

ADOCIA



innovative medicine
for everyone, everywhere

DOCUMENT DE REFERENCE 2016 CONTENANT LE RAPPORT FINANCIER ANNUEL ET LE RAPPORT DE GESTION

Société anonyme au capital de 685 976,30 euros

Siège social : 115 avenue Lacassagne
69003 Lyon, France
487 647 737 RCS Lyon



Le présent document de référence a été déposé auprès de l'Autorité des marchés financiers (l'« AMF ») le 11 avril 2017 conformément à l'article 212-13 de son règlement général. Il pourra être utilisé à l'appui d'une opération financière s'il est complété par une note d'opération visée par l'AMF. Ce document a été établi par l'émetteur et engage la responsabilité de ses signataires.

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).

SOMMAIRE

1.	PERSONNES RESPONSABLES	10
A.	Responsable du document de référence	10
B.	Attestation de la personne responsable	10
C.	Responsable de l'information financière	10
2.	CONTROLEURS LEGAUX DES COMPTES	11
A.	Commissaires aux comptes titulaires	11
B.	Commissaires aux comptes suppléants	11
C.	Attestation des honoraires versés aux contrôleurs légaux	12
3.	INFORMATIONS FINANCIERES SELECTIONNEES	13
4.	FACTEURS DE RISQUES	15
A.	Risques liés à la mise en œuvre de la stratégie de la Société	15
B.	Risques liés à l'activité de la Société	18
C.	Risques liés à l'organisation de la Société	21
D.	Risques règlementaires et juridiques	23
E.	Risques financiers	27
F.	Risques de marché	30
G.	Assurances et couverture des risques	32
H.	Faits exceptionnels et litiges	33
5.	INFORMATIONS CONCERNANT LA SOCIETE	34
A.	Histoire et évolution de la Société	34
B.	Investissements	37
6.	APERCU DES ACTIVITES	38
A.	Présentation générale d'Adocia	38
B.	Le Diabète	44
C.	BioChaperone Lispro U100 & U200	51
D.	BioChaperone Combo	58
E.	HinsBet	62
F.	BioChaperone Glucagon	64
G.	BioChaperone Glargine GLP1	67
H.	BioChaperone Combinaisons Prandiales – traitement multi-hormonal pour les diabétiques de type 1	69
I.	Projets historiques d'Adocia qui n'ont pas été poursuivis	70
J.	Une stratégie fondée sur de multiples innovations thérapeutiques avec un business model original et vertueux.	73
7.	ORGANIGRAMME	81

A.	Organisation de la Société	81
B.	Liste des filiales, succursales et établissements secondaires	81
8.	PROPRIETES IMMOBILIERES, USINES ET EQUIPEMENT	82
A.	Descriptif des propriétés immobilières	82
B.	Autres immobilisations corporelles	82
C.	Questions environnementales requises par l'article R. 225-105-1 du code de commerce	82
D.	Informations relatives aux engagements sociétaux en faveur du développement durable requises par l'article R. 225-105-1 du code de commerce	85
9.	EXAMEN DU RESULTAT ET DE LA SITUATION FINANCIERE	88
A.	Présentation générale	88
B.	Présentation des deux derniers exercices	89
10.	TRESORERIE ET CAPITAUX	94
A.	Informations sur les capitaux, liquidités et sources de financement de la Société	94
B.	Flux de trésorerie	95
C.	Restriction à l'utilisation des capitaux	96
D.	Sources de financement nécessaires à l'avenir	96
11.	INVENTIONS, BREVETS, LICENCES, MARQUES ET NOMS DE DOMAINE	97
A.	Politique d'innovation	97
B.	Procédures pour la protection de la propriété intellectuelle	97
C.	Brevets et demandes de brevet	98
D.	Contrats	100
E.	Marques et nom des domaines	102
12.	TENDANCES	103
A.	Communiqué du 05 janvier 2017	103
B.	Communiqué du 19 janvier 2017	104
C.	Communiqué du 27 janvier 2017	105
D.	Communiqué du 14 février 2017	106
E.	Communiqué du 7 mars 2017	107
13.	PREVISIONS OU ESTIMATIONS DU BENEFICE	112
14.	ORGANES D'ADMINISTRATION, DE DIRECTION, DE SURVEILLANCE ET DE DIRECTION GENERALE	113
A.	Dirigeants et administrateurs	113
B.	Conflits d'intérêts au niveau des organes d'administration et de direction générale	118
15.	REMUNERATIONS ET AVANTAGES	119
A.	Rémunérations des mandataires sociaux	119
B.	Sommes provisionnées par la Société aux fins de versement de pensions, retraites et autres avantages au profit des mandataires sociaux	126
C.	Actions attribuées gratuitement, bons de souscription d'actions et options de souscription d'actions attribués aux mandataires sociaux	126

D.	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	127
E.	Éléments soumis au vote des actionnaires en application des dispositions de l'article L. 225-37-2 du code de commerce	127
16.	FONCTIONNEMENT DES ORGANES D'ADMINISTRATION ET DE DIRECTION	130
A.	Direction de la Société	130
B.	Informations sur les contrats liant les dirigeants et la Société	130
C.	Conseil d'administration et comités spécialisés – gouvernement d'entreprise	130
D.	Déclaration relative au gouvernement d'entreprise	133
E.	Rapport du président sur le contrôle interne	134
F.	Informations requises par l'article L. 225-100-3 du code de commerce	134
17.	SALARIES	136
A.	Ressources humaines	136
B.	Instruments financiers donnant accès au capital de la Société consentis aux dix premiers salariés non mandataires sociaux attributaires	138
C.	Participations et valeurs mobilières donnant accès au capital des mandataires sociaux	139
D.	Participation des salariés dans le capital de la Société	140
E.	Accord d'intéressement	140
F.	Epargne salariale	140
G.	Informations sociales requises par l'article R. 225-105-1 du code de commerce	140
18.	PRINCIPAUX ACTIONNAIRES	147
A.	Evolution de la répartition du capital de la Société sur les 3 dernières années, sur une base non diluée	147
B.	Répartition du capital et des droits de vote au 31 décembre 2016 sur une base pleinement diluée	148
C.	Actionnaires significatifs non représentés au conseil d'administration	148
D.	Droits de vote des principaux actionnaires	149
E.	Contrôle de la Société	149
F.	Accords pouvant entraîner un changement de contrôle	149
G.	Etat des nantissements d'actions de la Société	149
19.	OPERATIONS AVEC DES APPARENTES	150
A.	Convention intra-groupe	150
B.	Opérations avec les apparentés	150
C.	Rapport des commissaires aux comptes sur les conventions réglementées établis au titre de l'exercice clos le 31 décembre 2016	150
20.	INFORMATIONS FINANCIERES CONCERNANT LE PATRIMOINE, LA SITUATION FINANCIERE ET LES RESULTATS DE LA SOCIETE	154
A.	Comptes consolidés établis en normes IFRS pour les exercices clos les 31 décembre 2015 et 2016	154
B.	Comptes sociaux établis en normes françaises pour les exercices clos les 31 décembre 2015 et 2016	154

C.	Politique de distribution des dividendes	208
D.	Procédures judiciaires et d'arbitrage	208
E.	Changement significatif de la situation financière ou commerciale	208
21.	INFORMATIONS COMPLEMENTAIRES	209
A.	Capital social	209
B.	Capital Autorisé	213
C.	Acte constitutif et statuts	223
22.	CONTRATS IMPORTANTS	230
A.	Contrats OSEO Innovation en date du 25 avril 2012	230
B.	Contrat COFACE – Assurance prospection commerciale internationale en date du 1er octobre 2012	231
C.	Contrat de Licence et de collaboration avec Eli Lilly	232
D.	Acquisition d'une licence exclusive sur une nanotechnologie (DriveIn®)	232
23.	INFORMATIONS PROVENANT DE TIERS, DECLARATIONS D'EXPERTS ET DECLARATIONS D'INTERETS	233
A.	Désignation des experts	233
B.	Désignation des tiers	233
24.	DOCUMENTS ACCESSIBLES AU PUBLIC	234
25.	INFORMATIONS SUR LES PARTICIPATIONS	235
26.	GLOSSAIRE	236
27.	ANNEXE I - RAPPORT DU PRESIDENT SUR LE CONTROLE INTERNE	240
A.	Gouvernement d'entreprise	240
B.	Procédures de gestion des risques et de contrôle interne mises en place par la Société	246
28.	ANNEXE II – RAPPORT DES COMMISSAIRES AUX COMPTES SUR LE RAPPORT DU PRESIDENT	251
29.	ANNEXE III - RAPPORT DE L'ORGANISME TIERS INDEPENDANT SUR LES INFORMATIONS SOCIALES, ENVIRONNEMENTALES ET SOCIETALES CONSOLIDEES FIGURANT DANS LE RAPPORT DE GESTION	254

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.B
2. Comptes annuels sociaux - normes françaises	§ 20.A
3. Comptes annuels consolidés - normes IFRS	§ 20.B
4. Rapport de gestion	Voir index ci-dessous
5. Rapport du président sur le contrôle interne	Annexe I
6. Document d'information annuel	§ 5.A.5
7. Communiqué relatif aux honoraires des commissaires aux comptes	§ 2.C
8. Rapport des commissaires aux comptes sur les comptes annuels aux normes françaises et normes IFRS	§ 20.A.6 et 20.B.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	§ 20.B.6
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 B 3 note 8
9. Participation des salariés au capital	§ 17
10. Direction générale de la Société	§ 16

11. Informations concernant les mandataires sociaux	§ 15.A
12. Prises de participations significatives dans des sociétés ayant leur siège en France, ou prises de contrôle de telles sociétés ; cessions de telles participations	§ 20.B .3 note 8
13. Activités des filiales et des sociétés contrôlées	§ 20.B.3 note 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.B.2
16. Evolution du titre – Risque de variation de cours	§ 21.B.3.3
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.D
18. Informations requises par l'article L. 225-100-3 du code de commerce	§ 16.F
19. Informations sociales et environnementales	§ 8.C – 8.D et 17.G
20. Tableau des résultats des cinq derniers exercices	§ 20.B. 5
21. Délégations en matière d'augmentation de capital	§ 21.B

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 et, le cas échéant, sa filiale, Adocia Inc., société de droit de l'Etat du Delaware, dont le siège social est situé 11 Briercliff Dove Canyon CA 92679, Etats-Unis d'Amérique.

Les comptes consolidés établis selon les normes IFRS pour l'exercice clos au 31 décembre 2016 figurent aux pages 155 à 187 du présent document de référence. Le rapport des commissaires aux comptes relatif aux comptes consolidés établis selon les normes IFRS pour l'exercice clos au 31 décembre 2016 est présenté en pages 188 à 191 présent document de référence.

Les comptes sociaux établis en normes françaises pour l'exercice clos au 31 décembre 2016 figurent en pages 192 à 206 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 2016 est présenté en pages 207 à 209.

Le présent document de référence présente ou incorpore par référence les comptes annuels audités de la Société pour les exercices clos aux 31 décembre 2014, 2015 et 2016.

En application de l'article 28 du règlement (CE) n°809/2004 du 29 avril 2004, les comptes annuels et consolidés 2014 et 2015, établis respectivement en normes françaises et IFRS, sont incorporés par référence dans le présent document de référence.

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 de dépôt 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 de dépôt du présent document de référence, pourraient également avoir un effet défavorable significatif.

1. PERSONNES RESPONSABLES

A. RESPONSABLE DU DOCUMENT DE REFERENCE

Monsieur Gérard Soula, président directeur général.

B. 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 de sa filiale et que les informations relevant du rapport de gestion répertoriées en page 6 présentent un tableau fidèle de l'évolution des affaires, des résultats et de la situation financière de la Société et de sa filiale 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.

Le 11 avril 2017,

Gérard Soula

Président directeur général

C. RESPONSABLE DE L'INFORMATION FINANCIERE

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

A. COMMISSAIRES AUX COMPTES TITULAIRES

ODICEO

représenté par Monsieur 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 Monsieur Sylvain Lauria, associé,
1-2 place des saisons, 92 400 Courbevoie La Défense,
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.

B. COMMISSAIRES AUX COMPTES SUPPLEANTS

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 d'un des contrôleurs légaux.

C. ATTESTATION DES HONORAIRES VERSES AUX CONTROLEURS LEGAUX

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

<i>(en milliers d'euros)</i>	Ernst & Young		Odicéo	
	2016	2015	2016	2015
Audit				
* commissariat aux comptes, certification, examen des comptes individuels et comptes consolidés	35	33	35	33
* autres prestations et diligences directement liées à la mission du commissaire aux comptes		4	3	
Sous total	35	37	38	33
Autres prestations				
* fiscales				
* autres				
Sous total				
TOTAL	35	37	38	33

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 2015 et 2016 figurant au paragraphe 20.A du présent document de référence.

Les comptes consolidés retraités en normes IFRS sont présentés au paragraphe 20.1 du présent document de référence. Les comptes sociaux en normes françaises ont seuls une valeur légale et sont reproduits en annexe du présent document de référence accompagnés des rapports des commissaires aux comptes.

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 2015 et 2016 (normes IFRS)

Informations financières sélectionnées du compte de résultat :

En milliers d'euros normes IFRS	31/12/2016	31/12/2015
	(*)	(**)
Chiffre d'affaires	22 488	36 936
Subvention, crédit d'impôt recherche, et autres	7 966	7 818
Produits opérationnels	30 454	44 753
Charges d'exploitation hors dotations et reprises	(37 692)	(34 182)
Dotations et reprises d'amortissements et provisions	(763)	(468)
Résultat opérationnel courant	(8 001)	10 103
Autres produits et charges opérationnels		
Résultat opérationnel	(8 001)	10 103
Produits financiers	646	2 548
Charges financières	(466)	(430)
Résultat financier	181	2 118
Résultat avant impôt	(7 821)	12 220
Charge d'impôt	(72)	333
Résultat net	(7 892)	12 553

(*) Reconnaissance du versement initial (up-front payment) de 50 millions de dollars (41 millions d'euros), reçu d'Eli Lilly à la suite de la signature du contrat de licence avec Eli Lilly le 18 décembre 2014, de manière linéaire sur la durée anticipée du contrat pour un montant de 10,7 millions d'euros sur l'exercice 2016.

(**) Reconnaissance du versement initial (up-front payment) de 50 millions de dollars (41 millions d'euros), reçu d'Eli Lilly à la suite de la signature du contrat de licence avec Eli Lilly le 18 décembre 2014, de manière linéaire sur la durée anticipée du contrat pour un montant de 10,7 millions d'euros sur l'exercice 2015. Reconnaissance du versement d'un jalon (milestone payment) de 10 millions de dollars (9,1 millions d'euros), reçu d'Eli Lilly en décembre 2015

Informations financières sélectionnées du bilan :

<i>En milliers d'euros normes IFRS</i>	Exercice 2016 (12 mois)	Exercice 2015 (12 mois)
Actif non courant	8 790	2 112
dont matériel de laboratoire	1 521	812
dont autres immobilisations corporelles	1 388	1 118
Actif courant	70 008	85 983
dont trésorerie et équivalents	58 037	72 062
Total actif	78 798	88 095
Capitaux propres	42 762	47 052
Passif non courant	8 019	20 636
dont dettes financières à long terme	6 281	702
Passif courant	28 017	20 407
Total passif	78 798	88 095

Informations financières sélectionnées du tableau des flux de trésorerie :

<i>En milliers d'euros normes IFRS</i>	Exercice 2016 (12 mois)	Exercice 2015 (12 mois)
Flux net de trésorerie généré par l'activité	(13 138)	(6 216)
Flux net de trésorerie lié aux opérations d'investissement	(7 189)	(804)
Flux net de trésorerie lié aux opérations de financement	6 301	29 282
Variation de la trésorerie nette	(14 026)	22 262
Trésorerie et équivalents à l'ouverture	72 062	49 800
Trésorerie et équivalents à la clôture	58 037	72 062

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'acquiescer 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 de dépôt 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.

A. RISQUES LIÉS À LA MISE EN ŒUVRE DE LA STRATÉGIE DE LA SOCIÉTÉ

1. La Société est dépendante de sa plateforme technologique BioChaperone®.

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

Les programmes de recherche visant à identifier de nouveaux produits candidats exigent d'importants moyens techniques, financiers et humains. Si, dans un premier temps, les programmes de recherche peuvent s'avérer prometteurs dans l'identification de possibles produits candidats, rien ne garantit pour autant qu'ils parviennent à générer des produits aptes au développement clinique qui pourraient éveiller l'intérêt d'éventuels partenaires, notamment en raison des facteurs suivants :

- la méthode de recherche employée pourrait ne pas permettre d'identifier d'éventuels produits candidats ; ou
- les produits candidats pourraient, à l'issue de nouvelles études ou d'essais cliniques, se révéler inefficaces, avoir des effets secondaires

dangereux, présenter des propriétés indifférenciées ou d'autres caractéristiques suggérant leur probable inefficacité ou dangerosité.

Si la Société ne parvenait pas à mettre au point des formulations innovantes pour différentes protéines thérapeutiques à partir de sa technologie BioChaperone® à l'issue de ses programmes de recherche ou par tout autre moyen, elle pourrait rencontrer des difficultés pour trouver de nouveaux partenaires, et son activité, sa situation financière, ses résultats, son développement et ses perspectives à moyen et long terme s'en trouveraient significativement affectés.

2. Afin de mettre en œuvre sa stratégie à moyen terme, la Société doit conclure des accords de partenariat.

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.

Dans le cadre de sa stratégie, dès la preuve du concept chez l'homme ou chez l'animal obtenue, la Société cherche à licencier les produits issus de sa technologie BioChaperone® à des partenaires industriels de l'industrie pharmaceutique, des biotechnologies ou des dispositifs médicaux disposant des moyens humains, matériels et financiers permettant notamment de poursuivre et de mener à bien les essais cliniques requis par la réglementation, de déposer des demandes d'autorisation de mise sur le marché, ainsi que de produire et de commercialiser les produits. La Société entend signer à cet effet des accords de licence et de collaboration dans le cadre desquels ses partenaires prendront en charge le développement, la fabrication et la commercialisation de produits incorporant sa technologie et s'engagent à reverser des redevances à la Société sur les ventes éventuelles de ce produit, une fois commercialisé.

Néanmoins, les recherches et les conclusions des études cliniques que la Société conduit par ses propres moyens pourraient échouer à générer des produits candidats suffisamment fiables, efficaces et innovants pour attirer des acteurs majeurs de l'industrie pharmaceutique, des biotechnologies et des dispositifs médicaux et les convaincre de conclure des accords de licence et de collaboration portant sur les produits et les technologies de la Société.

D'autres facteurs, parmi lesquels notamment la demande globale du marché pour certains produits candidats ou dans certains domaines thérapeutiques, ou la concurrence, pourraient par ailleurs empêcher la Société d'attirer des partenaires en vue de licences et/ou de collaborations à venir, et/ou de conclure des accords de licence et de collaboration à des conditions qui lui soient favorables.

Si, malgré ses efforts, la Société ne parvient pas à conclure d'accords de licence et de collaboration, elle risque de manquer des financements nécessaires pour poursuivre le développement en interne de ses produits candidats. L'impossibilité de conclure de tels accords pourrait en outre retarder, voire empêcher le développement, la fabrication et/ou la commercialisation de produits candidats intéressants ou de tout autre produit, et avoir un effet défavorable significatif sur la situation financière et les résultats d'exploitation de la

Société, dans la mesure où les revenus provenant d'accords de licence sur des produits candidats pourraient être retardés, voire ne jamais se matérialiser. Dans une telle hypothèse, la Société pourrait choisir de ne pas commercialiser ni de poursuivre le développement de produits candidats.

3. La commercialisation de produits candidats de la Société dépend souvent des actions entreprises par ses partenaires, qui échappent au contrôle de la Société.

La Société est structurellement dépendante de l'intérêt de ses partenaires pour sa technologie, ainsi que de leur diligence à poursuivre le développement de produits intégrant cette technologie.

