur général. En sa qualité de président, il est chargé de l'organisation et de la direction des travaux du conseil d'administration, dont il rend compte à l'assemblée générale, et de veiller au bon fonctionnement des organes de la Société. En sa qualité de directeur général, il assure, sous sa responsabilité, la direction générale de la Société, représente la Société dans ses rapports avec les tiers, est investi des pouvoirs qui lui sont conférés par la loi pour agir en toute circonstance au nom de la Société.

En date du 19 décembre 2012, le conseil d'administration a décidé de nommer Monsieur Olivier Soula en qualité de directeur général délégué. Le directeur général délégué dispose à l'égard des tiers des mêmes pouvoirs que le directeur général.

En date du 25 février 2014, le conseil d'administration a reçu la démission de Monsieur Thierry Laugel. Le nombre d'administrateurs minimum étant respecté, il n'y a pas lieu de convoquer l'assemblée générale ordinaire en vue de compléter l'effectif du conseil d'administration.

1.2. Missions du conseil d'administration

Le conseil est soumis aux dispositions du code de commerce, des articles 11 à 13 des statuts de la Société et du règlement intérieur qu'il a adopté.

Ce règlement est disponible sur le site internet d'Adocia (www.adocia.fr).

Le conseil est chargé notamment :

- de déterminer les orientations de l'activité de la Société et de veiller à leur mise en œuvre. Sous réserve des pouvoirs expressément attribués aux assemblées d'actionnaires et dans la limite de l'objet social, il se saisit de toute question intéressant la bonne marche de la société et règle par ses délibérations les affaires qui la concernent,
- de nommer le président du conseil, le directeur général et les directeurs généraux délégués et de fixer leur rémunération,
- d'autoriser les conventions et engagements visés aux articles L. 225-38 et L. 225-42-1 du code de commerce, et
- d'approuver le rapport du président du conseil sur le gouvernement d'entreprise et le contrôle interne.

Il veille à la qualité de l'information fournie aux actionnaires ainsi qu'aux marchés.

1.3. Conditions de préparation et d'organisation des travaux du conseil

Pour participer efficacement aux travaux et aux délibérations du conseil, chaque membre se fait communiquer les documents qu'il estime utiles. Les demandes à cet effet sont formulées auprès du président ou, le cas échéant, auprès de tout dirigeant de la Société (directeur général ou directeur général délégué).

Chaque membre du conseil est autorisé à rencontrer les principaux dirigeants de l'entreprise, à condition d'en informer préalablement le président du conseil et le directeur général.

Le conseil est régulièrement informé par le directeur général de la situation financière, de la trésorerie, des engagements financiers et des événements significatifs de la Société et du groupe.

Enfin, tout nouveau membre du conseil peut demander à bénéficier d'une formation sur les spécificités de la Société et de son groupe, leurs métiers et leurs secteurs d'activités.

Les membres du conseil sont convoqués par tout moyen, même verbalement.

Sont adressés, remis ou mis à disposition des membres du conseil, dans un délai raisonnable préalable à la réunion, tous les documents ou projets de documents, de nature à les informer sur l'ordre du jour et sur toutes questions qui sont soumises à l'examen du conseil.

Un dossier détaillant le contenu des sujets à l'ordre du jour, préparé par la Direction générale, est remis à chaque administrateur en séance.

Chaque réunion fait l'objet d'un procès-verbal dont le projet est transmis aux administrateurs pour recueillir leurs observations. Le procès-verbal définitif est approuvé lors de la séance suivante et signé par le président et un autre administrateur du conseil ayant participé à la réunion. Les représentants du comité d'entreprise assistent aux réunions ainsi que les commissaires aux comptes de la Société à l'occasion des conseils d'arrêté annuel et semestriel des comptes. Le conseil d'administration est assisté de trois comités permanents dont les attributions et le mode de fonctionnement sont précisés par le règlement intérieur : le comité d'audit, le comité des rémunérations et le comité scientifique. Le règlement intérieur prévoit également la possibilité de créer tout autre comité dont il fixe la composition et les attributions aussi souvent que l'intérêt social l'exige.

Conformément aux dispositions de la recommandation 15 du Code MiddleNext, le conseil est invité à s'interroger annuellement sur son fonctionnement. Le conseil d'administration, nommé le 24 octobre 2011, a fixé dans son règlement intérieur les modalités selon lesquelles il procède à cette évaluation.