Les actuels et futurs partenaires de la Société pourraient en outre rencontrer des difficultés dans l'obtention des validations techniques et cliniques des produits intégrant sa technologie. Les retards ou insuccès en découlant pourraient retarder voire hypothéquer la commercialisation des produits concernés.

La réussite des accords de partenariat de la Société repose sur les efforts et les activités de ses partenaires actuels et futurs, qui jouissent d'une grande latitude pour déterminer les modalités de poursuite des activités planifiées, ainsi que la qualité et la nature des efforts et des moyens qui s'appliqueront aux accords de partenariat. Ces partenaires pourraient en outre ne pas être en mesure de mener à bien le développement et la commercialisation des produits candidats de la Société.

La Société ne peut garantir sa capacité à nouer et à reconduire des partenariats. Elle ne saurait pas davantage garantir la réussite scientifique et/ou commerciale d'un partenariat, ni avoir l'assurance de percevoir des revenus sur la base d'un de ces accords. À titre d'exemple, en décembre 2011, la Société a conclu un premier accord de licence et de collaboration avec Eli Lilly portant sur l'élaboration d'une formulation d'une insuline analogue à action rapide. En 2013, la Société et Eli Lilly ont décidé de mettre un terme audit contrat de licence. En 2014, à la vue de résultats cliniques, la société Eli Lilly a

signé avec Adocia un nouvel accord de licence portant de nouveau sur la formulation d'une insuline analogue ultra rapide BC Lispro. En janvier 2017, Eli Lilly a annoncé sa décision de mettre un terme à cette collaboration.

Les facteurs suivants sont notamment susceptibles de faire échouer les collaborations nouées par la Société :

- les partenaires pourraient 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 voire empêcher la validation du potentiel des produits intégrant la technologie de la Société, étape indispensable à la réussite de sa politique commerciale ;
- des conflits pourraient survenir entre la Société et certains de ses partenaires industriels. Le risque existe en effet que des partenaires de la Société conçoivent ou cherchent à établir une activité à caractère commercial utilisant une technologie concurrente de celle de la Société ou tout ou partie de la technologie de la Société, ou décident de privilégier le développement en interne de produits destinés à des marchés en concurrence avec les produits candidats de la Société, qui seraient de facto concurrents de l'activité de la Société (se référer au paragraphe sur les risques liés à la concurrence ci-dessous) ;
- les partenaires actuels ou futurs pourraient limiter voire mettre fin à leur collaboration avec la Société, ce qui pourrait entraîner des coûts additionnels, des retards et des difficultés de développement, d'obtention des autorisations par les autorités réglementaires et de commercialisation fructueuse des produits candidats de la Société, et avoir un effet défavorable significatif sur son activité, sa situation financière, ses revenus, son développement et ses perspectives. De telles restrictions ou arrêts pourraient entraver la Société dans ses efforts pour attirer de nouveaux partenaires ou porter gravement atteinte à son image dans l'industrie et la

communauté financière. Ils pourraient en outre occasionner une perte d'expertise pour la Société et 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.

En outre, la Société a tiré une grande partie de ses revenus actuels de l'accord de licence et de collaboration conclu avec Eli Lilly en décembre 2014 sur le développement d'une formulation ultra-rapide d'insuline baptisée BioChaperone Lispro. Adocia a perçu un montant initial total de 50 millions de dollars US, ainsi qu'un paiement par étape de 10 millions de dollars en décembre 2015. Selon les termes de cet accord, elle était susceptible de recevoir (i) des versements ultérieurs pouvant totaliser jusqu'à 270 millions de dollars US (si le produit passait avec succès certaines phases cliniques et réglementaires majeures), (ii) des versements pouvant atteindre jusqu'à 240 millions de dollars US si le produit atteignait certains niveaux de ventes et (iii) des redevances graduelles sur les ventes.

En janvier 2017, la société Eli Lilly a décidé de mettre un terme à cette collaboration.

La Société ne peut garantir qu'une collaboration avec un partenaire permettra d'atteindre les étapes cliniques et réglementaires qui lui permettraient de percevoir les revenus escomptés. Toute décision de la part d'un futur partenaire de mettre un terme à son accord avec la Société pourrait mettre en péril son activité, ses résultats d'exploitation et ses perspectives.

Si les partenariats ne génèrent pas les bénéfices escomptés par la Société, son activité, ses résultats d'exploitation et ses perspectives pourraient en être significativement affectés.

B. RISQUES LIÉS À L'ACTIVITÉ DE LA SOCIÉTÉ

1. Les programmes de recherche et les études cliniques sont des processus longs, consommateurs de temps et coûteux, dont l'issue reste incertaine.

Les programmes de recherche visent à identifier de nouveaux produits candidats et mobilisent d'importants moyens techniques, financiers et humains. Seul un faible pourcentage des programmes de recherche menés finit par générer des produits candidats, et la réalisation d'études précliniques jusqu'à leur terme ne saurait garantir la conclusion d'études ou d'essais supplémentaires pour les produits candidats de la Société.

Si un produit candidat passe le stade de développement préclinique, la Société doit alors mettre au point et concevoir des essais cliniques pour en tester les propriétés particulières. Pour mener des essais cliniques, la Société doit d'abord obtenir les autorisations requises pour réaliser ces essais dans les pays où elle vise une mise sur le marché. La Société ne peut présager des délais qui seront nécessaires aux autorités réglementaires pour examiner le protocole d'essai et approuver les dossiers qui leur sont soumis. Par exemple, pour ses essais cliniques de phase III sur le traitement de l'ulcère du pied causé par le diabète réalisés en Inde, la Société a déposé la demande d'autorisation auprès du Drug Controller General of India (organisme national indien de réglementation des médicaments) en septembre 2012. Le traitement de la demande a toutefois été retardé par la réorganisation interne de l'agence de réglementation indienne, et la Société ne s'est vue délivrer l'autorisation finale qu'au mois d'août 2014.

La réalisation des essais cliniques dépendra en effet de différents facteurs tels que l'indication thérapeutique visée, la taille de la population affectée, le design de l'étude clinique, la qualification et l'ouverture des sites cliniques, la disponibilité du produit testé, la proximité des patients par rapport aux sites cliniques, les critères d'éligibilité aux essais, la concurrence pour le recrutement des patients et les taux de recrutement, la conformité aux normes réglementaires et à leurs modifications.

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 existe un risque important d'échec susceptible d'empêcher la poursuite du développement du médicament candidat, comme la mauvaise tolérance du produit, un bénéfice thérapeutique insuffisant, l'incapacité à satisfaire les principaux critères préalablement spécifiés, ou des effets secondaires. Même si la Société obtient des résultats positifs à l'issue d'essais précliniques ou de premières études cliniques, les études à venir risquent de ne pas aboutir. La Société, ses partenaires concernés ou les autorités réglementaires peuvent en outre décider de suspendre ou de mettre fin à des essais cliniques s'ils considèrent que les sujets participant à ces essais sont exposés à des risques de santé.

Les formulations innovantes de protéines thérapeutiques que la Société délivre à ce jour et entend délivrer à l'avenir à ses partenaires industriels actuels et futurs pour intégration dans leurs propres produits pourraient, en outre, ne pas présenter une efficacité et/ou un profil d'innocuité suffisant pour justifier leur commercialisation.

L'incapacité de la Société et/ou de ses partenaires à mener à bien les essais cliniques nécessaires, y compris l'obtention de résultats positifs, et à répondre à certaines autres exigences pour les besoins d'une autorisation réglementaire, pourrait conduire à un abandon ou à un retard de développement des programmes de recherche et des technologies de la Société. Dans ces conditions, la Société pourrait ne jamais percevoir de revenus de certains produits candidats, malgré d'importants investissements.

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.

2. L'homologation réglementaire des produits élaborés à partir des technologies actuelles et futures de la Société, de même que, le cas échéant, leur mise sur le marché, peuvent prendre du temps.

Les technologies développées par la Société n'ont pas encore abouti à la commercialisation de produits. La Société et ses partenaires doivent obtenir les autorisations réglementaires nécessaires pour chaque produit candidat préalablement à leur mise sur le marché ou à leur commercialisation. En Europe, aux États-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.

Les produits candidats de la Société doivent faire l'objet d'essais précliniques sur des animaux et d'essais cliniques sur des êtres humains afin d'être approuvés par les autorités réglementaires compétentes préalablement à leur mise sur le marché. L'obtention de l'autorisation de mise sur le marché (AMM) suppose le respect des normes contraignantes imposées par les autorités réglementaires et la communication aux autorités de considérables données précliniques et cliniques, d'informations concernant le nouveau produit et chacune de ses indications, telles que sa toxicité, son dosage, sa qualité, son efficacité et son innocuité. L'obtention d'une autorisation est un processus long, consommateur de temps et coûteux dont l'issue reste incertaine.

Les facteurs suivants sont notamment susceptibles d'influencer le processus d'autorisation : incapacité des produits candidats de la Société et de ses partenaires à remplir les exigences de l'agence réglementaire en matière d'innocuité, d'efficacité et de qualité, divergences d'interprétation sur les résultats des essais cliniques, problèmes imprévus d'innocuité ou d'effets secondaires, désapprobation des procédés ou des sites de fabrication de fabricants tiers auprès desquels la Société et ses partenaires s'approvisionnent en fournitures cliniques et industrielles, et

modification des réglementations gouvernementales ou des délais réglementaires.

Les autorités réglementaires peuvent refuser de délivrer une autorisation de mise sur le marché, ou exiger de la Société et de ses partenaires de réitérer de précédentes études cliniques ou d'en réaliser de nouvelles. Préalablement à la délivrance d'une autorisation de mise sur le marché, les autorités réglementaires peuvent exiger de procéder à une inspection des installations de fabrication qui seront soumises à des contrôles périodiques pouvant empêcher ou retarder la délivrance de l'AMM, ou exiger d'allouer de nouvelles ressources financières ou autres aux produits concernés.

En outre, le processus d'autorisation, au même titre que les conditions régissant la réalisation des études cliniques, la fabrication du produit, les profils d'innocuité et les autres critères, varient considérablement d'un pays à l'autre, d'autant que l'autorisation accordée par les autorités réglementaires d'un pays ne garantit pas l'obtention d'une autorisation dans d'autres pays.

La non obtention par un partenaire de la Société de l'AMM pour un ou plusieurs produits intégrant ses technologies, ou l'obtention de l'autorisation une fois les délais passés pourrait significativement affecter la capacité de la Société à générer des revenus.

Les délais d'obtention d'une autorisation réglementaire pourraient :

- significativement affecter l'exploitation commerciale d'un produit développé par la Société ou par ses partenaires ;
- imposer à la Société ou à ses partenaires des procédures coûteuses ;
- réduire les avantages sur la concurrence que la Société ou ses partenaires pourraient détenir ; et
- significativement affecter la perception de revenus et de redevances par la Société.

Dans ces conditions, plusieurs années pourraient s'écouler avant la mise à disposition de l'utilisateur final, le cas échéant, principalement en raison des délais nécessaires à la réalisation des essais cliniques, au développement de produits et à

l'obtention d'une autorisation de mise sur le marché.

Une fois l'autorisation de mise sur le marché obtenue, la Société court toujours le risque de voir le produit approuvé pour une indication moins large que celle demandée, ou que l'autorisation intègre des restrictions quant à l'utilisation du produit, comme par exemple une mention de type « black-box » ou alors que l'autorisation soit par la suite suspendue, en cas, par exemple, de non-respect des règles de fabrication ou de découverte d'un effet secondaire indésirable notamment. Tous ces risques peuvent avoir un effet substantiel sur la capacité de la Société et de ses partenaires pour générer des revenus

3. Même si les produits candidats de la Société et de ses partenaires obtiennent les autorisations réglementaires requises, leur acceptation par les professionnels n'est en rien acquise.

Même si les produits candidats de la Société et de ses partenaires obtiennent les autorisations réglementaires requises, leur acceptation par la communauté médicale visée n'est en rien acquise. Le rythme et le succès de la commercialisation des produits intégrant les technologies de la Société par ses partenaires dépendent de plusieurs facteurs tels que :

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

La Société ne peut garantir que la mise sur le marché de 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. Si la Société et ses partenaires ne parviennent pas à commercialiser le produit faute d'acceptation suffisante par le marché ou de moyens mis en œuvre pour la commercialisation ou la résolution

d'autres problèmes postérieurs à la mise sur le marché, la Société et ses partenaires auront consacré des moyens financiers, des ressources en développement et un temps précieux à des programmes de recherche qui n'auront finalement pas généré de produits commercialement viables. L'activité de la Société, ses résultats d'exploitation et ses perspectives pourraient dans ces conditions en être significativement affectés.

4. Risques liés à la concurrence

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 inconnus 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 marchés sur lesquels la Société et ses partenaires actuels et futurs sont présents et entendent se développer connaissent et devraient continuer de connaître des bouleversements technologiques rapides et importants. Les concurrents de la Société et de ses partenaires actuels et futurs pourraient développer de nouveaux produits thérapeutiques et des technologies innovantes plus efficaces, plus fiables et/ou moins coûteux que ceux mis au point par la Société ou ses partenaires, susceptibles de rendre les produits candidats et/ou les technologies actuelles ou à venir de la Société non concurrentielles, obsolètes ou non rentables.

Les concurrents de la Société pourraient bénéficier :

- de moyens financiers, techniques et humains considérablement plus importants que ceux dont dispose la Société à chaque stade du processus de découverte, de développement, de fabrication et de commercialisation ;
- d'une plus grande expérience dans le domaine des essais précliniques, dans la conduite d'études cliniques, dans l'obtention

- d'autorisations réglementaires, dans la commercialisation de médicaments, dans la contestation de brevets et dans la fabrication et la commercialisation de produits pharmaceutiques ;
- de produits déjà approuvés ou se trouvant à un stade de développement avancé ;
- des recommandations ou des décisions par rapport à des remboursements qui seraient plus favorables pour des produits d'efficacité comparable ;
- d'une protection plus solide grâce à leurs brevets ;

- de technologies ou de dispositifs d'administration de médicaments plus innovants ; et/ou
- d'accords de collaboration avec des acteurs phares et des organismes de recherche majeurs sur les marchés cibles de la Société.

Les concurrents de la Société et de ses partenaires actuels et futurs peuvent enfin développer et commercialiser des produits avec plus de succès que la Société, ce qui pourrait avoir un effet défavorable sur son activité, sa situation financière, ses résultats, son développement et ses perspectives à moyen et long terme.

C. RISQUES LIÉS À L'ORGANISATION DE LA SOCIÉTÉ

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, et en particulier de ses trois fondateurs, Gérard Soula, Olivier Soula et Rémi Soula.

La Société a souscrit une assurance dite « homme clé » concernant son président et fondateur Gérard Soula (se référer au paragraphe 4.G du présent document de référence « Assurance et couverture des risques »).

Son départ ou le départ d'Olivier Soula et/ou de Rémi Soula, ou d'autres collaborateurs clés de la Société, pourraient 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 provoquer un ralentissement de l'activité et altérer, à terme, la capacité de la Société à atteindre ses objectifs.

Au regard de sa croissance actuelle, la Société s'emploie par ailleurs à accroître ses effectifs et recrute activement du personnel scientifique qualifié pour le développement de ses activités. Elle

est notamment en concurrence avec d'autres sociétés, organismes de recherche et institutions académiques pour recruter et fidéliser les personnels scientifiques, techniques et de gestion hautement qualifiés. Dans la mesure où la Société est confrontée à une concurrence importante pour recruter et garder son personnel, 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 à retenir ces personnes clés pourrait l'empêcher globalement d'atteindre ses objectifs et ainsi peser lourdement sur son activité, ses résultats, sa situation financière, son développement et ses perspectives.

2. Risques liés à la gestion de la croissance interne de la Société

Au regard de son développement, la Société s'attèle à recruter du personnel supplémentaire et à développer de manière significative ses capacités opérationnelles, ce qui pourrait fortement mobiliser ses ressources internes.

À 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.

La Société s'emploie en outre à renforcer de manière considérable ses installations de recherche et développement, y compris en procédant à leur rénovation et à leur équipement. Des problèmes imprévus liés à l'expansion de la Société pourraient détourner l'attention de la direction des autres priorités de la Société ou éventuellement perturber le travail des collaborateurs.

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

3. Risques liés à l'approvisionnement en protéines spécifiques

Au vu du développement des projets de la Société et du démarrage d'essais cliniques en phase avancée pour BC Lispro U100, BC Comboet d'autres produits candidats, la Société va devoir acheter en plus grandes quantités les protéines spécifiques indispensables au développement de ses formulations pour répondre aux besoins d'essais cliniques à plus large échelle. La Société pourrait ne pas être en mesure d'identifier des fournisseurs capables de délivrer les protéines requises dans les quantités souhaitées, de bonne qualité, et à un prix compétitif, ce qui pourrait retarder le lancement ou la réalisation d'essais cliniques.

En outre, les formulations innovantes de protéines thérapeutiques développées par la Société reposent sur l'association de polymères élaborés par la Société avec des protéines spécifiques fournies par des tiers. La Société a pour politique générale de diversifier ses sources d'approvisionnement et d'identifier au moins deux fournisseurs par type d'achats. Cependant, pour certaines protéines, les différentes sources d'approvisionnement ne sont pas interchangeables en raison des spécificités de chaque protéine. À 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 développé 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.

Dans ces conditions, la Société pourrait ne pas avoir toujours accès aux protéines spécifiques nécessaires au développement futur de ses projets, ni garantir cet accès à des conditions acceptables.

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

4. Risques liés à l'externalisation des essais cliniques

La Société est ainsi dépendante d'établissements de soins spécialisés, comme les organismes de recherches cliniques et les investigateurs cliniques, pour entreprendre les essais cliniques de ses produits candidats qui sont nécessaires à l'obtention de la preuve de concept en vue de licencier ses technologies. Si la Société dépend de ces parties pour conduire des essais cliniques de grande qualité, elle ne saurait toutefois contrôler tous les aspects de leurs activités.

Si ces tiers ne remplissaient pas leurs devoirs ou obligations contractuelles ou ne respectaient pas les délais attendus, s'il fallait procéder à leur remplacement, ou si la qualité ou l'exactitude des données cliniques qu'ils obtiennent étaient compromises du fait que lesdits tiers n'ont pas observé les protocoles cliniques de la Société ou les bonnes pratiques cliniques, ou pour toute autre raison, les études cliniques en cours ou programmées par la Société, pourraient être prolongées, prendre du retard, voire être annulées.

Toute prolongation, retard ou annulation d'un essai clinique pourrait avoir un effet significatif défavorable sur l'activité de la Société et compromettre sa capacité à licencier ou à commercialiser des produits candidats. Or, l'éloignement ou la dispersion géographique des centres d'études cliniques ou précliniques pourraient également générer des difficultés opérationnelles et logistiques, susceptibles

d'entraîner des coûts et des délais supplémentaires.

D. RISQUES REGLEMENTAIRES ET JURIDIQUES

1. Risques liés à l'obtention des autorisations réglementaires

La Société n'a qu'une expérience limitée en matière de dépôt et de poursuite des procédures de demandes nécessaires à l'obtention des approbations et des homologations réglementaires.

Elle ne peut par ailleurs garantir que ses produits candidats seront approuvés ou licenciés en vue de leur commercialisation, même lorsqu'elle collabore avec un partenaire plus expérimenté dans l'obtention d'autorisations de mise sur le marché. La demande d'une autorisation réglementaire est un processus coûteux qui dure souvent plusieurs années et dont l'issue peut largement varier selon le type, la complexité et la nouveauté des produits candidats concernés.

Si aucun des produits candidats de la Société n'était approuvé, son activité, ses résultats d'exploitation et ses perspectives pourraient considérablement en pâtir, de même que le cours de ses actions

2. 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 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 États-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 ou des restrictions concernant l'utilisation du produit intégrant les technologies de la Société comme par exemple dans le cadre « d'une black box » ;
- 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 pour la Société.

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

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 d'autres contrats. Cependant, ces moyens n'offrent qu'une protection limitée et peuvent ne pas suffire à

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 visent à protéger ses technologies sont récents. Plusieurs d'entre eux sont encore en phase d'examen auprès des offices de brevets. 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.

L'issue du traitement réservé à une demande de brevet portant sur des produits biotechnologiques et pharmaceutiques est généralement très incertaine, et soulève des questions légales et scientifiques complexes. Les normes sur lesquelles se fondent les offices de brevet pour accorder des brevets dans différents pays, ou pour définir l'objet et le champ d'application des revendications admissibles, ne s'appliquent pas toujours de manière prévisible ou uniforme, et peuvent être amendées sans préavis. Ni la Société, ni ses partenaires ne peuvent avoir l'assurance que la Société a été la première à revendiquer une invention donnée dans ses demandes de brevet en cours, ou qu'elle ou ses partenaires ont été les premiers à déposer des demandes pour protéger les inventions qui y sont visées. La Société pourrait par conséquent rencontrer des difficultés à faire valider certaines de ses demandes, actuelles ou futures, de brevets ou de marques actuellement en cours d'examen/d'enregistrement ou qui pourront l'être à l'avenir.

La Société dépose par ailleurs régulièrement des marques. Ces marques sont déposées ou en cours d'examen. À 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.

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 des dites 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.

De plus, la Société peut aussi acquérir des licences, comme cela a été le cas pour la technologie DriveIn® qui a été abandonnée depuis. Les brevets licenciés à la Société pourraient être contestés car se révéler avoir été délivrés sur la base de documents ou de déclarations incorrectes et/ou insuffisantes, ou ne pas pouvoir être opposables.

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

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

Si la Société ne parvenait pas à protéger et à maintenir la propriété intellectuelle de ses produits ou de ses produits candidats, et à protéger son savoir-faire, elle pourrait perdre son avantage concurrentiel et s'exposer à une concurrence plus vive susceptible d'avoir un effet significatif défavorable sur son activité, ses résultats d'exploitation et ses perspectives.

4. Risques liés à l'incapacité de protéger ses droits de propriété intellectuelle

La Société ne peut garantir la protection adéquate de ses technologies et de ses formulations innovantes de protéines thérapeutiques développées à partir de ses technologies, qui sont étroitement liées à son savoir-faire et ses secrets commerciaux, contre les concurrents ou contre le risque d'usurpation ou de contournement par ces derniers. En effet, dans les contrats de collaboration et de recherche qu'elle conclut, la Société 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, des données ou des renseignements concernant ses 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 confidentialité. La Société ne peut cependant garantir que ces tiers respectent ces accords, qu'elle sera informée d'une violation de ces clauses, ou encore que la réparation qu'elle pourrait éventuellement obtenir sera 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 ses inventions, ses connaissances ou ses résultats. 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 garantir de manière certaine que :

- son savoir-faire et ses secrets commerciaux ne seront pas usurpés ou contournés ;
- ses concurrents n'aient pas déjà développé une technologie ou des produits semblables aux siens ;

- l'étendue de la protection conférée par les brevets et les marques suffise à la protéger contre la concurrence et les brevets et marques de tiers couvrant des produits ou des dispositifs similaires ; et
- aucun cocontractant ne revendiquera le bénéfice de droits de propriété intellectuelle sur ses inventions, ses connaissances ou ses résultats.

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. Ce coût pourrait augmenter, notamment si la Société est contrainte de saisir la justice pour faire valoir ses droits. Outre ces coûts, toute action en justice s'avérant nécessaire aux fins de faire respecter les droits de propriété intellectuelle de la Société, de protéger ses ou son savoir-faire, ou de déterminer la validité et la portée de ses droits de propriété intellectuelle, pourrait avoir un effet significatif défavorable sur le résultat et la situation financière de la Société et ne pas fournir la protection recherchée.

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

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

La Société pourrait enfreindre ou violer les droits de propriété intellectuelle de tiers par le biais de technologies, de produits candidats ou de produits qu'elle ou ses partenaires cherchent à utiliser, cibler ou développer et à commercialiser. Ces tiers pourraient porter plainte contre la Société ou ses partenaires, ce qui pourrait lui faire engager des dépenses considérables et l'obliger à réparer financièrement d'importants préjudices, si ces tiers obtenaient gain de cause. La Société ou ses partenaires pourraient être contraints

d'interrompre ou de reporter les recherches, le développement, la fabrication ou la commercialisation de produits, de produits candidats ou de technologies faisant l'objet de poursuites.

La Société ne peut garantir l'absence de brevets antérieurs appartenant à des tiers qui pourraient permettre d'engager une action en contrefaçon à son encontre.

Elle ne saurait non plus garantir l'absence de droits de marques antérieurs d'un tiers qui pourraient permettre une action similaire.

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 procédure de règlement uniforme des litiges) ou d'une action en contrefaçon. La Société ne saurait ainsi affirmer avec certitude que ses produits ne contrefont aucun brevet ou marque de tiers.

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

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

Étant donné la nature de son activité, la Société s'expose au risque d'engager sa responsabilité notamment envers des patients ou des 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 dans les protocoles ont bien été respectées.

La responsabilité de la Société pourrait également être engagée 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.

Les mises en jeu en responsabilité du fait du produit constituent des procédures coûteuses, exposant la Société à des condamnations importantes. Même si la Société a souscrit des polices d'assurance spécifiques pour couvrir le risque financier qui en résulterait (se référer au paragraphe 4.7 du Document de référence de 2016 « Assurance et couverture des risques ») et estime bénéficier d'une couverture adaptée à son activité et à son niveau de développement, elle ne peut être certaine que ces polices d'assurance suffiraient à couvrir l'ensemble des procédures le cas échéant engagées à son encontre. Une assurance en responsabilité du produit est coûteuse et difficile à souscrire et pourrait ne pas être disponibles à des conditions satisfaisantes pour la Société. En tout état de cause, toute action en responsabilité, quel que soit son fondement, est susceptible de prendre beaucoup de temps, d'être coûteuse en frais de défense, de détourner l'attention de la direction et les moyens à sa disposition, et d'avoir un effet défavorable significatif sur l'image de la Société, son activité, ses résultats d'exploitation et ses perspectives.

7. Risques liés à des contentieux ou à dépôts de plainte

La Société peut régulièrement faire l'objet de litiges et de plaintes ou être impliquée dans un litige, une procédure d'arbitrage ou tout autre contentieux de même nature. Par ailleurs, la Société intègre régulièrement des clauses de dédommagement dans ses accords contractuels et pourrait être, de temps à autre, poursuivie par ses cocontractants ou par des tiers au regard de ces obligations. La Société n'a aucune raison de penser que ses cocontractants, ou toute autre partie intéressée à ses accords vont formuler des réclamations à son encontre. Pour autant, de telles réclamations, quel que soit leur fondement, peuvent prendre beaucoup de temps, coûter cher à la défense, détourner l'attention de la direction et les moyens à sa disposition, et nuire à l'activité de la Société, à ses résultats d'exploitation et à ses perspectives.

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

Le processus de fixation du prix de vente des médicaments et de leur taux de remboursement débute une fois l'autorisation de mise sur le marché délivrée.

La capacité des partenaires de la Société à atteindre des niveaux de remboursement acceptables de leurs médicaments par les pouvoirs publics, par les assureurs privés et par d'autres organismes, conditionnera le succès de commercialisation de leurs produits candidats. Sur beaucoup de marchés, parmi lesquels la France, ce processus dépend de décisions prises par des commissions et des 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, ainsi que des retards de commercialisation.

Le prix, tel que fixé par les pouvoirs publics, les assureurs de soins de santé et d'autres organismes privés, sera fonction d'un tarif jugé acceptable par la collectivité, dans un contexte marqué par une politique de maîtrise des 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.

Si aucun remboursement n'est envisagé ou n'est prévu que dans des conditions limitées, les partenaires de la Société risquent de ne pas pouvoir

commercialiser avec succès leurs produits candidats, ni d'obtenir un rendement financier satisfaisant sur les produits que la Société peut élaborer. Le niveau de rémunération de la Société est par ailleurs susceptible d'évoluer pendant toute 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.

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 dans le domaine biologique exigent l'utilisation de certains matériels biologiques ou de produits chimiques dangereux. Bien que la Société se soit dotée d'une politique adaptée à ce type de risques traditionnellement identifiés dans les laboratoires de recherche en biologie, elle ne peut exclure le risque d'accident dans ses laboratoires pouvant entraîner une contamination chez ses équipes de recherche ou les blesser. 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.

E. RISQUES FINANCIERS

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 2016, ses pertes nettes cumulées présentées en normes IFRS (report à nouveau inclus) s'élevaient à 36,9 millions d'euros, dont une perte nette de 7,9 millions d'euros au titre de l'exercice clos le 31 décembre 2016.

Ces pertes résultent principalement des frais de recherche et de développement internes et externes, notamment liés à la réalisation de nombreux essais in-vivo et cliniques. La Société pourrait subir 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 de développement se poursuivront, en particulier du fait :

- de l'augmentation des coûts de recherche et de développement liés au développement de ses projets à mesure de leur avancement (due, notamment, à la nécessité de conduire des essais cliniques, sans que soit garanti le stade à partir duquel ces coûts pourront le cas échéant être pris en charge par les partenaires avec lesquels la Société entend signer des accords de licence) ;
- 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 recherche et de 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.

Pour devenir rentable, la Société doit parvenir à conclure des accords de licence et de collaboration, et/ou à développer des produits candidats et à les faire approuver par les autorités réglementaires compétentes. La Société peut ne jamais générer de revenus substantiels, et même si elle y parvient, ne jamais atteindre la rentabilité.

La conclusion d'un contrat majeur de licence et de collaboration avec un partenaire pourrait néanmoins avoir une incidence directe sur la rentabilité d'un exercice comptable donné. En outre, à la suite des récentes modifications du droit fiscal français, le montant de perte opérationnelle qu'une société peut reporter sur un exercice comptable donné est désormais limité à 1 million d'euros, auxquels s'ajoutent 50 % du bénéfice fiscal avant impôt. Dans ces conditions, la Société pourrait, grâce à ces nouvelles dispositions, atteindre la rentabilité plus rapidement que prévu, notamment si elle conclut un ou plusieurs accords de licence et de collaboration majeurs avec un partenaire.

Toutefois, pour devenir rentable et le rester, la Société doit parvenir à développer et à commercialiser des produits présentant un important potentiel commercial. Elle devra donc réussir à développer ses produits candidats actuels, dont certains n'en sont qu'aux premiers stades de leur développement, mais aussi parvenir à conclure des accords avec des partenaires, à obtenir la délivrance des autorisations réglementaires et à fabriquer, commercialiser et vendre ses produits. Ces activités pourraient ne jamais porter leurs fruits ni générer de revenus significatifs ou suffisamment importants pour permettre à la Société d'atteindre la rentabilité. Même si la Société devenait rentable, rien ne permet d'affirmer qu'elle sera capable de maintenir voire d'accroître sa rentabilité sur le long terme. À défaut de devenir rentable et de le rester, la Société risque de voir le cours de bourse de ses actions reculer, et sa capacité à collecter des fonds, à développer son activité, à diversifier son offre de produits ou à poursuivre ses opérations altérées.

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 et la poursuite de sa stratégie. 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 à son contrôle, tels que :

- des coûts plus élevés et des progrès plus lents que ceux escomptés pour ses programmes de recherche et de développement et ses études cliniques ;
- les coûts de préparation, de dépôt, de défense et de maintien de ses brevets et de ses autres droits de propriété intellectuelle ;
- l'ampleur des travaux de recherche préalables et des délais nécessaires à la signature

d'accords de licence avec des partenaires industriels ;

- les coûts nécessaires pour répondre aux développements technologiques et aux 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 devant être soumis auprès des autorités compétentes ; et
- les nouvelles opportunités 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 financièrement acceptables pour la Société. À défaut de disposer des fonds nécessaires, la Société pourrait devoir :

- repousser, réduire ou annuler 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 ;
- accorder des licences sur tout ou partie de sa plateforme technologique BioChaperone® à des partenaires ou à des tiers ; ou
- conclure de nouveaux accords de collaboration qui pourraient lui être moins favorables 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 largement nuire à la Société, à son activité, à sa situation financière, à ses résultats, à son développement et à ses perspectives.

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 options de souscription d'actions, des bons de souscription d'actions et des bons de souscription de part de créateurs d'entreprise (BSPCE), et a procédé à l'attribution gratuite d'actions. La dilution maximale pouvant être issue des instruments financiers existants au 31 décembre 2016 est de 5,13 % sur la base du capital pleinement dilué.

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

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

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 2016 et depuis sa création en 2005, la Société a bénéficié des aides suivantes :

au 31 décembre 2016 (en milliers d'euros)	Montant accordé et encaissé	Montant remboursé
Avances Remboursables OSEO	3 470	1 620
Suventions OSEO-FEDER	605	
Avances remboursables COFACE	91	
Total Aides	4 166	1 620

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.

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 français à offrir un crédit d'impôt aux entreprises investissant significativement dans la recherche et le 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 2016, la Société a reçu la somme de 6,8 millions d'euros en remboursement du CIR déclaré au titre de dépenses générées sur l'année 2015

Au titre de l'année 2016, la Société a comptabilisé un montant de CIR de 7,8 millions d'euros qui apparaît dans ses créances et pour lequel elle va demander le remboursement en 2017.

Concernant 2016 et les années à venir, une remise en cause par l'administration fiscale des modes de calcul des dépenses de recherche et de développement retenus par la Société, ou la perte du bénéfice du CIR suite à un changement de réglementation ou à une contestation de l'administration fiscale ne peuvent être totalement exclues, même si la Société estime être en règle avec les exigences de documentation et d'éligibilité des dépenses. Si de telles situations devaient se produire, cela pourrait avoir un effet défavorable significatif sur les résultats, la situation financière et les perspectives de la Société.

F. RISQUES DE MARCHÉ

1. 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, car les dépenses de la Société sont en grande partie contractées en euros.

Toutefois, à la suite de l'accord de licence et collaboration conclu avec Eli Lilly en décembre 2014 la majeure partie des revenus de la Société, tout comme le versement initial perçu par la Société au titre de cet accord, ont été libellés en Dollars US. La Société a été par conséquent exposée au risque de fluctuation du taux de change entre l'Euro et le Dollar US.

Le contrat de collaboration et de licence avec Eli Lilly s'est terminé fin janvier 2017. Si la Société devait signer d'autres accords de licence et de collaboration avec des groupes pharmaceutiques américains, elle pourrait être exposée à un risque supplémentaire de taux de change entre l'Euro et le Dollar US.

Une augmentation importante de l'activité de la Société pourrait aggraver son exposition au risque de change. La Société envisagera alors d'adopter une nouvelle politique adaptée à la couverture de ce risque, en prévoyant notamment des opérations de couverture de devises et l'achat de contrats de change 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

2. Risque de taux d'intérêt

En 2015, la Société a contracté un emprunt auprès de deux banques pour financer l'acquisition du bâtiment dans lequel sont établis son centre de recherche et son siège social. Ces contrats de prêt ont été négociés à taux fixe sur une durée de 12 ans.

La Société est exposée aux variations de taux d'intérêts dans le cadre de la gestion de sa trésorerie et de ses équivalents de trésorerie. La trésorerie et les équivalents de trésorerie de la Société s'élevaient à 72 millions d'euros au 31 décembre 2015 et à 58 millions d'euros au 31 décembre 2016. 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 sans risque en capital.

La Société s'efforce de réduire le risque de crédit lié à sa trésorerie et à ses équivalents de trésorerie en veillant à la qualité des établissements financiers auxquels 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.

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. Pour l'acquisition du bâtiment réalisée en février 2016, la société a eu recours à des emprunts bancaires. Toutefois, elle 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 72 millions d'euros au 31 décembre 2015 et à 58 millions d'euros au 31 décembre 2016. 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 intégrant les dettes, composées des dettes liées au financement du bâtiment de 5,4 millions d'euros, des dettes liés aux achats d'équipements pour 0,8 millions d'euros et d'une avance remboursables Bpifrance à hauteur de 0,09 million d'euros, la trésorerie nette à cette même période se situe à 51 millions d'euros. Ce niveau de trésorerie permet à la Société de financer son programme clinique à venir (voir le paragraphe 6.1.3 du présent document de référence) et le développement de ses nouveaux programmes

La Société considère, en particulier, être en mesure de faire face à ses prochains remboursements au titre des emprunts et des avances remboursables Bpifrance, étant précisé que ceux-ci sont estimés pour l'année 2017 à 791 milliers d'euros. (se référer à la note 3.10 en annexe aux comptes consolidés établis selon les normes IFRS de la Société figurant au paragraphe 20.A. du présent document de référence).

4. Risques sur actions

Néant.

5. Le prix de marché des actions de la Société est susceptible d'être affecté par une volatilité importante

Le prix de marché de l'action de la Société est sujet à une volatilité importante. Ainsi, au 31 décembre 2015, l'action de la Société se négociait à un cours de 73,22 € contre 61 euros au 31 décembre 2016. Le volume moyen d'opérations quotidiennes qui était de 70 580 actions négociées par jour en 2015 a baissé à 24 563 actions négociées par jour en 2016. La part du flottant est restée stable sur l'année 2016 pour s'établir autour de 60% fin décembre 2016.

Sur le début de l'année 2017, le cours de l'action a été fortement impacté à la baisse suite à l'annonce de la fin du contrat avec Eli Lilly. Fin janvier 2017, il s'établissait à 26,80 euros avec un volume moyen de titres échangés sur le mois de janvier de 111 636 actions.

Outre la réalisation des risques décrits dans ce chapitre, le cours 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 incidence 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 dans les prévisions ou les perspectives de la Société ou dans celles de ses concurrents d'une période à l'autre ;
- des évolutions concernant les brevets ou les droits de propriété intellectuelle de la Société ou ceux de ses concurrents ;
- des annonces concernant les résultats d'essais cliniques de la Société ou d'autres avancées scientifiques ;

- 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 ;
- l'annonce de modifications de l'actionariat de la Société ;
- l'annonce de la signature de nouveaux partenariats ou de l'expiration d'un partenariat existant ;
- l'annonce de remaniements 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.

G. 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 99 milliers d'euros et 107,3 milliers d'euros au cours des exercices clos les 31 décembre 2015 et 2016.

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 25,6 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 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 5 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.

H. FAITS EXCEPTIONNELS ET LITIGES

La Société n'a été impliquée, au cours de la période de 12 mois précédant la date de dépôt 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 de dépôt 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

A. HISTOIRE ET EVOLUTION DE LA SOCIETE

1. Raison sociale et nom commercial de la Société

La Société a pour dénomination sociale : Adocia.

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.

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.

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.

La date de clôture de son exercice social est au 31 décembre.