1.4. Compte-rendu de l'activité du Conseil au cours de l'exercice 2013

Au cours de l'exercice écoulé, le conseil d'administration de la Société s'est réuni à sept reprises, les 6, 15 et 26 mars, le 18 juin, les 4 et 26 septembre et le 13 décembre. Le président du conseil a présidé ces sept réunions, le taux de participation de l'ensemble des membres étant de 94%.

Lors de ses séances, les principaux points suivants ont été traités :

- Points sur les projets de croissance externe
- Update du business et avancement des projets.
- Points financiers :
 - Révisés trimestriels
 - Plan à 3 ans 2013-2016
 - Présentation et approbation du budget 2014.
- Rapport du Comité des Rémunération :

- Approbation des rémunérations
- Attribution de BSPCE et BSA Administrateurs
- Acquisition définitive d'actions gratuites.
- Points à soumettre à l'Assemblée Générale des actionnaires :
 - Nomination d'un nouvel administrateur
 - Fixation des jetons de présence
 - Renouvellement des délégations et autorisations financières à consentir au conseil d'administration

1.5. Comité d'audit

Le conseil d'administration de la Société sous son ancienne forme de société par actions simplifiée avait mis en place un comité d'audit. Le conseil d'administration de la Société sous sa nouvelle forme de société anonyme a, lors de sa séance du 24 octobre 2011, décidé de maintenir ce comité d'audit précédemment mis en place.

La mission du comité d'audit est, avec indépendance par rapport aux dirigeants de la Société, d'assister le conseil d'administration et veiller à la sincérité des états financiers, à la qualité du contrôle interne, à la pertinence de l'information fournie ainsi qu'au bon exercice par les commissaires aux comptes de leur mission.

Le comité d'audit est chargé notamment :

- d'assurer le suivi du processus d'élaboration de l'information financière ;
- d'assurer le suivi de l'efficacité des systèmes de contrôle interne et de gestion des risques ;
- d'assurer le suivi du contrôle légal des comptes annuels et des comptes consolidés par les commissaires aux comptes ;
- d'émettre une recommandation sur les commissaires aux comptes dont la nomination proposée à l'assemblée générale et de revoir les conditions de leur rémunération ;
- d'assurer le suivi de l'indépendance des commissaires aux comptes ;
- d'examiner les conditions d'utilisation éventuelle des produits dérivés ;
- de prendre connaissance périodiquement de l'état des contentieux importants ; et
- de manière générale, d'apporter tout conseil et formuler toute recommandation appropriée dans les domaines ci-dessus au conseil d'administration.

Le comité d'audit est, si possible, composé au minimum de deux membres nommés par le conseil d'administration. La durée des fonctions des membres du comité d'audit coïncide avec celle de leur mandat de membre du conseil d'administration. Les membres du comité d'audit sont choisis parmi les membres du conseil d'administration et, dans la mesure du possible, deux tiers d'entre eux sont des membres indépendants, dont un disposant de compétences particulières en matière financière ou comptable, étant précisé que tous les membres possèdent des compétences minimales en matière financière et comptable.

A la date d'enregistrement du présent document de référence, les membres du comité d'audit sont :

- Madame Dominique Takizawa, membre indépendant et disposant de compétences financières et comptables, et
- Monsieur Olivier Martinez, administrateur.

Madame Dominique Takizawa assure la présidence de ce comité.

Il est précisé que Madame Takizawa est le membre du Conseil « ayant des compétences spécifiques en matière financière ou comptable », du fait de son expérience de près de 25 ans dans l'industrie pharmaceutique et des postes de direction générale qu'elle a tenus auprès de Sanofi Pasteur, Biomérieux et Institut Mérieux.

Ce nombre de deux a été jugé suffisant en l'état eu égard au nombre total d'administrateurs de la Société. Le règlement intérieur du comité d'audit, adopté le 24 octobre 2011 après approbation par le conseil d'administration, précise les missions du comité d'audit ainsi que ses modalités d'organisation, notamment le nombre minimum de réunions annuelles du comité. Il précise également que le comité peut entendre tout membre du conseil d'administration de la Société et procéder à la réalisation de tout audit interne ou externe sur tout sujet qu'il estime relever de sa mission. Le président du comité d'audit en informe au préalable le conseil d'administration. En particulier, le comité d'audit a la faculté de procéder à l'audition des personnes qui participent à l'élaboration des comptes ou à leur contrôle (vice-président finance, directeur administratif et financier et principaux responsables de la direction financière). Il dispose d'un droit de consultation directe, indépendant et confidentiel, des commissaires aux comptes.

Le comité d'audit s'est réuni trois fois au cours de l'exercice 2013, les 15 janvier, 15 mars et 4 septembre 2013.