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

5. Evénements importants dans le développement des activités de la Société

Fin 2005	- Création de la Société par Gérard, Olivier et Rémi Soula par apport de 1,6M.
2006	- Recrutement des premiers salariés et emménagement sur l'ancien site de la société MERCK au 115, avenue Lacassagne à Lyon - Avance remboursable accordée par Bpifrance pour un montant de 2,25M€ sur le projet Ostéoporose
2007	- 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	- 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)

	<ul style="list-style-type: none"> - Aide accordée par Bpifrance 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 à 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 - 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, Driveln®, qui améliore l'efficacité des agents anticancéreux en ciblant leur action dans les tumeurs
2014	<ul style="list-style-type: none"> - 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 - 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. - Lancement d'une étude clinique de phase 2a d'escalade dose de l'insuline ultra-rapide BioChaperone® Lispro - Résultats précliniques positifs pour une insuline ultra rapide concentrée, BioChaperone® Lispro U300 - Lancement d'une étude clinique de phase 2a sur HinsBet®, insuline humaine à action rapide, dans le diabète de type 1 - Lancement d'une étude clinique de phase 3 en Inde sur le traitement de l'ulcère du pied diabétique

	<ul style="list-style-type: none"> - Résultats positifs de l'étude clinique de dose-réponse de BioChaperone® Lispro U100, insuline ultra-rapide, chez des patients diabétiques de type 1 - Adocia et Lilly annoncent leur alliance pour co-développer une insuline ultra rapide grâce à la technologie BioChaperone®
2015	<ul style="list-style-type: none"> - Lancement d'une étude clinique de phase 1b chez des patients diabétiques de type 1 sur l'effet de l'insuline ultra-rapide BioChaperone® Lispro après le repas - Résultats de phase 2a positifs pour l'insuline humaine rapide HinsBet® - Ouverture d'une filiale dans l'état du Delaware aux Etats-Unis - Réalisation d'un placement privé d'un montant d'environ 32M € auprès d'investisseurs spécialisés dans le domaine de la santé - Résultats positifs de l'étude clinique de Phase 1b sur l'effet de l'insuline ultra-rapide BioChaperone® Lispro sur le contrôle glycémique après le repas chez des diabétiques de type 1 (dans le cadre du partenariat avec Lilly) - Lancement de deux études cliniques de Phase 1b sur BioChaperone® Combo : une étude sur l'effet de BioChaperone® Combo sur le contrôle glycémique après le repas chez des diabétiques de type 1 et une étude évaluant les profils pharmacocinétique et pharmacodynamique de BioChaperone® Combo chez les diabétiques de type 2 - Lancement d'une étude clinique pilote de bioéquivalence comparant BioChaperone® Lispro U200 à BioChaperone® Lispro U100 chez des sujets sains - Lancement d'une étude clinique de Phase 1b évaluant les effets de l'administration répétée de BioChaperone® Lispro chez des diabétiques de type 1 (dans le cadre du partenariat avec Lilly) - Lancement d'une étude clinique de Phase 1b évaluant les effets de l'administration répétée de BioChaperone® Lispro chez des diabétiques de type 2 (dans le cadre du partenariat avec Lilly) - Lancement d'une étude clinique de Phase 1b évaluant les effets de BioChaperone® Lispro sur le contrôle de la glycémie post-prandiale chez des diabétiques de type 1 utilisant une pompe à insuline (dans le cadre du partenariat avec Lilly) - Résultats positifs de l'étude sur l'effet de BioChaperone® Combo sur le contrôle glycémique après le repas chez des diabétiques de type 1 - Résultats préliminaires positifs montrant un profil pharmacodynamique de BioChaperone® Combo chez les diabétiques de type 2 supérieur à celui de Humalog® Mix 75/25, et similaire à celui d'une double injection de Lantus® et Humalog® - Résultats positifs de l'étude clinique pilote de bioéquivalence comparant BioChaperone® Lispro U200 à BioChaperone® Lispro U100 chez des sujets sains et réception d'un paiement d'étape de 10 M\$
2016	<ul style="list-style-type: none"> - Lancement d'une étude de phase 1b évaluant l'insuline ultra rapide BioChaperone® Lispro chez des sujets sains japonais (dans le cadre du partenariat avec Lilly) - Résultats principaux positifs d'une étude de phase 1b sur l'administration répétée d'insuline ultra-rapide BioChaperone® Lispro chez des patients diabétiques de type 1 - Accueil des experts du diabète de renommée internationale au sein d'un nouveau Conseil Medical - Lancement d'une étude clinique de phase 1-2 évaluant l'effet postprandial de l'insuline humaine à action rapide Hinsbet® U100 - Résultats positifs de l'étude de phase 1b sur l'administration répétée de l'insuline ultra-rapide BioChaperone Lispro U100 chez des personnes diabétiques de type 2 - Résultats positifs de l'étude de phase 1 évaluant l'insuline ultra-rapide BioChaperone lispro U100 chez des sujets japonais - Renforcement de l'engagement d'Adocia dans le diabète avec le lancement d'un nouveau projet : BioChaperone Glucagon - Résultats de l'étude cliniques de Phase 3 en Inde de BioChaperone PDGF-BB pour l'ulcère du pied diabétique : BC PDGF n'a pas satisfait au critère d'évaluation principal - Lancement d'un nouveau programme BioChaperone combinant une insuline basale avec des GLP-1s

	<ul style="list-style-type: none"> - Lancement d'une nouvelle étude clinique sur BioChaperone Combo® chez des sujets diabétiques de type 2 - Résultats positifs de l'étude clinique de phase 1b mesurant l'effet postprandial de l'insuline humaine à action rapide HinsBet ®U100 - Succès de l'étude évaluant BioChaperone lispro, administrée par pompe à insuline, chez des personnes avec un diabète de type 1
2017	<ul style="list-style-type: none"> - Lancement de deux nouveaux projets de combinaisons multi-hormonales pour le traitement du diabète de type 1 - Annonce de l'évolution de son modèle économique afin d'augmenter la valeur de ses projets - Adocia annonce la décision d'Eli Lilly de mettre fin à la collaboration sur BioChaperone Lispro

B. INVESTISSEMENTS

1. Principaux investissements réalisés

Les principaux investissements réalisés par la Société correspondent habituellement à l'acquisition de matériels de laboratoire, informatiques et de bureau.

Sur l'année 2016, en complément de ce type d'investissements réalisés à hauteur de 1,7 millions d'euros, la Société a acquis le bâtiment dans lequel se trouve son centre de recherche et son siège social. Ce bâtiment d'une surface totale de 7.120 m² ainsi que 43 parkings associés ont été acquis au prix de 5,6 millions d'euros, hors TVA et hors frais d'enregistrements. Cette acquisition a été complétée en avril 2016 par l'achat de places de parkings complémentaires pour un montant total, hors TVA et droits d'enregistrement de 348 000 euros.

L'ensemble de l'investissement immobilier a été financé par emprunt bancaire. (se référer aux notes 3.1, 3.2 et 3.3 de l'annexe aux comptes consolidés établis en normes IFRS pour les exercices clos les 31 décembre 2015 et 2016 présentée au paragraphe 20.A du présent document de référence).

<i>En milliers d'euros normes IFRS</i>	Exercice 2016 (12 mois)	Exercice 2015 (12 mois)
Immobilisations incorporelles		
Immobilisations corporelles	8 055	1 434
Immobilisations financières	204	20
Total	8 259	1 454

2. Principaux investissements en cours et futurs

Sur l'année 2017, la Société a prévu de poursuivre et de finaliser son implémentation sur le site en acquérant une partie du bâtiment parking (environ 430 m² de surface et 1 670m² de sous-sol), l'ensemble pour un prix total d'environ 500 000 euros (avant frais d'enregistrements).

La Société a également prévu d'aménager et de rénover une partie des locaux ainsi acquis.

6. APERCU DES ACTIVITES

A. PRESENTATION GENERALE 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» pour le traitement du diabète à partir de molécules thérapeutiques déjà approuvées, en particulier de protéines, grâce à sa technologie BioChaperone®. Le portefeuille de formulations d'hormones métaboliques d'Adocia, qui comprend quatre produits en clinique et plusieurs produits en préclinique, est l'un des plus larges et des plus différenciés de l'industrie.

1. Stratégie

La mission d'Adocia est de « Délivrer aux personnes atteintes de diabète des traitements plus physiologiques, de manière simple et à un prix abordable, pour les aider à éviter les conséquences de leur maladie sur le long terme ».

Le diabète est une pandémie mondiale, qui touchait en 2015 plus de 415 millions de personnes dans le monde. Malgré des progrès significatifs dans le traitement du diabète au cours de 30 dernières années, le besoin médical reste important, et on estime que près de 80% des personnes souffrant de diabète sont atteintes de complications sévères. La complexité des traitements et leurs coûts exercent une contrainte supplémentaire sur la vie des personnes vivant avec un diabète, et peuvent être responsables d'une baisse de leur engagement, ainsi que d'une dégradation sur le long terme de la qualité des soins (par exemple liée à un abandon du traitement).

Dans le même temps, se pose la question de la capacité des systèmes de santé à faire face aux dépenses colossales engendrées par cette maladie, dans un contexte d'augmentation globale de la pression sur les coûts de santé. En 2012, aux Etats-Unis, les coûts associés au diabète s'élevaient à \$245 milliards, dont \$29 milliards pour les médicaments et les dispositifs médicaux¹.

Adocia considère donc que tout nouveau traitement du diabète doit relever un triple défi :

- **Offrir une meilleure performance**, à travers des approches de traitement plus « physiologiques », afin d'adresser la maladie dans sa complexité ;
- **Faciliter l'utilisation des traitements**, pour maximiser les chances d'adoption par le patient sans augmenter les contraintes qui pèsent sur lui au quotidien ;
- **Assurer une tarification abordable**, pour permettre au plus large nombre de patients d'avoir accès au meilleur traitement, et pour garantir la pérennité de nos systèmes de santé.

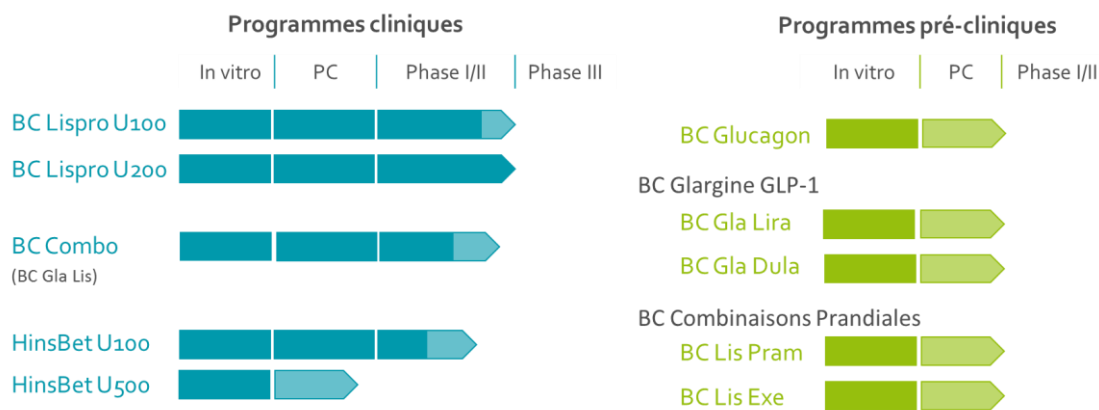
Pour faire face à ce triple défi, Adocia adopte une stratégie originale, qui consiste à améliorer l'efficacité et/ou la sécurité de protéines thérapeutiques déjà approuvées tout en facilitant leur utilisation par les patients. Pour ce faire, Adocia a développé la technologie propriétaire de formulation, BioChaperone®. L'approche par la formulation est simple à mettre en œuvre et donne l'opportunité d'améliorer et de combiner de manière originale les protéines déjà approuvées. Elle permet également de tirer parti de l'historique des protéines thérapeutiques utilisées en termes de sécurité, d'efficacité et d'infrastructure de production. Ainsi, elle permet à Adocia de développer des innovations en diminuant le niveau de risque, en accélérant le développement clinique et en diminuant le niveau d'investissement requis (au niveau clinique et de la production) par rapport à une stratégie de mise au point de nouvelles protéines.

¹ American Diabetes Association, "Economic Costs of Diabetes in the US in 2012", 2013.

En adaptant BioChaperone à chaque protéine pour répondre aux défis techniques posés, Adocia a développé un portefeuille de formulations innovantes d'hormones métaboliques pour le traitement du diabète parmi le plus différencié du marché. Chaque produit vise à répondre à des besoins précis des personnes vivant avec un diabète.

Ce business-modèle relativement économe permet de développer des traitements innovants aux performances améliorées tout en proposant un niveau de prix attractif dans un environnement extrêmement compétitif. Adocia a pour objectif de développer ses produits jusqu'à l'entrée en études cliniques de Phase 3, afin de maximiser la valeur de ses projets avant un licensing-out à des partenaires potentiels dans le domaine du diabète, qu'il s'agisse de l'un des leaders établis du domaine comme Lilly, Novo Nordisk, Sanofi, AstraZeneca, Merck, ou de nouveaux entrants comme Biocon, Mylan ou Gan&Lee.

A ce jour, le **portefeuille clinique** d'Adocia comprend quatre formulations innovantes d'insuline pour le traitement du diabète : deux formulations ultra-rapides d'insuline analogue (BioChaperone Lispro U100 et U200), une formulation à action rapide d'insuline humaine (HinsBet U100) et une combinaison d'insuline lente glargine et de l'insuline à action rapide lispro (BioChaperone Combo). Adocia développe également en **préclinique** : une formulation aqueuse de glucagon humain (BioChaperone Human Glucagon), deux combinaisons d'insuline glargine avec des GLP-1 (BioChaperone Glargine Dulaglutide et BioChaperone Glargine Liraglutide), deux combinaisons d'insuline lispro avec des hormones prandiales synergiques (BioChaperone Lispro Pramlintide et BioChaperone Lispro Exenatide) et une formulation concentrée à action rapide d'insuline humaine (HinsBet U500).



2. La plateforme technologique BioChaperone®

Adocia a conçu et développé une plateforme technologique à partir de polymères, oligomères et petites molécules innovants, baptisés BioChaperone®. Ces composés ont la propriété de s'associer spontanément avec certaines protéines thérapeutiques. Cette association, non covalente, peut permettre d'augmenter la solubilité et l'efficacité de la protéine thérapeutique et de la protéger d'une dégradation enzymatique.

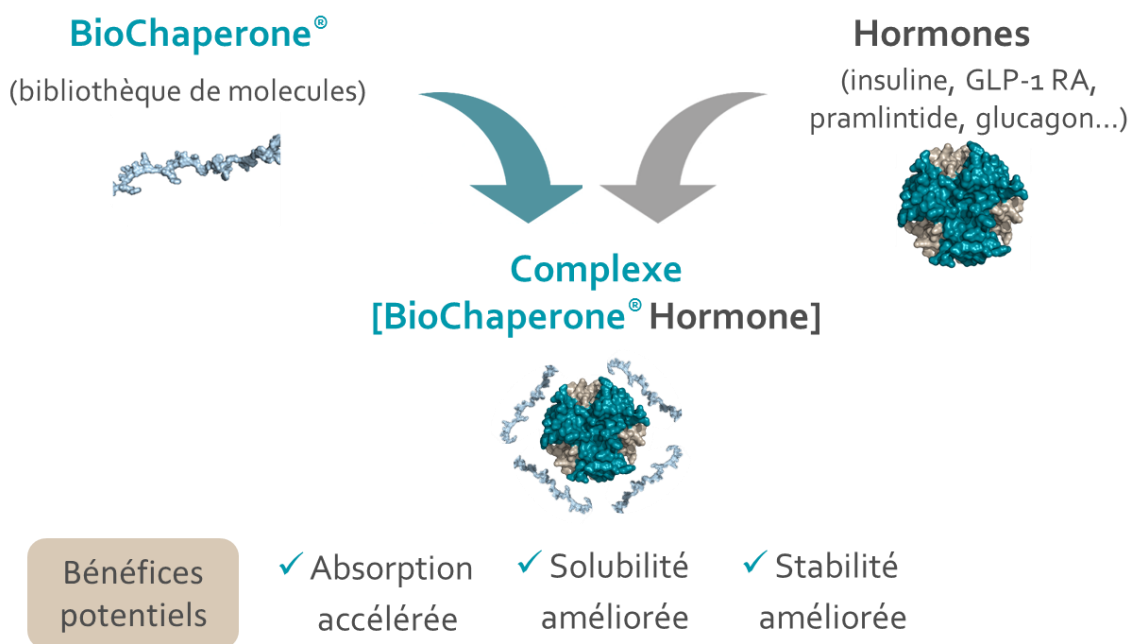
La technologie BioChaperone est dérivée du fonctionnement de l'héparine. Ce polysaccharide naturel forme des complexes moléculaires avec des facteurs de croissance, augmentant leur solubilité, les protégeant contre la dégradation enzymatique et prolongeant ainsi leur temps d'action.

La première génération de molécules BioChaperone développées par Adocia avait pour but de mimer les propriétés d'interaction de l'héparine avec les facteurs de croissance en s'affranchissant de son effet anticoagulant. Il s'agissait également d'augmenter la versatilité des interactions, afin de diversifier les protéines avec lesquelles les BioChaperone pourraient interagir.

Les premiers polymères innovants BioChaperone étaient basés sur un squelette de sucre (dextran ou pullulane, par exemple) modifié à la fois par des groupes anioniques* (par exemple des carboxylates portant une charge électrique négative) et par des acides aminés hydrophobes. Adocia a ensuite étendu la famille BioChaperone à d'autres composés plus courts (oligomères et petites molécules) partageant les mêmes propriétés. Les composés BioChaperone n'ont pas d'activité biologique propre et devraient, par conséquent, être enregistrés au niveau des autorités réglementaires comme de nouveaux excipients.

Les composés BioChaperone agissent comme des agents complexants des protéines et se fixent à leur surface de manière non covalente (adsorption). La formation du complexe se fait spontanément et repose sur des interactions hydrophobes, électrostatiques et des liaisons hydrogènes. Les molécules BioChaperone 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. Cette formation est immédiate et ne nécessite ni chauffage, ni emploi de solvant organique.

Cette approche par la formulation présente l'avantage d'être facilement industrialisable, car elle repose sur l'ajout de BioChaperone dans le procédé de formulation avec les autres excipients (conservateurs, sels...) et ne nécessite pas l'adaptation de l'outil industriel. De plus, les processus de synthèse chimique des molécules BioChaperone sont simples, et leur coût est faible par rapport à celui des protéines thérapeutiques elles-mêmes. Ces deux aspects permettent d'envisager un coût de production équivalent pour les formulations BioChaperone comparées aux formulations originelles.



Quatre propriétés clés 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.

Les produits pharmaceutiques développés à partir de la technologie BioChaperone ont ainsi vocation à être plus efficaces, plus simples d'usage et parfois à offrir de nouvelles utilisations à des prix comparables par rapport aux traitements existants.

A ce jour, les équipes de chercheurs Adocia ont développé plus de quatre cents composés BioChaperone et constitué ainsi une véritable collection destinée à s'enrichir dans le temps. Les principaux éléments de variation de ces composés sont leur taille, la nature et le nombre des greffons anioniques et hydrophobes. Cette collection de molécules a été rapidement étendue pour permettre l'interaction avec plusieurs catégories de protéines thérapeutiques, notamment les insulines et d'autres hormones métaboliques pour le traitement du diabète.

La technologie BioChaperone est à ce jour protégée par 30 familles de brevets sur les molécules BioChaperone et les formulations. Le premier des brevets protégeant les formulations testées en étude clinique expirera en 2033.

3. Bilan des activités cliniques d'Adocia en 2016 et prévisions pour 2017

3.1 Principaux évènements en 2016

3.1.1 BioChaperone Lispro, insuline prandiale ultra-rapide

Adocia a annoncé le 27 janvier 2017 la décision d'Éli Lilly de mettre fin à la collaboration initiée en décembre 2014. Il s'agit d'une décision économique de Lilly, qui a choisi de prioriser un programme interne concurrent à BioChaperone Lispro afin de ne pas verser de paiements ni de redevances à Adocia.

Au cours de leur collaboration, les deux sociétés ont complété avec succès 5 études cliniques portant sur BioChaperone Lispro U100 et une étude pilote de bioéquivalence BioChaperone Lispro U100/BioChaperone Lispro U200.

En 2015, une première étude avait permis de montrer le bénéfice de BioChaperone Lispro sur le contrôle postprandial de la glycémie après la prise d'un repas standardisé chez des diabétiques de type 1. La même année, Adocia avait également complété une étude pilote de bioéquivalence comparant BioChaperone Lispro U200 à BioChaperone Lispro U100, dont les résultats positifs annoncés conjointement en décembre 2015, avaient déclenché un paiement d'étape de 10 millions de dollars par Lilly.