1.6. Comité des rémunérations

Le conseil d'administration de la Société sous son ancienne forme de société par actions simplifiée avait mis en place un comité des rémunérations. Le conseil d'administration de la Société sous sa nouvelle forme de société anonyme a, lors de sa séance du 24 octobre 2011, décidé de maintenir ce comité.

Le comité des rémunérations est notamment chargé :

- d'examiner les principaux objectifs proposés par la direction générale en matière de rémunération des dirigeants non mandataires sociaux de la Société, y compris les plans d'actions gratuites et d'options de souscription ou d'achat d'actions ;
- d'examiner la rémunération des dirigeants non mandataires sociaux, y compris les plans d'actions gratuites et d'options de souscription ou d'achat d'actions, les régimes de retraite et de prévoyance et les avantages en nature ;
- de formuler, auprès du conseil d'administration, des recommandations et propositions concernant :
 - la rémunération, le régime de retraite et de prévoyance, les avantages en nature, les autres droits pécuniaires, y compris en cas de cessation d'activité, des membres du conseil d'administration. Le comité propose des montants et des structures de rémunération et, notamment, des règles de fixation de la part variable prenant en compte la stratégie, les objectifs et les résultats de la Société ainsi que les pratiques du marché, et
 - les plans d'actions gratuites, d'options de souscription ou d'achat d'actions et tout autre mécanisme similaire d'intéressement et, en particulier, les attributions nominatives aux membres du conseil d'administration,
- d'examiner le montant total des jetons de présence et leur système de répartition entre les membres du conseil d'administration, ainsi que les conditions de remboursement des frais éventuellement exposés par les membres du conseil d'administration,
- de préparer et de présenter les rapports le cas échéant prévus par le règlement intérieur du conseil d'administration, et
- de préparer toute autre recommandation qui pourrait lui être demandée par le conseil d'administration en matière de rémunération.

De manière générale, le comité apporte tout conseil et formule toute recommandation appropriée dans les domaines ci-dessus.

Le Comité des rémunérations est, si possible, composé au minimum de deux membres nommés par le conseil d'administration étant précisé qu'aucun membre du conseil d'administration exerçant des fonctions de direction au sein de la Société ne peut être membre du comité. La durée des fonctions des membres du comité des rémunérations coïncide avec celle de leur mandat de membre du conseil d'administration.

A la date du présent document de référence, les membres du comité des rémunérations sont :

- Madame Ekaterina Smirnyagina
- Monsieur Laurent Arthaud

Dans le cadre de sa mission, le comité peut demander au président du conseil d'administration à bénéficier de l'assistance de tout cadre dirigeant de la Société dont les compétences pourraient faciliter le traitement d'un point à l'ordre du jour.

Le comité s'est réuni une fois au cours de l'exercice 2013.

1.8. Principes et règles qui déterminent la rémunération des mandataires sociaux

La Société applique l'ensemble des recommandations du Code MiddleNext relatives à la rémunération des dirigeants mandataires sociaux et à celle des administrateurs non dirigeants.

Les informations détaillées relatives à ces rémunérations et leur présentation figurent au chapitre 15 du document de référence établi au titre de l'année 2013.

Pour l'exercice 2013, la partie variable de la rémunération du directeur général et du directeur général délégué était fonction de certains objectifs qualitatifs liés à la maîtrise de la gestion financière, au développement des collaborations, au lancement de certains essais cliniques, à la signature de contrats de faisabilité et l'intensification du développement de l'activité de la Société.

Le conseil d'administration a évalué le degré de réalisation de ces objectifs lors de sa réunion du 13 décembre 2013 et a décidé, sur proposition du comité des rémunérations, du montant des rémunérations attribuées au titre de l'exercice.

1.9. Autres éléments de gouvernance

Les dispositions relatives à la participation aux assemblées figurent à l'article 19 des statuts disponibles sur le site de la Société. Les informations visées à l'article L. 225-100-3 du Code de commerce, susceptibles d'avoir une incidence en cas d'offre publique, sont détaillées dans le document de référence.

2. Procédures de gestion des risques et de contrôle interne mises en place par la Société

Pour la rédaction de cette partie de son rapport, la Société s'est appuyée sur le guide de mise en œuvre du cadre de référence sur le contrôle interne adapté aux valeurs moyennes et petites mis à jour et publié par l'AMF le 22 juillet 2010.

2.1. Principes généraux de gestion des risques

A) Définition

ADOCIA poursuit la formalisation de sa démarche de gestion des risques. Cette démarche vise à identifier l'ensemble des risques et facteurs de risque pouvant affecter les activités et processus de l'entreprise et à définir les moyens permettant de gérer ces risques et de les maintenir ou de les ramener à un niveau acceptable pour la Société. Elle a pour vocation à englober toutes les typologies de risques et à s'appliquer à toutes les activités de la Société et du Groupe.

B) Les objectifs de la gestion des risques

ADOCIA adopte la définition de la gestion des risques proposée par l'Autorité des marchés financiers⁷¹, selon laquelle la gestion des risques est un levier de management de la Société qui contribue à :

- créer et préserver la valeur, les actifs et la réputation de la Société ;
- sécuriser la prise de décision et les processus de la Société pour favoriser l'atteinte des objectifs ;
- favoriser la cohérence des actions avec les valeurs de la Société ;
- mobiliser les collaborateurs autour d'une vision commune des principaux risques de la Société.

C) Composantes du dispositif de gestion des risques

Les facteurs de risques identifiés à ce jour par la Société sont présentés au chapitre 4 du document de référence 2013.

2.2. Articulation entre la gestion des risques et le contrôle interne

La gestion des risques vise à identifier et analyser les principaux risques et facteurs de risque pouvant affecter les activités, processus et objectifs de l'entreprise et à définir les moyens permettant de maintenir ces risques à un niveau acceptable, notamment en mettant en place des mesures préventives et des contrôles qui relèvent du dispositif de contrôle interne.

Parallèlement, le dispositif de contrôle interne s'appuie notamment sur la gestion des risques pour identifier les principaux risques à maîtriser. Historiquement, la Société a élaboré et développé un dispositif de contrôle interne depuis l'origine de la Société, alors que la formalisation de la démarche de gestion des risques est plus récente. La Société s'engage maintenant dans une démarche d'articulation des deux dispositifs, qui vise notamment à identifier les modalités de contrôles dont doivent faire l'objet les processus clés de l'entreprise susceptibles d'être affectés par des risques analysés comme « majeurs ».

2.3. Principes généraux de contrôle interne

A) Définition

ADOCIA adopte la définition du contrôle interne proposée par l'Autorité des marchés financiers⁷², selon laquelle le contrôle interne est un dispositif mis en œuvre par la Société qui vise à assurer :

⁷¹ Guide de mise en œuvre du cadre de référence sur le contrôle interne adapté aux valeurs moyennes et petites mis à jour le 22 juillet 2010

⁷² Guide de mise en œuvre du cadre de référence sur le contrôle interne adapté aux valeurs moyennes et petites mis à jour le 22 juillet 2010

- la conformité aux lois et règlements ;
- l'application des instructions et orientations fixées par la direction générale ;
- le bon fonctionnement des processus internes de la Société ;
- la fiabilité des informations financières ; et

d'une façon générale, contribue à la maîtrise de ses activités, à l'efficacité de ses opérations et à l'utilisation efficiente de ses ressources.

ADOCIA a poursuivi la mise en œuvre au cours de l'exercice d'un processus de contrôle interne destiné à « garantir en interne la pertinence et la fiabilité des informations utilisées et diffusées dans les activités de la Société ».

B) Les composantes et acteurs du contrôle interne

Organisation

Le dispositif de contrôle interne repose sur une organisation claire des responsabilités, des référentiels, des ressources et des procédures mises en œuvre. Depuis l'origine, la Société s'est dotée d'un système d'assurance de qualité. Les processus de l'ensemble des domaines d'activité sont décrits par des procédures (*Procédures Opératoires Standards ou POS*), des modes opératoires, des notices et des formulaires. Ces documents écrits retracent le déroulement des activités, définissent les moyens et les responsabilités des intervenants, précisent le savoir-faire de la Société et donnent des instructions précises pour effectuer une opération donnée.

L'ensemble des acteurs de la Société est impliqué dans le dispositif de contrôle interne.

Les procédures relatives à la gestion des projets et au suivi des activités.

La Société a mis en place une organisation spécifique pour suivre les projets et s'assurer du respect des objectifs fixés par la Direction Générale, dans les délais et dans les budgets définis. Pour chacun des projets développés par la Société, un responsable de projets (« *Project Leader* ») est nommé. Il reporte au Directeur de la R&D et a autorité pour faire appel aux compétences des différents services de la Société, afin de mener à bien les activités définies par la Direction Générale. Il est notamment en charge de définir les programmes de recherche, de valider les objectifs avec la Direction Générale, de suivre leur réalisation en lien avec le planning défini et d'assurer la coordination avec les partenaires.