En 2016, Adocia et Lilly ont annoncé les résultats positifs de 4 études cliniques :

- **Administration répétée chez les sujets avec un diabète de type 1** : cette étude a montré que BioChaperone Lispro U100 améliore le contrôle de la glycémie postprandiale comparé à Humalog au début et à la fin d'une période de traitement ambulatoire de 14 jours, durant laquelle chaque traitement était administré trois fois par jour chez des patients diabétiques de type 1.
- **Administration répétée chez les sujets avec un diabète de type 2** : une étude similaire a confirmé ces résultats pour BioChaperone Lispro U100 vs. Humalog après une période de traitement ambulatoire de 14 jours chez des sujets avec un diabète de type 2.
- **Profil pharmacocinétique et pharmacodynamique de BioChaperone Lispro chez les sujets sains Japonais** : cette étude a permis de confirmer le profil de BioChaperone Lispro chez des sujets Japonais, ce qui pourrait permettre d'inclure cette population dans le programme global de Phase 3.
- **Administration continue chez des sujets avec un diabète de type 1** : Cette étude a permis d'évaluer BioChaperone Lispro U100 chez des diabétiques de type 1 utilisant une pompe à insuline. Cette étude a démontré une augmentation statistiquement significative de l'exposition à l'insuline pendant les 30 premières minutes après un bolus au moment du repas avec BioChaperone Lispro comparé à Humalog. Le profil accéléré d'absorption de BioChaperone Lispro U100 a été observé dans les trois dispositifs d'administration d'insuline testés. BioChaperone Lispro U100 était également associé à une amélioration systématique de la réponse glycémique à un repas mixte, comparé à Humalog.

Adocia recherche activement un nouveau partenaire pour le développement clinique de phase 3 et la commercialisation du produit.

3.1.2 BioChaperone Combo, combinaison unique de l'insuline lente glargine et de l'insuline rapide lispro

En 2016, Adocia a initié une étude clinique de Phase 1/2 évaluant le contrôle de la glycémie postprandiale (tolérance au repas) obtenu avec BioChaperone Combo chez des sujets avec un diabète de type 2. Les résultats de cette étude sont attendus au deuxième trimestre 2017. Cette étude fait suite à trois études positives dont les résultats ont été annoncés en 2014 et 2015. Deux études ont évalué les profils pharmacocinétique et pharmacodynamique de BioChaperone Combo chez des sujets avec un diabète de type 1 et de type 2, respectivement. Elles avaient montré une action initiale plus rapide, et une action basale plus longue, de BioChaperone Combo par rapport à un prémix d'insuline dans les deux populations. La troisième étude avait montré que l'amélioration de l'action initiale se traduisait par un meilleur contrôle glycémique postprandial lors d'un test de repas chez des sujets avec un diabète de type 1 : réduction des hyperglycémies et des hypoglycémies.

Adocia prépare actuellement deux études cliniques de phase 1/2 pour disposer d'un dossier lui permettant d'entrée en études cliniques de phase 3.

3.1.3 HinsBet, BioChaperone insuline humaine à action rapide

En 2015, une étude clinique de Phase 1b avait montré que les profils pharmacocinétique et pharmacodynamique d'HinsBet étaient supérieurs à ceux de Humulin (insuline humaine, Eli Lilly) et similaires à ceux de Humalog (insuline lispro, Eli Lilly) pendant la première demi-heure après administration.

En 2016, Adocia a confirmé dans une étude de Phase 1b de tolérance au repas que ce profil se traduisait par un contrôle glycémique postprandial supérieur à celui de Humulin et similaire à celui de Humalog pendant la première heure après administration.

Adocia a l'intention de licencier HinsBet à un ou des partenaire(s) régionaux pour permettre son développement et son lancement sur les marchés émergents.

3.1.4 Nouveaux projets

En 2016, Adocia a annoncé le lancement de 2 nouveaux programmes : BioChaperone Glucagon Humain ; BioChaperone Glargine GLP-1. Début 2017, Adocia a également annoncé le lancement du programme BioChaperone Combinaisons Prandiales.

BioChaperone Glucagon Humain, formulation aqueuse de glucagon humain

En Juin 2016, conjointement à son recentrage stratégique sur le diabète, Adocia a annoncé le lancement d'un nouveau projet : BioChaperone Glucagon Humain. Ce projet a pour but de développer une formulation aqueuse de glucagon humain pour le traitement des hypoglycémies en situation d'urgence ou dans le cadre de l'utilisation d'un pancréas artificiel (pompe automatique permettant l'injection d'insuline et de glucagon sans intervention du patient).

Sur la base de résultats de formulation et précliniques prometteurs, Adocia prépare le lancement d'une première étude clinique chez l'homme en 2017.

BioChaperone Glargine GLP-1, combinaisons 2-en-1 d'insuline glargine et d'agonistes du récepteur au GLP-1

En Juin 2016, en cohérence avec son recentrage stratégique sur le diabète, Adocia a annoncé le lancement d'un nouveau programme, constitué de deux projets parallèles : BioChaperone Glargine Dulaglutide et BioChaperone Glargine Liraglutide. Ces projets ont pour but de développer des options simples, 2-en-1, d'intensification du traitement après une insuline basale, qui soient à la fois efficaces et financièrement abordables.

Sur la base de résultats de formulation et précliniques prometteurs, Adocia prépare le lancement d'une première étude clinique chez l'homme en 2017.

BioChaperone Combinaisons Prandiales, combinaisons 2-en-1 d'insuline prandiale et de suppresseurs du glucagon (agoniste du récepteur au GLP-1 ou agoniste de l'amyline)

Le 5 janvier 2017, Adocia a annoncé le lancement d'un nouveau programme pour le traitement du diabète de type 1, constitué de deux projets parallèles : BioChaperone Lispro Exenatide et BioChaperone Lispro Pramlintide. Ces projets ont pour but de développer de nouveaux traitements prandiaux 2-en-1 pour les diabétiques de type 1, tirant parti de la synergie entre l'insuline et d'autres hormones métaboliques dont les effets ont déjà été cliniquement prouvés.

Sur la base de résultats de formulation et précliniques prometteurs, Adocia prépare le lancement d'une première étude clinique chez l'homme fin 2017.

3.1.5 Recentrage sur le diabète et fin des programmes Mab et DriveIn

En juin 2016, la Société a annoncé son recentrage stratégique dans le domaine du diabète. En conséquence, Adocia a annoncé avoir mis fin aux programmes Mabs (utilisant des technologies Adocia pour améliorer la formulation d'anticorps monoclonaux de sociétés partenaires) et DriveIn® (délivrance de traitements anticancéreux à l'aide de nanoparticules), tous deux encore au stade préclinique.

3.1.6 Fin du développement de BioChaperone PDGF-BB

En août 2016, Adocia a annoncé que BioChaperone PDGF-BB n'avait pas satisfait au critère d'évaluation principal de l'étude clinique de Phase 3 conduite en Inde évaluant ce produit pour le traitement de l'ulcère du pied diabétique. Bien que ces résultats soient en contradiction avec les résultats positifs obtenus durant l'essai de Phase 2, et après avoir initié une revue exhaustive des données pour expliquer cette divergence, Adocia a décidé d'arrêter tout travail de développement sur BioChaperone PDGF-BB.

3.2 Etudes cliniques prévues et principaux événements attendus en 2017

Programme	Produit	Evènement / Etude	Date d'initiation prévue (1)
BioChaperone® Lispro	BC Lispro U100	Recherche d'un nouveau partenaire pour initier le programme de Phase 3	2017
BioChaperone® Combo Insulines Rapide et Lente	BC Combo	Résultats étude réponse au repas (DT2) Etude dose-réponse (DT1) Etude d'administration répétée (DT2)	Q2 2017 Q2 2017 Q4 2017
HinsBet® U100 Insuline humaine rapide	HinsBet® U100 & U500	Recherche de partenaires régionaux	2017
BioChaperone Glucagon Humain	BC Human Glucagon	Etude de Phase 1 chez l'homme	2017
BioChaperone Glargine GLP-1	BC Glargine Dulaglutide BC Glargine Liraglutide	Etude de Phase 1 chez l'homme	2017
BioChaperone Combinaisons Prandiales	BC Lispro Pramlintide BC Lispro Exenatide	Etude de Phase 1 chez l'homme	Q4 2017

Tableau 1 : Synthèse des études cliniques prévues et principaux événements attendus par Adocia pour l'année 2017

- (1) A la date de dépôt du présent de document de référence, étant précisé que le lancement des études cliniques est soumis à l'autorisation des autorités réglementaires locales.

B. LE DIABETE

En utilisant sa plateforme technologique propriétaire BioChaperone, Adocia développe des formulations innovantes de protéines thérapeutiques pour le traitement du diabète.

Au niveau mondial, en 2015, on estime que plus de 415 millions de personnes souffraient de diabète. Il est prévu que cette prévalence atteigne 642 millions d'individus en 2040², soit une augmentation moyenne de 55% au niveau mondial.

Adocia travaille au développement de nouvelles options de traitements injectables plus efficaces, plus faciles à utiliser et dans des gammes de prix abordables, pour améliorer la qualité de vie sur le long terme des personnes vivant avec un diabète.

1. Diabète : pathologie et complications

Le diabète est une maladie chronique dans laquelle le patient souffre d'un taux de sucre dans le sang élevé (hyperglycémie). Avec le temps, l'hyperglycémie chronique est responsable de complications microvasculaires et macrovasculaires. On distingue deux principaux types de diabète, dits de type 1 et de type 2.

1.1 Les différents types de diabète

Le **diabète de type 1** est une maladie auto-immune, le plus souvent diagnostiquée chez le sujet jeune. Le pourcentage de personne souffrant d'un diabète de type 1 sur l'ensemble de la population diabétique est estimé à 10%³. La personne avec un diabète de type 1 fabrique des anticorps qui attaquent les cellules bêta du pancréas, en charge de la fabrication de l'insuline au niveau des îlots de Langerhans. Quand une grande majorité des cellules bêta est détruite (environ 90%), le traitement par insuline est inéluctable. Le diabète de type 1 ne peut pas être considéré comme une « maladie génétique » ; 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 l'un des deux parents est atteint est inférieur à 2 ou 3%⁴.

Le **diabète de type 2** se caractérise en premier lieu par une résistance des cellules à l'insuline, l'insulino-résistance. Le pourcentage de diabétiques souffrant d'un diabète de type 2 sur l'ensemble de la population diabétique est estimé à 90%⁵. Le diabète de type 2 est une maladie progressive : l'insulino-résistance conduit d'abord à une surproduction d'insuline, qui a pour effet de dégrader les îlots de Langerhans. Une fois cette dégradation engagée, la quantité d'insuline produite diminue. 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. On estime que la majorité des patients diagnostiqués a déjà perdu la moitié de ses cellules bêta. La prédisposition génétique est prépondérante, le surpoids étant une cause aggravante du diabète de type 2.

D'autres formes de diabète qualifiées de secondaires (du fait qu'elles sont la conséquence d'autres dérèglements ou pathologies) existent mais leur prévalence est marginale : défauts génétiques de l'insulinosécrétion, défauts génétiques de l'insulinosensibilité, diabète dû à une pancréatite ou un cancer du

² Diabetes International Foundation – Diabets Atlas Seventh Edition 2015

³ Business Insights - The Diabetes Market Outlook to 2016 – mai 2011

⁴ Service de diabétologie du Pr Altman de l'Hôpital européen Georges Pompidou (<http://www.hegp.fr/diabeto/causetype1.html>)

⁵ Business Insights - The Diabetes Market Outlook to 2016 – mai 2011

pancréas, diabète induit par un médicament ou un toxique... La grossesse peut être aussi la cause d'un diabète qui, s'il disparaît le plus souvent après l'accouchement, peut néanmoins être précurseur d'un diabète de type 2.

1.2 Le diabète : un dérèglement hormonal complexe

Le traitement du diabète par l'insuline seule masque une réalité physiologique complexe. Chez une personne sans diabète, la régulation de la glycémie est assurée par une multitude d'hormones métaboliques, qui agissent en synergie pour maintenir la glycémie dans une gamme très précise.

En particulier, quatre hormones jouent un rôle clé dans le contrôle de la glycémie : l'insuline, l'amyline et le GLP-1 sont hypoglycémiant, alors que le glucagon est hyperglycémiant.

- **L'insuline** et **l'amyline** agissent en synergie. L'insuline et l'amyline sont co-sécrétées par les cellules bêta du pancréas, à un niveau dit « basal » entre les repas, et à un niveau plus élevé à chaque fois que l'on mange (niveau dit « prandial »). L'insuline agit sur le foie, les muscles et les tissus adipeux pour favoriser la captation par ces organes du sucre qui circule dans le sang. L'amyline agit également en réprimant la sécrétion du glucagon au niveau du pancréas, en favorisant une sensation de satiété au niveau du cerveau et en ralentissant la vidange gastrique.
- Le **GLP-1** a lui aussi une action synergique avec celles de l'insuline et de l'amyline. Il est produit au niveau des intestins à la suite d'un repas. Le GLP-1 a plusieurs effets qui concourent tous à faire diminuer la vitesse avec laquelle le glucose passe dans le sang. D'une part, via des récepteurs dans le pancréas, le GLP-1 stimule la sécrétion d'insuline et réprime la sécrétion de glucagon. D'autre part, via un effet sur le système nerveux central et périphérique, le GLP-1 ralentit la vidange gastrique et produit un effet de satiété.
- Le **glucagon**, produit par les cellules alpha du pancréas, a quant à lui un effet hyperglycémiant, c'est-à-dire qu'il favorise le relargage du sucre depuis les muscles et le foie vers le sang. Ceci est particulièrement utile entre les repas et dans les situations d'effort (physique ou mental).

Ensemble, ces quatre hormones permettent de maintenir la glycémie dans une gamme extrêmement précise, évitant à la fois l'hypoglycémie, pouvant être immédiatement handicapante, voire fatale si elle est sévère et l'hyperglycémie, responsable sur le long terme de complications sévères.

Dans chacune de ces quatre classes, au moins un composé a été approuvé par la FDA. Nous ne citerons ici que ceux dont l'action est courte, pour un usage postprandial. Ces composés sont :

- Les insulines prandiales : humaine ou analogues (lispro, Humalog®, Eli Lilly ; aspart, Novolog/NovoRapid®, Novo Nordisk ; glulisine, Apidra®, Sanofi)
- Le pramlintide (Symlin®, AstraZeneca), analogue de l'amyline ;
- Les agonistes au récepteur du GLP-1 : exenatide (Byetta®, AstraZeneca), lixisenatide (Lyxumia®, Sanofi)⁶
- Le glucagon humain (Glucagon®, Eli Lilly et Glucagen®, Novo Nordisk)

Chez une personne avec un diabète de type 1, cette fine régulation hormonale est sévèrement perturbée : En effet, non seulement la destruction des cellules bêta du pancréas conduit à l'absence de sécrétion d'insuline et d'amyline, mais la sécrétion de GLP-1 par les cellules intestinales est également réduite. En l'absence des suppresseurs de glucagon que sont le GLP-1 et l'amyline, celui-ci est anormalement sécrété au moment du repas. L'hyperglycémie prandiale a donc deux causes : la sécrétion de glucagon, qui conduit à un relargage des sucres avant même que la personne ne s'alimente, et l'absence d'insuline, qui empêche de capter ces sucres,

⁶ Parmi les analogues de récepteur au GLP-1, il existe aussi des produits à action longue, dont l'action est pharmacologique, mais pas physiologique, en particulier Victoza® (liraglutide, Novo Nordisk, injection quotidienne), Trulicity® (dulaglutide, Eli Lilly, injection hebdomadaire), Bydureon® (formulation à action longue durée d'exenatide, AstraZeneca, injection hebdomadaire), Tanzeum® (abliglutide, GlaxoSmithKline, injection hebdomadaire).

ainsi que ceux générés par le repas. Ceci pourrait expliquer en partie pourquoi l'injection d'insuline n'est pas suffisante pour totalement contrôler l'hyperglycémie prandiale chez une personne avec un diabète.

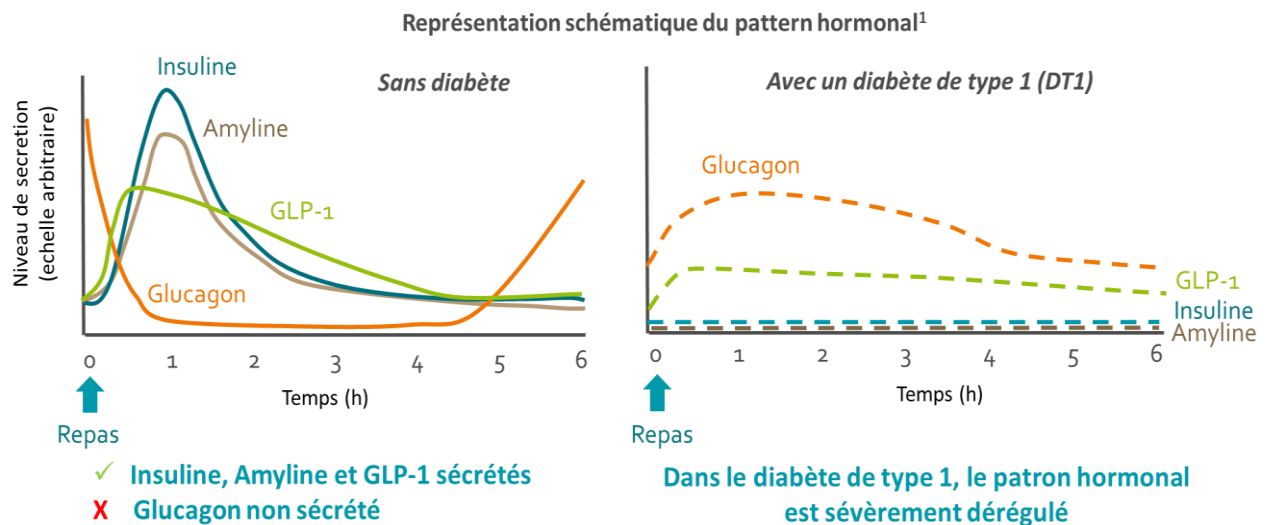


Figure 1: Représentation schématique du pattern hormonal métabolique au moment d'un repas pour l'insuline, l'amyline, le GLP-1 et le glucagon. Source : Adocia, adapté d'après Toff-Neilsen et al, *J. Clin Endocrinol Metab* 2001;86:3717-3723; Cummings DE et al, *Diabetes* 2001;50:1714-1719; Aronoff SL et al, *Diabetes Spectrum* 2004; 17(3): 183-190

1.3 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^{7,8}.

- les cardiopathies et les accidents vasculaires cérébraux sont responsables du décès de 50% des personnes avec un diabète ;

- l'insuffisance rénale est responsable du décès de 10 à 20 % des personnes avec un diabète ;

- la rétinopathie diabétique 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 sont des lésions nerveuses causées par le diabète ; jusqu'à 50% des diabétiques en souffrent. Les symptômes courants sont des fourmillements, des douleurs, un engourdissement ou une faiblesse dans les pieds et les mains. La neuropathie, associée à une mauvaise circulation sanguine, augmente le risque d'ulcère veineux et d'ulcère du pied, qui peut conduire à une amputation ;

- le risque global de décès est au moins deux fois plus important chez les personnes avec un diabète.

⁷ Service de diabétologie du Pr Altman de l'Hôpital européen Georges Pompidou (<http://www.hegp.fr/diabeto/causetype1.html>)

⁸ DTTC study, *NEJM*, 1993, 329(14); EDIC study *NEJM*, 2005, 353(25)

2. Epidémiologie

Le diabète est une maladie chronique de dimension mondiale et dont le taux d'expansion reste très élevé, en particulier dans les pays émergents. La Fédération Internationale du Diabète⁹ estime qu'entre 2015 et 2040 le nombre de personnes avec un diabète dans le monde devrait croître de près de 55% (au sein de la population âgée de 20 à 79 ans) et ainsi passer de 415 millions de personnes à 642 millions. Si l'Europe (+ 19%) et l'Amérique du Nord (+ 37%) devraient connaître des taux de croissance inférieurs à la moyenne mondiale, quoiqu'élevés, les pays émergents auront sans doute à faire face à une augmentation aigue du nombre de personnes avec un diabète.