Par ailleurs, la Société a mis en place dès 2006 un comité scientifique qui a pour mission de revoir les grandes orientations scientifiques de la Société. Il propose des méthodes et des stratégies pour l'atteinte des objectifs scientifiques de la Société. Il évalue les travaux menés par la Société et les résultats obtenus.

Le comité scientifique se réunit une à deux fois par an. Les travaux du département scientifique de la Société lui sont présentés lors de ces réunions. Sur la base des données présentées, les membres du Comité formulent des recommandations au Directeur de la Recherche et Développement, Monsieur Olivier Soula.

Les membres externes du comité scientifique sont Monsieur Jean Marie Lehn et Monsieur Bernard Cabane.

Les procédures relatives aux processus opérationnels

Toute la documentation relative au système qualité est enregistrée sur un intranet dédié qui permet d'optimiser l'accès aux documents et leur adaptation permanente aux évolutions de l'activité (gestion du cycle de vie des documents). L'objectif poursuivi est une amélioration continue de la

qualité, des processus de fonctionnement de la Société et du Groupe, que ce soient les processus opérationnels, les processus de management ou les processus de support.

Le système d'assurance de qualité couvre les domaines suivants :

- l'assurance de qualité, l'hygiène et la sécurité, la gestion des risques ;
- le domaine administratif, juridique, social et financier, y compris le contrôle interne. Il est prévu d'inclure également la communication et les règles liées à la cotation de la Société sur Euronext ;
- la recherche et développement pharmaceutique, préclinique et clinique ;

S'agissant des systèmes d'information, des procédures, incorporées au système qualité, définissent les règles en matière d'accès, de protection et de stockage des informations. Une Charte Informatique a également été mise en place.

C) Les procédures relatives à l'information financière

La Société a mis en place l'organisation suivante pour limiter les risques en matière de gestion financière :

- La Direction générale de la Société et plus particulièrement le personnel de la Direction Financière ont le souci de l'amélioration du contrôle interne et intègrent les recommandations des auditeurs externes et du comité d'audit,
- La Société maintient une séparation en interne, entre la production et la supervision des états financiers et fait intervenir des experts indépendants pour l'évaluation de postes comptables complexes,
- Un expert-comptable intervient pour vérifier les travaux semestriels et annuels, pour les comptes sociaux et les comptes présentés aux normes IFRS,
- La gestion de la paye est sous-traitée à un cabinet spécialisé indépendant,

Surveillance du dispositif de contrôle interne, revues régulières

La Direction générale de la Société a mis en place des procédures spécifiques de contrôle interne qui consistent en des revues régulières des informations clés relatives à chaque activité. Pour chacun des domaines répertoriés ci-dessous, des informations considérées comme significatives pour les activités correspondantes ont été identifiées et sélectionnées. Elles doivent être représentatives de la réalité de l'activité et permettre de retracer cette dernière aussi bien quantitativement que qualitativement, y compris la prise en compte de la conformité aux normes qui gouvernent cette activité. Ces informations clés doivent être vérifiables et documentées. Elles ont vocation à être mises à jour chaque mois par les personnes qui effectuent l'activité. Ce dispositif couvre les domaines suivants :

- les informations concernant les projets de Recherche et Développement (préclinique, clinique, pharmaceutique) ;
- le reporting financier et les opérations portant sur le capital ;
- les aspects juridiques de la Société, les aspects réglementaires et la propriété intellectuelle ;
- la communication de l'information comptable et financière ainsi que scientifique et institutionnelle ;
- la qualité et le système d'information ;
- les ressources humaines et la paie.

Ces revues se font tout d'abord au sein du « CODIR », le Comité de Direction de la société qui est composé du Président directeur général, du Directeur de la R&D, du Directeur Administratif et Financier, et du Directeur du Business Développement. Ce comité se réunit au minimum une fois par semaine. Il revoit les données avec le reporting. Ces revues ont pour objet d'assurer que les

informations relatives à chacun des éléments du champ d'application reflètent avec sincérité l'activité et la situation du Groupe.

Des revues des informations clés relatives à chaque activité sont également organisées lors du Comité Opérationnel (« COMOP ») qui se réunit toutes les 3 semaines, et qui regroupe les membres du CODIR et l'ensemble des chefs de services de la société.

D'une manière générale, l'ensemble des options comptables de la société est défini par le Directeur Financier, discuté avec la Direction générale et les Commissaires aux Comptes puis présenté au Comité d'Audit et débattu avec ce dernier. Ceci permet d'assurer une parfaite conformité des pratiques de la Société avec les normes françaises et internationales (IFRS) ainsi qu'une cohérence dans la présentation des comptes.

En fin de chaque année, un budget détaillé est préparé pour l'exercice suivant par le Directeur Financier et validé par la Direction générale. Ce budget est présenté au Conseil d'administration. A la fin de chaque trimestre, les équipes comptables mettent en œuvre une clôture des comptes sociaux des sociétés du Groupe.

Des revues budgétaires organisées avec l'ensemble des responsables opérationnels permettent d'assurer une validation analytique des écritures et une revue de l'ensemble des dépenses, et un *reporting* est préparé par le Directeur Financier à l'attention de la Direction générale et des administrateurs. Ce *reporting* est présenté et discuté périodiquement lors de séances du Conseil d'administration.

Toutefois, il est précisé que le contrôle interne mis en place au sein de la Société ne peut fournir une garantie absolue que les objectifs de la société seront atteints.

Acteurs du contrôle interne

L'ensemble des acteurs de la Société, organes de gouvernance et salariés, est impliqué dans le dispositif de contrôle interne.

Depuis la création de la Société, la Direction générale a exercé un rôle moteur pour définir et impulser le dispositif de contrôle interne puis la gestion des risques.

2.5. Limites de la gestion des risques et du contrôle interne et pistes d'amélioration

En 2014, la Société va continuer de faire vivre le système de gestion des risques et, à améliorer le suivi des plans d'action identifiés. Parallèlement, la Société va travailler à actualiser son dispositif de contrôle interne en prenant en compte l'évolution de son organisation interne et de son activité ainsi qu'une plus grande articulation avec le processus de gestion des risques.

Le conseil d'administration approuve les termes du présent rapport qui sera présenté à l'assemblée générale des actionnaires qui statuera sur les comptes de l'exercice 2013.

3. Représentation des femmes et des hommes au conseil d'administration

Conformément aux dispositions de la loi n°2011-103, du 27 janvier 2011 relative à la représentation équilibrée des femmes et des hommes au sein des conseils d'administration et de surveillance et à l'égalité professionnelle, à ce jour le conseil d'administration comprend deux femmes sur les six membres composant le conseil, en la personne de Madame Dominique Takizawa et Madame Ekaterina Smirnyagina.

Le président du conseil d'administration

ANNEXE II - Rapport des commissaires aux comptes sur le rapport du président

ODICEO

ERNST & YOUNG et Autres

Adocia

Exercice clos le 31 décembre 2013

Rapport des commissaires aux comptes, établi en application de l'article L. 225-235 du Code de commerce, sur le rapport du président du conseil d'administration de la société Adocia

ODICEO
115, boulevard de Stalingrad
B.P. 52038
69616 Villeurbanne Cedex
S.A. au capital de € 275.000

Commissaire aux Comptes
Membre de la compagnie
régionale de Lyon

ERNST & YOUNG et Autres
Tour Oxygène
10-12 boulevard Marius Vivier Merle
69393 Lyon cedex 03
S.A.S. à capital variable

Commissaire aux Comptes
Membre de la compagnie
régionale de Versailles

Adocia

Exercice clos le 31 décembre 2013

Rapport des commissaires aux comptes, établi en application de l'article L. 225-235 du Code de commerce, sur le rapport du président du conseil d'administration de la société Adocia

Aux Actionnaires,

En notre qualité de commissaires aux comptes de la société Adocia et en application des dispositions de l'article L. 225-235 du Code de commerce, nous vous présentons notre rapport sur le rapport établi par le président de votre société conformément aux dispositions de l'article L. 225-37 du Code de commerce au titre de l'exercice clos le 31 décembre 2013.

Il appartient au président d'établir et de soumettre à l'approbation du conseil d'administration un rapport rendant compte des procédures de contrôle interne et de gestion des risques mises en place au sein de la société et donnant les autres informations requises par l'article L. 225-37 du Code de commerce relatives notamment au dispositif en matière de gouvernement d'entreprise.

Il nous appartient :

- de vous communiquer les observations qu'appellent de notre part les informations contenues dans le rapport du président, concernant les procédures de contrôle interne et de gestion des risques relatives à l'élaboration et au traitement de l'information comptable et financière, et
- d'attester que ce rapport comporte les autres informations requises par l'article L. 225-37 du Code de commerce, étant précisé qu'il ne nous appartient pas de vérifier la sincérité de ces autres informations.

Nous avons effectué nos travaux conformément aux normes d'exercice professionnel applicables en France.