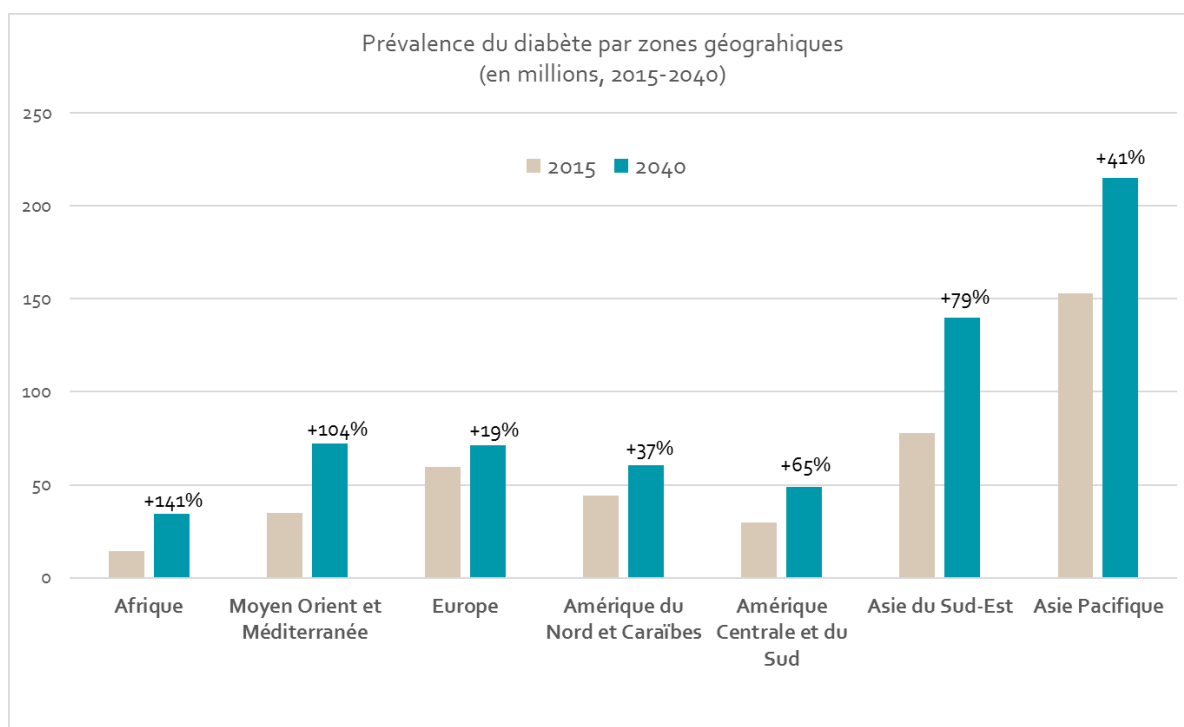


Figure 2 : Estimations de l'évolution du nombre de diabétiques (en millions) au sein de la population âgée de 20 à 79 ans au niveau mondial en 2015 et prévisions pour 2040. Les pourcentages indiquent le taux de croissance entre 2015 et 2040 par région. Source : Fédération Internationale du Diabète, 2015

Ce phénomène induit l'augmentation de la proportion de personnes avec un diabète dans la population. A l'horizon 2040, ce taux devrait dépasser les 8% dans l'ensemble des régions du monde à l'exception de l'Europe et de l'Afrique (cf. Figure 3).

⁹ Diabetes Atlas 7th edition (2015), Fédération Internationale du Diabète

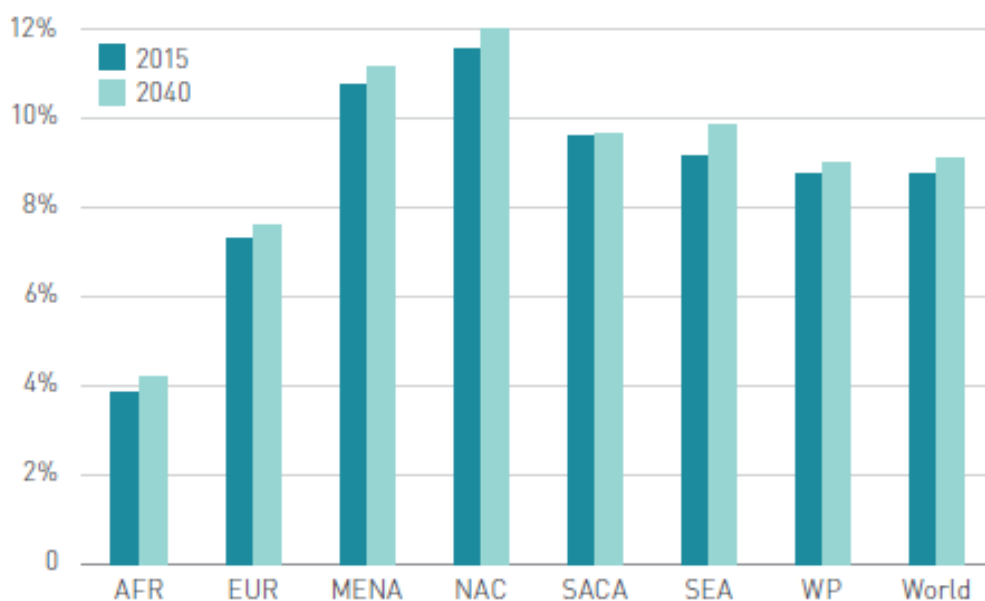


Figure 3 : Prévalence du diabète (en pourcentage) par région au sein de la population âgée de 20 à 79 ans en 2015 et prévisions pour 2040. Source : Fédération Internationale du Diabète. AFR : Afrique, EUR : Europe, MENA : Moyen Orient et Afrique du Nord ; NAC : Amérique du Nord et Caraïbes ; SACA : Amérique du Sud et Centrale ; SEA : Asie du Sud-Est, WP : Asie Pacifique, World : Monde.

L'étude ENTRED¹⁰ 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 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%).

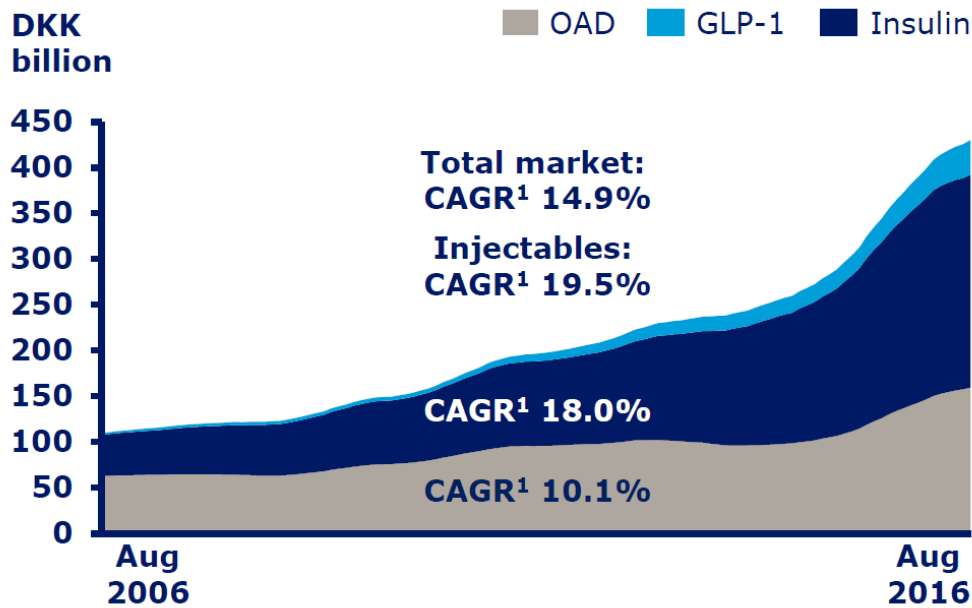
3. Les traitements du diabète

Selon Novo Nordisk, le marché mondial du traitement du diabète par produits injectables (insuline, analogues de GLP-1, glucagon) a crû en entre 2006 et 2016 de 19,5% pour représenter plus de 23 milliards de dollars¹¹, soit plus de 50% du total du marché des produits antidiabétiques. Cette domination des médicaments injectables, en particulier 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.

¹⁰ 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.

¹¹ Estimations à partir des rapports annuels. Sur le schéma ci-dessous, ce marché est évalué à 35 milliards de dollars selon les données IMS, rapportées par Novo Nordisk, qui ne tiennent pas compte des réductions consenties aux payeurs

Global diabetes care market by treatment class



¹ CAGR for 10-year period
 OAD: Oral Anti-diabetic
 Source: IMS Monthly MAT August, 2016 value figures

Figure 4 : Marché total du diabète par classe thérapeutique et évolution entre 2006 et 2016. OAD: Anti-diabétiques oraux ; GLP-1 : agonistes du récepteur au GLP-1 ; Insuline : Insuline ; CAGR : taux de croissance annuel composé, sur 10 ans. Le taux de change DKK-USD au 31 Août 2006 était de 1DKK pour 0,171700 \$. Au 31 Août 2016, le taux de change était de 1DKK pour 0,1499 \$. (Source : Novo Nordisk, Investors Presentation First Nine Months of 2016, Octobre 2016).

Chez le sujet sain, la montée soudaine de la glycémie suite à l'ingestion d'un repas 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.

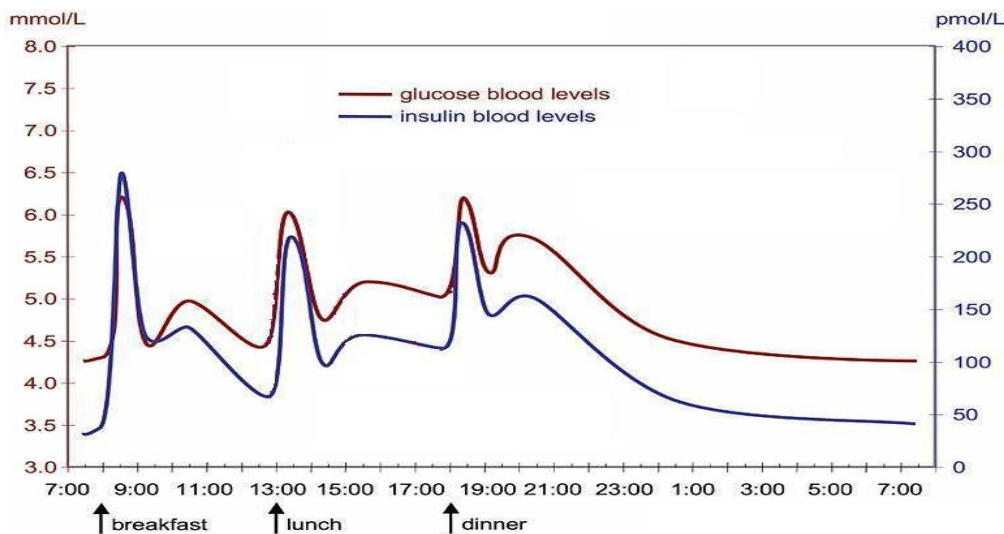


Figure 5 : Glycémie et insuline chez le patient sain. Source : Adocia

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 (qui peut conduire à une kétéacidose à court terme et à de nombreuses complications à long terme).

Chez la personne avec un diabète, la régulation du taux de glucose est déficiente, ce qui implique une exposition récurrente à des régimes hyperglycémiques.

Il est important de noter que les traitements diffèrent pour le diabète de type 1 et le diabète de type 2. Dans le cas du diabète de type 1, le traitement par insuline est inéluctable, car le pancréas est détruit et ne produit plus d'insuline. Le traitement doit à la fois couvrir la régulation de la glycémie continue due à la glycogénèse hépatique entre les repas (glycémie dite « basale ») et la régulation de la glycémie post-prandiale. Ceci est assuré par deux types de produits : les insulines dites « basales » ou « lentes », injectées une à deux fois par jour et les insulines dites « rapides » ou « prandiales », injectées à chaque repas. Un troisième type de produit, dit « premix », injecté deux fois par jour, permet d'assurer à la fois la régulation prandiale et la basale. Les prémix sont basés sur une insuline prandiale dont une partie est rendue moins rapide par coervation avec de la protamine. Cependant, les prémix sont une solution sub-optimale par rapport à l'utilisation séparée d'insuline basale (qui dure plus longtemps) et d'insuline prandiale (qui agit plus rapidement).

Historiquement, on a d'abord utilisé de l'insuline animale, puis de l'insuline recombinante humaine (Humulin, Lilly ; Novolin, Novo Nordisk ; Insuman ; Sanofi) et enfin, plus récemment des analogues d'insuline modifiés soit dans le but d'accélérer leur action prandiale (insuline lispro : Humalog, Lilly ; insuline aspart : Novolog/NovoRapid et FiAsp, Novo Nordisk ; insuline glulisine : Apidra, Sanofi), soit de rallonger leur action basale (insuline glargine : Lantus et Toujeo, Sanofi et Abasaglar, Lilly ; insuline detemir : Levemir, Novo Nordisk ; insuline degludec : Tresiba, Novo Nordisk). Des insulines premix à base d'insuline humaine recombinante et d'insulines analogues (Humalog Mix, Eli Lilly et Novomix, Novo Nordisk) ont également été développés.

Chez les personnes avec un diabète de type 2, la progression de la maladie s'accompagne d'une intensification du traitement : les patients reçoivent d'abord des anti-diabétiques oraux, puis progressent vers les analogues de récepteur au GLP-1 (qui favorisent la sécrétion d'insuline) et les insulines (d'abord basale, puis prandiale ou premix).

4. Le marché des traitements injectables du diabète : enjeux et tendances, principaux acteurs

Le diabète est une pandémie mondiale qui touche des centaines de millions de personnes et dont la croissance est très importante, en grande partie en raison du changement de mode de vie (plus urbain, plus sédentaire, avec une alimentation plus grasse et plus sucrée) de nombreuses populations dans le monde. Malgré le traitement par insuline des personnes avec un diabète de type 1 et la plus large gamme de traitements pour les personnes avec un diabète de type 2, le besoin médical dans ces deux indications reste très important.

Historiquement, le marché des traitements injectables du diabète a été dominé par trois acteurs majeurs : Eli Lilly, Novo Nordisk et Sanofi, tous trois d'abord positionnés sur l'insuline et, plus récemment sur les GLP-1. Cependant, la domination de ces trois acteurs pourrait venir à évoluer sous l'influence de plusieurs grandes tendances, en particulier la personnalisation des traitements et leur commoditisation.

Il est démontré qu'un meilleur contrôle glycémique permet de limiter les conséquences à court et à long terme de la maladie. Plus récemment, il a également été démontré que certains traitements (comme les SGLT-2 et les GLP-1) pouvaient avoir des effets secondaires positifs, en particulier cardiovasculaires. De manière générale, il existe une tendance forte au sein de la communauté des endocrinologues à évaluer les nouveaux traitements sur des aspects plus divers que la seule hémoglobine glyquée. Ceci se reflète dans divers travaux de consensus de l'ADA. En particulier, il a été proposé de considérer plus précisément le temps passé dans une glycémie normale, le risque d'hypoglycémie (dont la définition a été revue récemment), les bénéfices de certains

médicaments sur le long terme (comme les effets cardiovasculaires cités plus haut) mais aussi de favoriser l'engagement des patients pour lutter contre la mauvaise utilisation des traitements, voire leur interruption. Ces évolutions ont, entre autres, été rendues possibles par une évolution extrêmement rapide de la technologie : mise au point de dispositifs de suivi de la glycémie en continu (CGM) de plus en plus précis, capacité à utiliser des données de type Big Data pour mesurer les comportements des patients, développement d'algorithmes d'assistance à la prise de décision (ex : IBG Star de Sanofi) ou de contrôle des pompes (ex : BetaBionics) etc. Ces évolutions se sont récemment concrétisées par la mise en place de partenariats entre les différents types d'acteurs pour adresser le traitement du diabète (Sanofi-Google ; Medtronic-IBM Watson ; Novo Nordisk-Glooko...), et pourraient avoir un impact significatif sur le marché dans les années à venir.

Dans le même temps, le marché du diabète se commoditise, sous l'effet combiné de l'approbation des premiers biosimilaires et de la pression des systèmes de santé pour contraindre un coût devenu exponentiel. Dans le domaine de l'insuline, le premier biosimilaire de l'insuline basale glargine (Basaglar, Eli Lilly) vient de faire son entrée sur les marchés européens (2015) et américains (2016), quelques années après que des produits similaires aient été introduits sur les marchés Chinois (Basalin, Gan & Lee) et Indien (Basalog, Biocon). Plusieurs nouveaux entrants et acteurs historiques de l'insuline se positionnent dans le domaine des biosimilaires globalement, tels Merck et Samsung Bioepis (glargine, Phase 3), Mylan et Biocon (Glargine, Phase 3), ou Sanofi (lispro, Phase 3) mais également Gan&Lee, TUL, Fosun WangBang ou DongBao en Chine ou Biocon et Wockhardt en Inde. Dans le domaine des GLP-1, Teva a annoncé en Janvier 2017 son intention de commercialiser un biosimilaire du liraglutide (Victoza, Novo Nordisk). La commoditisation de ces marchés devrait d'une part initier une baisse des produits historiques mais également favoriser le développement de nouveaux produits plus différenciés, poussant à l'innovation.

En développant de l'innovation à partir de produits déjà approuvés, Adocia répond à ces deux tendances du marché du diabète qui doivent conduire à proposer de meilleurs traitements aux patients tout en les rendant financièrement accessibles au plus grand nombre.

C. BIOCHAPERONE LISPRO U100 & U200

1. Des insulines ultra-rapides pour une action plus physiologique

Une insuline ultra-rapide est une insuline dont le profil d'absorption est plus rapide que celui des insulines analogues actuellement sur le marché. Cette accélération est souhaitable car, chez une personne en bonne santé, la prise d'un repas déclenche une sécrétion immédiate d'insuline pour métaboliser les glucides.

Pour s'approcher de ce profil d'action « physiologique », les insulines prandiales injectées doivent agir très rapidement et sur une durée limitée à quelques heures. Les insulines analogues actuellement commercialisées doivent être injectées de 5 à 15 minutes avant le repas, alors que l'insuline humaine recombinante doit être injectée 30 minutes avant.

Il serait préférable que les patients puissent s'injecter l'insuline au moment du repas, voire juste après. Cela permettrait d'une part de mieux déterminer la dose d'insuline adaptée, en ayant une meilleure idée du contenu exact du repas, mais également d'éviter de la doser trop tôt ou trop tard, ce qui peut être source d'hypo- ou d'hyperglycémies, responsables de conséquences sévères à court et long terme. Cela permettrait également de donner aux patients une certaine flexibilité dans le moment de l'administration, ce qui est important au quotidien.

Pour répondre à ce besoin, **Adocia a développé deux formulations ultra-rapides d'insuline lispro : BioChaperone Lispro U100 (concentration standard en insuline, 100 IU/mL) et BioChaperone Lispro U200 (solution deux fois plus concentrée)**. Ces deux produits pourraient offrir un bénéfice médical significatif à tous les utilisateurs d'insuline prandiale. Ils pourraient toutefois revêtir une importance particulière pour des populations spécifiques de personnes avec un diabète :

- **Les enfants** : il est particulièrement délicat de prévoir exactement quand un enfant va manger et dans quelles quantités. Pour éviter le risque d'hypoglycémie sévère, les parents ont donc tendance à injecter l'insuline à leur enfant diabétique au moment du repas ou après le repas, ce qui, avec les insulines prandiales actuellement sur le marché, peut résulter en une hyperglycémie. Sur le long terme, l'hyperglycémie chronique est corrélée à des complications graves du diabète.
- **Les utilisateurs de pompe à insuline** : la mise au point d'une insuline ultra-rapide est un élément clé pour faciliter le développement de pompes à insuline complètement automatisées (aussi appelées « pancréas artificiel ») qui délivreraient de l'insuline de manière automatique en fonction du taux de glycémie du patient, en temps réel. Une insuline ultra-rapide concentrée pourrait également faciliter la miniaturisation des dispositifs et/ou augmenter l'autonomie entre deux recharges.
- **Les personnes avec un diabète de type 2** : BC Lispro U200, une insuline concentrée ultra-rapide, pourrait permettre d'améliorer le contrôle de la glycémie de ces personnes, tout en limitant le volume de chaque injection.