Informations concernant les procédures de contrôle interne et de gestion des risques relatives à l'élaboration et au traitement de l'information comptable et financière

Les normes d'exercice professionnel requièrent la mise en œuvre de diligences destinées à apprécier la sincérité des informations concernant les procédures de contrôle interne et de gestion des risques relatives à l'élaboration et au traitement de l'information comptable et financière contenues dans le rapport du président. Ces diligences consistent notamment à :

- prendre connaissance des procédures de contrôle interne et de gestion des risques relatives à l'élaboration et au traitement de l'information comptable et financière sous-tendant les informations présentées dans le rapport du président ainsi que de la documentation existante ;
- prendre connaissance des travaux ayant permis d'élaborer ces informations et de la documentation existante ;

- déterminer si les déficiences majeures du contrôle interne relatif à l'élaboration et au traitement de l'information comptable et financière que nous aurions relevées dans le cadre de notre mission font l'objet d'une information appropriée dans le rapport du président.

Sur la base de ces travaux, nous n'avons pas d'observation à formuler sur les informations concernant les procédures de contrôle interne et de gestion des risques de la société relatives à l'élaboration et au traitement de l'information comptable et financière contenues dans le rapport du président du conseil d'administration, établi en application des dispositions de l'article L. 225-37 du Code de commerce.

Autres informations

Nous attestons que le rapport du président du conseil d'administration comporte les autres informations requises à l'article L. 225-37 du Code de commerce.

Villeurbanne et Lyon, le 24 mars 2014

Les Commissaires aux Comptes

ODICEO

ERNST & YOUNG et Autres

Sylvain Boccon-Gibod

Sylvain Lauria

ANNEXE III - Rapport l'organisme tiers indépendant sur les informations sociales, environnementales et sociétales consolidées figurant dans le rapport de gestion

Adocia

Exercice clos le 31 décembre 2013

Rapport de l'organisme tiers indépendant sur les informations sociales, environnementales et sociétales consolidées figurant dans le rapport de gestion

Aux Actionnaires,

En notre qualité d'organisme tiers indépendant dont la recevabilité de la demande d'accréditation a été admise par le COFRAC sous le numéro 3-1050 et membre du réseau de l'un des commissaires aux comptes de la société Adocia, nous vous présentons notre rapport sur les informations sociales, environnementales et sociétales consolidées relatives à l'exercice clos le 31 décembre 2013, présentées dans le chapitre 19 du rapport de gestion (correspondant aux paragraphes 8.3, 8.4, et 17.7 du document de référence), ci-après les « Informations RSE », en application des dispositions de l'article L. 225-102-1 du Code de commerce.

Responsabilité de la société

Il appartient au conseil d'administration d'établir un rapport de gestion comprenant les Informations RSE prévues à l'article R. 225-105-1 du Code de commerce, conformément aux référentiels utilisés par la société, composés d'instructions et règles internes (ci-après les « Référentiels ») dont un résumé figure au cas par cas dans le texte du rapport.

Indépendance et contrôle qualité

Notre indépendance est définie par les textes réglementaires, le code de déontologie de la profession ainsi que les dispositions prévues à l'article L. 822-11 du Code de commerce. Par ailleurs, nous avons mis en place un système de contrôle qualité qui comprend des politiques et des procédures documentées visant à assurer le respect des règles déontologiques, des normes professionnelles et des textes légaux et réglementaires applicables.

Responsabilité de l'organisme tiers indépendant

Il nous appartient, sur la base de nos travaux :

- d'attester que les Informations RSE requises sont présentes dans le rapport de gestion ou font l'objet, en cas d'omission, d'une explication en application du troisième alinéa de l'article R. 225-105 du Code de commerce (Attestation de présence des Informations RSE) ;
- d'exprimer une conclusion d'assurance modérée sur le fait que les Informations RSE, prises dans leur ensemble, sont présentées, dans tous leurs aspects significatifs, de manière sincère, conformément aux Référentiels (Avis motivé sur la sincérité des Informations RSE).

Nos travaux ont été effectués par une équipe de deux personnes entre mars et avril 2014 pour une durée d'environ deux semaines.

Nous avons conduit les travaux décrits ci-après conformément aux normes professionnelles applicables en France et à l'arrêté du 13 mai 2013 déterminant les modalités dans lesquelles l'organisme tiers indépendant conduit sa mission, et concernant l'avis motivé de sincérité, à la norme internationale ISAE 300012.

1. Attestation de présence des Informations RSE

Nous avons pris connaissance, sur la base d'entretiens avec les responsables des directions concernées, de l'exposé des orientations en matière de développement durable, en fonction des conséquences sociales et environnementales liées à l'activité de la société et de ses engagements sociétaux et, le cas échéant, des actions ou programmes qui en découlent.

Nous avons comparé les Informations RSE présentées dans le rapport de gestion avec la liste prévue par l'article R. 225-105-1 du Code de commerce.

En cas d'absence de certaines informations consolidées, nous avons vérifié que des explications étaient fournies conformément aux dispositions de l'article R. 225-105 alinéa 3 du Code de commerce.

Nous avons vérifié que les Informations RSE couvraient le périmètre consolidé, à savoir la société ainsi que ses filiales au sens de l'article L. 233-1 et les sociétés qu'elle contrôle au sens de l'article L. 233-3 du Code de commerce.

Sur la base de ces travaux, nous attestons de la présence dans le rapport de gestion des Informations RSE requises.

2. Avis motivé sur la sincérité des Informations RSE

Nature et étendue des travaux

Nous avons mené trois entretiens avec les personnes responsables de la préparation des Informations RSE auprès des directions financière, ressources humaines et qualité-sécurité-environnement, en charge des processus de collecte des informations et, le cas échéant, responsables des procédures de contrôle interne et de gestion des risques, afin :

- d'apprécier le caractère approprié des Référentiels au regard de leur pertinence, leur exhaustivité, leur fiabilité, leur neutralité et leur caractère compréhensible, en prenant en considération, le cas échéant, les bonnes pratiques du secteur ;
- de vérifier la mise en place d'un processus de collecte, de compilation, de traitement et de contrôle visant à l'exhaustivité et à la cohérence des Informations RSE et prendre connaissance des procédures de contrôle interne et de gestion des risques relatives à l'élaboration des Informations RSE.

Nous avons déterminé la nature et l'étendue de nos tests et contrôles en fonction de la nature et de l'importance des Informations RSE au regard des caractéristiques de la société, des enjeux sociaux et environnementaux de ses activités, de ses orientations en matière de développement durable et des bonnes pratiques sectorielles.

Pour les informations RSE que nous avons considérées les plus importantes¹³:

¹² ISAE 3000 – Assurance engagements other than audits or reviews of historical information

¹³ Informations environnementales et sociétales : les mesures de prévention, de recyclage et d'élimination des déchets, la consommation d'énergie, la loyauté des pratiques (les mesures prises en faveur de la santé et de la sécurité des consommateurs).

Informations sociales : l'emploi (l'effectif total et répartitions, les embauches et les licenciements), les conditions de santé et sécurité au travail, les accidents du travail, notamment leur fréquence et leur gravité, les politiques mises en œuvre en matière de formation.

- Au niveau de l'entité consolidante, nous avons consulté les sources documentaires et mené des entretiens pour corroborer les informations qualitatives (organisation, politiques, actions, etc.), nous avons mis en œuvre des procédures analytiques sur les informations quantitatives et vérifié, sur la base de sondages, les calculs ainsi que la consolidation des données et nous avons vérifié leur cohérence et leur concordance avec les autres informations figurant dans le rapport de gestion.

Pour les autres informations RSE consolidées, nous avons apprécié leur cohérence par rapport à notre connaissance de la société.

Enfin, nous avons apprécié la pertinence des explications relatives, le cas échéant, à l'absence totale ou partielle de certaines informations.

Nous estimons que les méthodes d'échantillonnage et tailles d'échantillons que nous avons retenues en exerçant notre jugement professionnel nous permettent de formuler une conclusion d'assurance modérée ; une assurance de niveau supérieur aurait nécessité des travaux de vérification plus étendus. Du fait du recours à l'utilisation de techniques d'échantillonnages ainsi que des autres limites inhérentes au fonctionnement de tout système d'information et de contrôle interne, le risque de non-détection d'une anomalie significative dans les Informations RSE ne peut être totalement éliminé.

Conclusion

Sur la base de nos travaux, nous n'avons pas relevé d'anomalie significative de nature à remettre en cause le fait que les Informations RSE, prises dans leur ensemble, sont présentées, de manière sincère, conformément aux Référentiels.

Observations

Sans remettre en cause la conclusion ci-dessus, nous attirons votre attention sur les éléments suivants :

- Les définitions et procédures de reporting n'ont pas été systématiquement formalisées, en particulier pour le calcul des indicateurs sur l'environnement et les heures de formation.

Paris-La Défense, le 24 avril 2014

L'Organisme Tiers Indépendant
ERNST & YOUNG et Associés

Christophe Schmeitzky
Associé Développement durable

Bruno Perrin
Associé