2. Partenariats avec Eli Lilly

2.1 Premier partenariat (2011-2013)

Sur la base de résultats précliniques positifs, Adocia avait signé en décembre 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 de la technologie 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 2013, Adocia avait annoncé par communiqué de presse la fin du contrat avec Eli Lilly d'un commun accord.

2.2 Deuxième partenariat (2014-2017)

En Décembre 2014, ADOCIA et Lilly ont signé un accord de licence pour le programme BioChaperone® Lispro. Cet accord faisait suite à l'obtention de résultats cliniques positifs dans le cadre de deux études cliniques menées par ADOCIA en 2014. Selon les termes de l'accord, Lilly était responsable du développement futur, de la fabrication et de la commercialisation de BioChaperone Lispro. L'ensemble des paiements initiaux et d'étapes pouvaient atteindre jusqu'à 570 millions de dollars. ADOCIA était également éligible au paiement de redevances graduelles sur les ventes des produits issus de la collaboration.

Adocia a annoncé le 27 Janvier 2017 la décision d'Eli Lilly de ne pas poursuivre cette collaboration.

En conséquence de cette décision et conformément aux termes de ce contrat, Adocia a repris la pleine propriété des droits qui avaient été licenciés.

Pendant la durée de l'accord, Eli Lilly et ADOCIA ont complété avec succès 6 études cliniques. Les résultats cohérents obtenus auprès de 210 personnes avec un diabète de type 1 et 2 et 15 sujets sains Japonais ont permis de consolider le dossier d'entrée en Phase 3. De plus, une étude pilote de bioéquivalence entre BioChaperone Lispro U200 et BioChaperone Lispro U100 a été complétée avec succès, déclenchant un paiement d'étape de \$10M par Lilly en Décembre 2015.

3. Résultats cliniques obtenus par BC Lispro U100 & U200

A ce jour, BioChaperone Lispro a été testée avec succès dans 8 études cliniques

Résultats cliniques de Phase IIa – Etude de pharmacocinétique et pharmacodynamique chez des personnes avec un diabète de type 1

Fort des résultats de Phase I prometteurs obtenus dans le cadre du premier partenariat avec Eli Lilly, Adocia a lancé en janvier 2014 une étude de Phase IIa sur 36 patients diabétiques de type 1. L'objectif de cette étude était de comparer les profils pharmacocinétique et pharmacodynamique du complexe BioChaperone Lispro U100 à ceux d'Humalog U100. En avril 2014, Adocia a annoncé les résultats de cette étude, qui a démontré un début d'action 30% plus rapide et un effet métabolique précoce 69% supérieur de BioChaperone Lispro par rapport à Humalog chez 36 patients diabétiques de type 1. Ces résultats sont en cohérence avec la pharmacocinétique de BioChaperone Lispro, qui atteint son pic de concentration 35% plus rapidement qu'Humalog ; la quantité d'insuline présente dans le sang pendant les 30 premières minutes est également 170% supérieure lorsqu'elle est formulée avec BioChaperone.

Résultats cliniques de Phase 2a – Deuxième étude de pharmacocinétique et pharmacodynamique, dose-réponse, chez des personnes avec un diabète de type 1.

Adocia a initié, dès mai 2014, une deuxième étude clinique de Phase 2a chez 37 diabétiques de type 1, visant à évaluer la linéarité de l'effet de BioChaperone Lispro U100 pour différentes doses dans une gamme couvrant les besoins de la plupart des patients (0,1 ; 0,2 et 0,4 IU/kg). Les résultats positifs de cette étude ont été publiés en septembre 2014. Sur cette gamme de doses usuelles, BioChaperone a démontré une linéarité de son profil pharmacocinétique ultra-rapide par rapport à la dose (test de normalisation). L'effet ultra-rapide est également conservé dans les profils pharmacodynamiques quelle que soit la dose testée.

Les résultats de ces deux études ont convaincu Eli Lilly de démarrer une nouvelle collaboration avec Adocia. Le 19 décembre 2014, Adocia et Eli Lilly ont annoncé la signature d'un accord de licence global portant sur le développement d'une insuline ultra-rapide, BioChaperone Lispro. L'accord portait sur le développement de deux formulations : BioChaperone Lispro U100 et BioChaperone Lispro U200. Depuis la signature de l'accord, Eli Lilly et Adocia ont complété avec succès 6 études cliniques sur BioChaperone Lispro U100 et U200. Lilly a annoncé sa décision de mettre fin à cet accord le 26 janvier 2017.

Résultats cliniques de Phase IIa – Etude de la réponse à un repas standardisé chez des personnes avec un diabète de type 1.

Adocia et Lilly ont annoncé en janvier 2015 qu'Adocia lançait une première étude clinique dans le cadre de ce partenariat. Cette étude de phase Ib/IIa visait à évaluer l'amélioration du contrôle de la glycémie post-prandiale avec BioChaperone Lispro par rapport à Humalog chez 38 patients diabétiques de type 1 suite à la prise d'un repas standardisé. Les résultats de cette étude, rendus publics conjointement par les deux sociétés en juin 2015 ont montré une réduction de 61% de l'excursion de la glycémie postprandiale comparé à Humalog. Cette étude a aussi confirmé le profil pharmacocinétique ultra-rapide de BioChaperone Lispro, en démontrant que la vitesse d'absorption de l'insuline lispro était significativement plus rapide et l'exposition précoce augmentée de 168% pour la même dose de BioChaperone Lispro par rapport à Humalog.

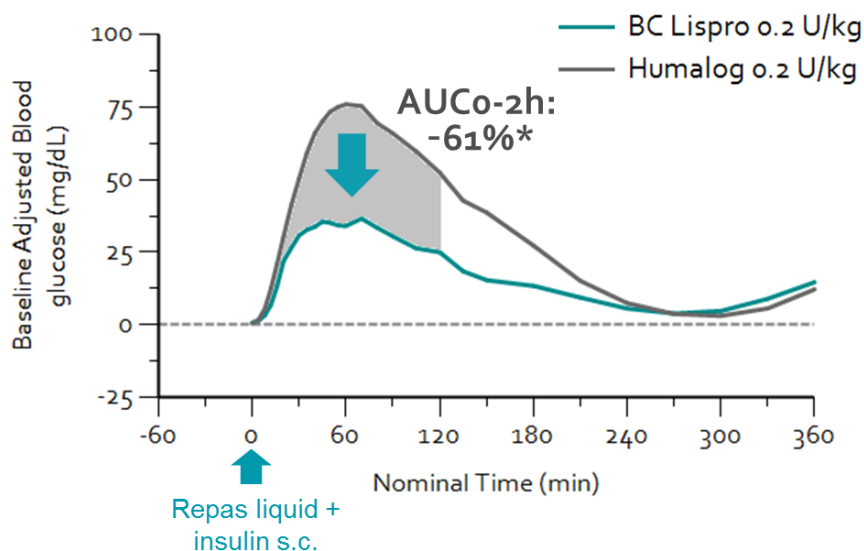


Figure 6 : Comparaison de l'effet sur la glycémie postprandiale de BioChaperone Lispro U100 vs. Humalog U100 chez 38 personnes avec un diabète de type 1. La glycémie est mesurée pendant 6 heures après injection du traitement au moment de la prise d'un repas liquide standardisé.

Les résultats de cette étude ont fait l'objet d'une présentation orale par le Dr Tim Heise (Profil Neuss) à l'occasion des 76èmes Sessions Scientifiques de l'American Diabetes Association (juin 2016, New Orleans, USA) et d'une autre présentation orale par le Dr Tim Heise (Profil Neuss) lors de la 52^{ème} conférence annuelle de l'European Association for the Study of Diabetes (septembre 2016, Munich, Allemagne).

Résultats cliniques de Phase Ib – Etude évaluant le potentiel de bioéquivalence de la formulation BioChaperone Lispro U200 par rapport à BioChaperone Lispro U100 sur la base de leurs profils pharmacocinétiques et pharmacodynamiques chez des volontaires sains

En juin 2014, Adocia avait annoncé qu'elle développait BioChaperone Lispro U300, une formulation concentrée à 300 IU/mL d'insuline lispro avec BioChaperone. Les données précliniques avaient démontré que BioChaperone® Lispro U300 a une action ultra rapide comparée à Humalog® à 100 UI/mL. Cette action ultra-rapide était équivalente à celle obtenue avec BioChaperone Lispro U100 dans le même modèle.

Dans le cadre du partenariat avec Lilly, une formulation à 200 IU/mL, BioChaperone Lispro U200, a été développée, dans la mesure où Eli Lilly commercialise une formulation d'Humalog à cette concentration, Humalog U200. Suite à des résultats précliniques positifs, BioChaperone Lispro U200 a été testée en clinique lors d'une étude pilote de bioéquivalence par rapport à BioChaperone Lispro U100, dont les résultats positifs ont été annoncés en décembre 2015.

Cette étude pilote avait pour objectif de démontrer le potentiel pour la bioéquivalence entre les deux produits. BioChaperone Lispro U200 a rempli tous les critères prédéfinis de l'étude (deux paramètres standards de bioéquivalence, C_{max} and $AUC_{Lispro(0-\infty)}$, et deux paramètres caractéristiques de l'action ultra-rapide, $AUC_{Lispro(0-1h)}$ and $early\ t_{50\%C_{max}\ Lispro}$). Ces résultats positifs de faisabilité sont en faveur du développement de BioChaperone Lispro U200 sur la base d'une démonstration de bioéquivalence.

Ces résultats cliniques positifs ont conduit à un paiement d'étape de 10 millions de dollars de la part d'Eli Lilly en décembre 2015.

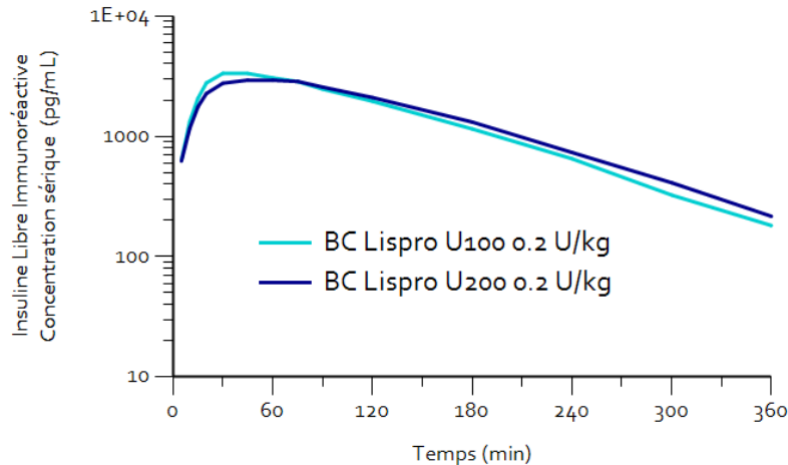


Figure 7 : Profils pharmacocinétiques moyens (variation du taux d'insuline dans le sang) de BioChaperone Lispro U100 (courbe bleu clair) et de BioChaperone Lispro U200 (courbe bleu foncé) obtenus chez 26 volontaires sains.

Les résultats de cette étude ont fait l'objet d'un abstract publié dans la revue scientifique Diabetes Care à l'occasion des 76èmes Sessions Scientifiques de l'American Diabetes Association (juin 2016, New Orleans, USA).

Résultats principaux positifs d'une étude clinique de Phase Ib : administration répétée de BioChaperone Lispro U100 chez des personnes avec un diabète de type 1

En mars 2016, Adocia et Lilly ont annoncé conjointement les résultats positifs d'un essai clinique de phase Ib comparant les effets de BioChaperone Lispro et de Humalog injectés quotidiennement, à chaque repas, soit au moment du repas, soit 15 minutes avant, soit 15 minutes après le repas, sur le contrôle de la glycémie postprandiale chez des personnes avec un diabète de type 1, pendant une période de deux semaines. Cette étude a montré (i) au début d'une période de traitement de 14 jours, une réduction de 31% de l'excursion glycémique pendant les deux premières heures, comparé à Humalog, lorsque les traitements étaient injectés au moment d'un repas solide, et (ii) après 14 jours de traitement, une réduction de 42% de l'excursion glycémique pendant les deux premières heures, comparé à Humalog, lorsque les traitements étaient injectés au moment du repas.

Résultats principaux positifs d'une étude clinique de Phase Ib : administration répétée de BioChaperone Lispro U100 chez des personnes avec un diabète de type 2

En avril 2016 Adocia et Lilly ont annoncé conjointement les résultats positifs d'un essai clinique de phase Ib comparant les effets sur le contrôle glycémique postprandial de BioChaperone Lispro et de Humalog injectés quotidiennement au moment du repas pendant 14 jours chez des personnes avec un diabète de type 2. BioChaperone® Lispro a montré un profil pharmacocinétique ultra-rapide avec une augmentation statistiquement significative de 83% de l'exposition à l'insuline lispro pendant la première demi-heure après injection, comparé à Humalog. Sur la base d'une analyse post-hoc incluant les quatre tests de repas par patient pour chaque traitement (jours 1, 2, 13 et 14), BioChaperone Lispro a également montré une diminution statistiquement significative de 22% de l'excursion glycémique pendant les deux premières heures, comparé à Humalog.

Résultats principaux positifs d'une étude clinique de Phase I : évaluation de BioChaperone Lispro U100 chez des sujets sains Japonais

En mai 2016 Adocia et Lilly ont annoncé conjointement les résultats positifs d'un essai clinique de phase 1 évaluant l'insuline ultrarapide BioChaperone Lispro U100 chez des sujets japonais. Cette étude visait à comparer les profils pharmacocinétique et pharmacodynamique de BioChaperone Lispro à ceux d'Humalog chez 15 sujets Japonais sains placés sous clamp euglycémique. Bien que l'étude n'ait pas été conçue pour effectuer une analyse statistique, les résultats montrent une accélération des profils pharmacocinétique et pharmacodynamique de BioChaperone Lispro comparativement à Humalog, ainsi que la linéarité de l'exposition à l'insuline en fonction de la dose administrée. Les résultats de l'étude devraient permettre l'inclusion de sujets Japonais diabétiques dans le programme de phase 3, conformément au plan d'enregistrement global qui était prévu pour ce produit.

Résultats principaux positifs d'une étude clinique de Phase Ib : évaluation de BioChaperone Lispro U100 chez des personnes avec un diabète de type 1 utilisant une pompe à insuline

En décembre 2016, Adocia et Lilly ont annoncé conjointement le succès d'un essai clinique de phase Ib comparant les effets de BioChaperone Lispro et de Humalog sur le contrôle de la glycémie post-prandiale chez les personnes avec un diabète de type 1 utilisant une pompe à insuline. Lors de cette étude, BioChaperone Lispro U100 a démontré une augmentation statistiquement significative de l'exposition à l'insuline pendant les 30 premières minutes après un bolus au moment du repas, comparé à Humalog. Le profil accéléré d'absorption de BioChaperone Lispro U100 a également été observé dans les trois dispositifs d'administration d'insuline testés (pompe Roche Accu-Chek® Spirit, pompe Medtronic Paradigm® Veo™ et seringue à insuline).

Ainsi, BioChaperone Lispro a démontré un profil d'absorption reproductible à travers plusieurs études, plusieurs populations et plusieurs modes d'administration.

4. Prochaines étapes

Adocia recherche un nouveau partenaire, sur la base de ce solide dossier clinique, qui devrait permettre d'entrer en études cliniques de Phase 3.

5. Concurrence

Plusieurs sociétés ont cherché à développer une insuline ultra-rapide avec un profil d'action plus proche de l'activité physiologique de l'insuline.

La société [Mannkind](#), fondée en 1991, a développé Afrezza, une insuline humaine inhalable au profil ultra-rapide, dont le pic de concentration est observé 12 à 15 minutes après inhalation. L'insuline ainsi administrée présente un profil d'action à la fois très rapide et très court. A deux reprises (2009 et 2010), la société Mannkind s'est vue refuser une autorisation de mise sur le marché d'Afrezza par la FDA. En 2010, celle-ci a en particulier requis une nouvelle étude de phase 3 avec un nouveau dispositif d'inhalation. En Août 2013, Mannkind a annoncé des résultats positifs pour son produit, qui établissaient sa non-infériorité à l'insuline aspart à un niveau de sécurité similaire, ainsi qu'une réduction du nombre d'hypoglycémies et une réduction de la prise de poids. Sur la base de ces résultats, la FDA a approuvé le 27 juin 2014 l'usage d'Afrezza (insuline humaine en poudre inhalable) pour améliorer le contrôle de la glycémie chez l'adulte diabétique.

Cette approbation était accompagnée de restrictions sur les populations de patients (non recommandé aux fumeurs et aux patients souffrant de kétoacidose) pouvant utiliser Afrezza et d'un « black box warning » (avertissement sur le risque potentiel d'un médicament, qui doit figurer explicitement sur l'emballage), concernant le risque de bronchospasme associé au traitement : de ce fait, les patients souffrant d'asthme ou de COPD (obstruction pulmonaire chronique) ne peuvent pas utiliser ce traitement. Les médecins devront réaliser un examen pulmonaire complet des patients avant de prescrire Afrezza.

Par ailleurs, la FDA a requis que Mannkind réalise quatre études cliniques complémentaires post-commercialisation :

- un essai clinique pour évaluer la pharmacocinétique, la sécurité et l'efficacité du traitement chez les enfants
- un essai clinique pour évaluer le risque potentiel de carcinogénicité pulmonaire d'Afrezza
- deux études de pharmacocinétique/pharmacodynamique sous clamp euglycémique pour évaluer la dose-réponse et la variabilité de la réponse entre les sujets.

En août 2014, Mannkind a annoncé avoir conclu avec Sanofi un accord de commercialisation qui pourrait atteindre 925 millions de dollars. L'accord incluait un paiement upfront de \$150 millions, et \$775 millions en milestones de développement et de commercialisation. Sanofi a également réalisé une « avance sur dépenses de R&D » de \$175 millions au profit de Mannkind. Les deux sociétés se partageront ensuite les pertes et profits potentiels de la commercialisation à hauteur de 35% pour Mannkind et 65% pour Sanofi

Afrezza a été lancé aux Etats-Unis en février 2015. Au 30 Juin 2015, Sanofi reportait des ventes de près de \$5.5 millions, très inférieures aux prévisions réalisées par MannKind en 2014. Cette situation a conduit MannKind à réaliser trois plans sociaux successifs en 2015. A décembre 2015, MannKind reportait une dette de plus \$40M auprès de Sanofi.

Le 5 Janvier 2016, Sanofi et Mannkind ont annoncé la terminaison de leur partenariat, à compter du 4 Avril 2016. La société Mannkind a annoncé avoir l'intention de poursuivre la commercialisation d'Afrezza par ses propres moyens. Les ventes d'Afrezza pour l'année 2016 sont restées très faibles.

[Novo Nordisk](#) a développé une formulation ultra-rapide d'insuline aspart, baptisée FiAsp. En 2016, FiAsp a reçu l'approbation de l'Agence Européenne du Médicament pour sa mise sur le marché Européen pour le traitement des diabètes de type 1 et de type 2. Suite à une demande d'informations complémentaires de la part de la FDA (Complete Response Letter), Novo Nordisk a annoncé son intention de re-soumettre son dossier au cours du premier semestre 2017. Si tel était le cas, une décision réglementaire concernant FiAsp pour les USA pourrait être annoncée début 2018.

Les premières communications relatives aux profils pharmacocinétiques et pharmacodynamiques de FiAsp (Etude de Phase 1b chez 52 patients diabétiques de type 1) montrent que le produit a des profils pharmacocinétiques et pharmacodynamiques significativement plus rapides que l'insuline aspart. En revanche, ceci ne se traduit pas par un effet « fast-out/fast-off » (sortie de l'insuline plus rapide / activité de plus courte durée), comme cela a été montré pour BioChaperone Lispro U100 dans une étude de Phase 1b. Ce dernier effet est souhaitable car il pourrait permettre de réduire le risque d'hypoglycémie. Au cours d'études de phase 3, FiAsp a confirmé son profil d'absorption ultra-rapide, mais n'a pas montré de supériorité en termes d'hypoglycémie par rapport à l'insuline aspart.

En 2017, simultanément à l'arrêt de la collaboration avec Adocia, [Eli Lilly](#) a annoncé avoir développé en interne un projet d'insuline ultra-rapide concurrent. Aucun résultat pour cette formulation ultra-rapide d'insuline lispro n'a à ce jour été rendu public.

D'autres projets concurrents ont été récemment abandonnés, en particulier l'association entre insuline humaine et hyaluronidase développée par la société Halozyme (qui a décidé d'un recentrage stratégique sur ses activités en oncologie fin 2014 et par conséquent l'abandon de son programme insuline) et les formulations ultra-rapides BIOD-250 et BIOD-238 développées par la société Bidel (qui a été l'objet en 2016 d'une opération de « reverse-merger » qui a résulté en déprioritisation des activités historiques de Bidel en faveur de celles de la société tierce).

D. BIOCHAPERONE COMBO

1. BioChaperone Combo : une alternative plus sûre aux insulines prémix pour l'intensification du traitement des personnes avec un diabète de type 2

Le diabète de type 2 est une maladie évolutive, qui requiert une intensification progressive du traitement. Aujourd'hui, 50% des patients sous insuline basale n'atteignent pas leur cible de contrôle glycémique (Communication de Sanofi – Présentation Q3 2015).

Pour améliorer le contrôle de la glycémie, il peut notamment être recommandé au patient d'ajouter une composante prandiale à son régime de traitement. Ceci peut être accompli par l'ajout d'une insuline prandiale à l'insuline basale, ou par le remplacement de l'insuline basale par une insuline prémix. Les prémix sont une combinaison fixe d'une fraction soluble et d'une fraction précipitée d'un analogue d'insuline prandiale à action rapide qui est habituellement injectée deux fois par jour. Il s'agit donc d'un régime plus simple que les injections multiples d'insuline : un seul produit, deux fois par jour à dose fixe (plutôt que 2 produits, 4 fois par jour à doses variables).

Les insulines prémix sont donc particulièrement recommandées pour les personnes âgées. Elles sont aussi très largement utilisées dans les pays émergents. Elles n'offrent cependant pas des performances médicales idéales à cause d'une action prandiale retardée et prolongée, d'un profil d'action basale inférieur à 24 heures et d'un risque élevé d'hypoglycémie.

Pour répondre au besoin médical d'un régime aussi simple qu'un prémix mais aussi performant qu'un régime d'injections multiples, Adocia a développé BioChaperone Combo, une combinaison d'insuline glargine (basale, Lantus®, Sanofi) et d'insuline lispro (prandiale, Humalog®, Eli Lilly) à pH neutre. Pendant longtemps, il était techniquement impossible de réellement associer l'insuline à action basale de référence, l'insuline glargine, et une insuline à action prandiale dans le même produit, car elles ne pouvaient pas être formulées dans la même gamme de pH. La technologie BioChaperone permet de solubiliser l'insuline glargine à pH neutre et ainsi de la rendre compatible avec n'importe quelle insuline prandiale.

Un combo d'insulines pourrait devenir l'algorithme de référence pour l'intensification du traitement, en procurant une couverture prandiale et une couverture basale réellement efficaces. En effet, les patients pourraient intensifier leur traitement depuis une insuline basale en continuant de ne s'injecter qu'une fois par jour avec un seul produit (Combo une fois par jour) puis, lorsque la maladie progresse, en ajoutant simplement une seconde injection, toujours avec le même produit (Combo deux fois par jour).



2. Résultats cliniques obtenus par BioChaperone Combo

A ce jour, BioChaperone Combo a été testé avec succès dans 3 études cliniques.

Résultats cliniques de Phase I/IIa – Première étude de pharmacocinétique et pharmacodynamique chez les personnes avec un diabète de type 1

Au premier trimestre 2014, Adocia a annoncé les résultats positifs d'une étude, qui avait pour but de comparer les profils pharmacocinétiques et pharmacodynamiques de BioChaperone Combo à ceux de HumalogMix (insuline lispro prémix 75/25, Eli Lilly) chez les personnes avec un diabète de type 1 sous clamp euglycémique. Les résultats positifs suivants ont été obtenus : début d'action de BioChaperone Combo au moins 30% plus rapide que celui d'HumalogMix, durée d'action observée de BioChaperone Combo supérieure à 30 heures chez la majorité des patients alors qu'elle est de 18 heures avec HumalogMix et bonne tolérabilité de BioChaperone Combo.

Résultats cliniques de Phase Ib – Evaluation des effets de BioChaperone Combo sur le contrôle glycémique post-prandial chez les personnes avec un diabète de type 1

Début novembre 2015, Adocia a annoncé les résultats positifs de l'étude clinique de Phase 1b évaluant l'effet après le repas de BioChaperone Combo chez 28 patients diabétiques de type 1. L'étude randomisée en crossover et double aveugle, comparait l'effet sur la glycémie post-prandiale de doses individualisées de BioChaperone Combo et de Humalog® Mix™75/25 (Eli Lilly) injectées au début d'un repas standardisé. L'étude a satisfait au critère principal, démontrant que BioChaperone Combo a réduit la glycémie postprandiale de manière significativement plus importante que Humalog® Mix™75/25 pendant les deux premières heures (ΔAUC_{0-2h}). Le niveau de glycémie minimal observé durant la période était également significativement mieux contrôlé avec BioChaperone Combo vs. Humalog® Mix75/25™. Bien que cette étude n'ait pas été conçue pour mesurer les différences d'incidence d'hypoglycémies entre les deux groupes traités, une diminution du nombre d'évènements hypoglycémiques a été observée avec BioChaperone Combo vs. Humalog® Mix75/25™.

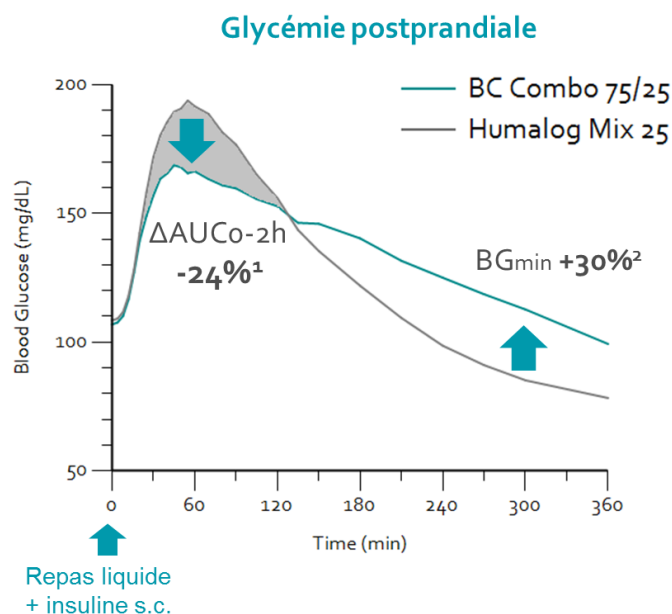


Figure 8 : Profils pharmacodynamiques de BioChaperone Combo 75/25 et HumalogMix 25 après un repas liquide obtenus chez 28 personnes avec un diabète de type 1 (NCT#02514954). ¹ $p=3.10^{-3}$; ² $p=8.10^{-3}$.

Les résultats de cette étude ont fait l'objet d'une présentation orale par le Dr Steve Edelman (University of California San Diego) à l'occasion des 76èmes Sessions Scientifiques de l'American Diabetes Association (Juin 2016, New Orleans, USA) et d'un poster lors de la 52ème conférence annuelle de l'European Association for the Study of Diabetes (septembre 2016, Munich, Allemagne).

Résultats cliniques de Phase Ib – Etude de pharmacocinétique et pharmacodynamique chez les personnes avec un diabète de type 2, comparant BioChaperone Combo à HumalogMix® 75/25™ et à la double injection de Lantus® et d’Humalog®.

Fin Novembre 2015, Adocia a annoncé les premiers résultats positifs de l’étude de Phase Ib comparant les profils pharmacocinétiques et pharmacodynamiques de BioChaperone Combo à ceux de HumalogMix® 75/25™ et à la double injection de Lantus® et d’Humalog®, chez des diabétiques de type 2.

L’étude clinique de phase Ib, croisée, randomisée et menée en double aveugle évaluait BioChaperone Combo sur 24 sujets diabétiques de type 2 sous clamp euglycémique. Les premiers résultats consistaient à comparer le profil pharmacodynamique de BioChaperone Combo à celui d’Humalog Mix75/25™ (Eli Lilly) et aux injections séparées et simultanées de Lantus (insuline glargine, Sanofi,) et Humalog (insuline lispro, Eli Lilly). Les deux paramètres clés de cette comparaison étaient l’effet prandial précoce ($AUC_{GIR(0-2h)}$) et l’effet basal tardif ($AUC_{GIR(24-30h)}$) de ces trois traitements.

Dans cette étude, BioChaperone Combo a démontré une action prandiale précoce significativement supérieure et un effet métabolique prolongé par rapport à Humalog® Mix75/25™, ce qui confirme les résultats précédemment obtenus lors de la première étude de pharmacocinétique et pharmacodynamique réalisée chez les patients diabétiques de type 1.

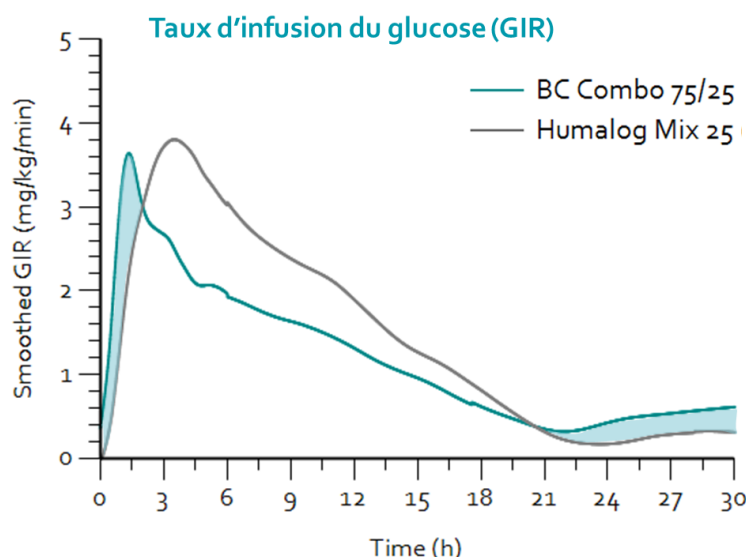


Figure 9 : Profil pharmacodynamique (taux d’infusion de glucose) de BioChaperone Combo 75/25 et Humalog Mix 25 pendant 30 h après injection chez 24 sujets avec un diabète de type 2 placés sous clamp euglycémique (NCT#02514850).

De plus, cette étude a également établi la « preuve du concept » que BioChaperone Combo a un effet similaire à celui de la double injection de Lantus® et de Humalog® sur ces deux paramètres chez des personnes avec un diabète de type 2.

Les résultats de cette étude ont fait l’objet d’un poster commenté par le Dr Eda Cengiz (Yale School of Medicine) à l’occasion des 76èmes Sessions Scientifiques de l’American Diabetes Association (Juin 2016, New Orleans, USA) et d’une présentation orale par le Dr Simon Bruce, Directeur Médical d’Adocia à la 52^{ème} conférence annuelle de l’European Association for the Study of Diabetes (Septembre 2016, Munich, Allemagne).

Lancement d’une étude clinique de Phase 2a évaluant les effets de BioChaperone Combo sur le contrôle glycémique postprandial chez les personnes avec un diabète de type 2

En Septembre 2016, Adocia a initié une étude ayant pour but de mesurer l’effet de BioChaperone® Combo injecté au moment du repas sur le contrôle glycémique postprandial chez des sujets présentant un diabète de

type 2, comparé à celui obtenu avec l'insuline prémix Humalog® Mix25™ (Eli Lilly) et avec des injections séparées de Lantus® (Sanofi) et Humalog® (Eli Lilly).

Les résultats de cette étude sont attendus pour le second trimestre 2017.

3. Prochaines étapes

Deux études cliniques supplémentaires sont prévues en 2017 pour compléter le dossier en vue d'une entrée en Phase 3 :

- Etude de dose-réponse chez les personnes avec un diabète de type 1 : prévue pour démarrer en Q2 2017
- Etude d'administration répétée dans des conditions ambulatoires chez des personnes avec un diabète de type 2 : prévue pour démarrer en Q4 2017.

En parallèle de ces développements cliniques, Adocia poursuit le développement de la partie CM&C du dossier.

4. Concurrence

Novo Nordisk a développé Ryzodeg®, un combo d'une insuline rapide, insuline aspart, et d'une insuline lente, insuline degludec. L'insuline degludec est la dernière insuline basale développée par Novo Nordisk sous le nom de Tresiba®. L'insuline degludec a une durée d'action supérieure à celle de l'insuline detemir (Levemir®, Novo Nordisk) qui ne permettait pas de couvrir 24 heures. Tresiba est donc un produit à injection quotidienne tout comme Lantus, l'insuline basale de référence.

Ryzodeg a fait l'objet de nombreuses études cliniques, soit contre un prémix de l'insuline aspart, NovoMix, soit contre Lantus, soit contre l'association de Levemir et de NovoLog. Ces résultats ont permis de démontrer que Ryzodeg est bien toléré chez les patients diabétiques de type 1 et 2 et que ce produit permet d'améliorer le contrôle de la glycémie vs. Lantus et de réduire le nombre d'hypoglycémies vs. NovoMix, confirmant les bénéfices attendus d'un « vrai » combo par rapport à une insuline prémix.

Novo Nordisk a obtenu en 2013 l'autorisation de mise sur le marché de Tresiba et de Ryzodeg en Europe et au Japon. Ryzodeg est le premier produit combo de deux insulines à entrer sur le marché. Ces produits n'ont été approuvés aux Etats Unis qu'en septembre 2015, après la publication par Novo de résultats intérimaires positifs d'études complémentaires de sécurité cardio-vasculaire de Tresiba, qui avaient été demandées par la FDA lors de la première soumission du dossier réglementaire.

Le Combo des insulines glargine et Lispro développé par Adocia bénéficie au contraire de la grande quantité de données positives quant à la sécurité des insulines glargine et lispro (Lantus et Humalog). De plus, BioChaperone Combo pourrait bénéficier d'un avantage compétitif en termes de tarification, car le produit est basé sur deux insulines qui font l'objet de développement de biosimilaires : l'insuline glargine (biosimilaires développés entre autres par Lilly – Basaglar, approuvé; Merck-Samsung, Phase 3 Etats Unis et Europe ; Gan & Lee, approuvée en Chine, a complété une Phase 1 aux Etats Unis ; DongBao, approuvée en Chine ; Mylan-Biocon, approuvée en Inde et en Phase 1 aux Etats Unis) et l'insuline lispro (biosimilaires développés par Sanofi, en phase d'enregistrement aux Etats Unis et en Europe ; Gan & Lee, approuvée en Chine ; DongBao, approuvée en Chine, Biocon, en développement préclinique). Au contraire, Ryzodeg est basé sur la nouvelle insuline basale degludec (Tresiba) et l'insuline aspart. La politique de tarification de Novo Nordisk tient compte de l'investissement consenti pour le développement de Tresiba et ce produit est aujourd'hui vendu avec un premium par rapport au prémix.

Les **insulines prémix**, qui consistent en une insuline prandiale dont une partie est précipitée par de la protamine doivent également être considérées comme des produits en concurrence directe avec BioChaperone Combo. Ces produits comprennent : **HumalogMix (Eli Lilly)**, basée sur l'insuline lispro) **NovoMix/NovologMix (Novo Nordisk)**, basée sur l'insuline aspart), mais également, dans les pays émergents, les insulines prémix à base d'insuline humaine, qui restent largement utilisés (par exemple Humulin 70/30 pour Eli Lilly et Novolin 70/30 pour Novo Nordisk, ainsi que de nombreux produits développés localement). Ces produits représentent aujourd'hui

un chiffre d'affaire combiné estimé, pour les trois plus gros acteurs, à **4,5 milliards de dollars**, soit 2,6 milliards de dollars pour les prémix d'analogues¹² et 1,9 milliards de dollars pour les prémix d'insuline humaine¹³. Il est à noter qu'en Chine, 65% du volume d'insuline vendu consiste en prémix d'insuline (d'après les estimations de Novo Nordisk, 2015). Les chiffres d'affaires des sociétés chinoises sur leur marché ne sont pas connus précisément et il est admis que le marché chinois est sous-estimé.

Cependant, comme décrit précédemment, ces produits présentent plusieurs désavantages, en particulier :

- **Une action prandiale retardée** par rapport à leur insuline de référence (humaine ou analogue). Ce retard conduit à un moins bon contrôle de la glycémie postprandiale et un risque élevé d'hypoglycémie lié à une transition trop lente entre l'effet prandial et l'effet basal. Dans les études cliniques publiées à ce jour, BioChaperone Combo et Ryzodeg présentent un début d'action similaire aux insulines prandiales analogues.
- **Une action basale trop courte**, toujours inférieure à 24h, qui oblige à réaliser deux injections par jour. Avec BioChaperone Combo, il est envisageable de réaliser une intensification progressive du traitement, en passant de l'insuline basale à une seule injection par jour de BC Combo (au moment du repas principal), puis à deux injections lorsque l'évolution de la maladie le requiert.

BioChaperone Combo pourrait donc présenter une solution supérieure au prémix, à un tarif similaire, pour faciliter l'accès des patients à un traitement plus performant et plus sûr, y compris dans les pays émergents où ces produits restent dominants.

E. HINSBET

1. Une insuline prandiale rapide et cost-effective

77% des patients diabétiques vivent dans des pays à revenus faibles et intermédiaires où l'insuline humaine est le principal type d'insuline utilisé. Pour ces patients diabétiques, il y a un réel besoin d'une insuline prandiale à un prix abordable qui agisse aussi rapidement que les insulines analogues.

HinsBet® U100 est une formulation d'insuline humaine à concentration standard incorporant BioChaperone®, dans le but d'accélérer son profil d'action.

Certaines personnes atteintes du diabète de type 2 sont sévèrement résistantes à l'insuline et leur traitement peut nécessiter des doses quotidiennes d'insuline qui sont deux à trois fois supérieures aux doses standards administrées aux diabétiques de type 2, soit plus de 200 unités par jour.

¹² Estimation globale sur le chiffre d'affaires 2015, basé sur les publications dans les rapports annuels de Eli Lilly et Novo Nordisk. NovoMix/NovologMix : CA 2015 rapporté de 11 144 MDKK, estimé à \$1,621 milliards (sur la base du taux de change \$/DKK au 31/12/2015). HumalogMix : CA 2015 pour Humalog (prandial et prémix) rapporté de \$2,842 milliards. Selon une présentation de NovoNordisk en 2014 (Novo Nordisk Q1 15 Investor Presentation, slides 46-47), Humalog représentait 8% du marché de l'insuline mondiale, et HumalogMix 4%, ce qui laisse supposer un ratio 2 pour 1 de leurs chiffres d'affaires respectifs. En appliquant ce ratio, le CA estimé pour HumalogMix en 2015 est de \$950 millions. Soit un total de \$2,571 milliards. Ce chiffre est **probablement sous-estimé**, car dans les marchés émergents, certains acteurs commercialisent déjà des prémix d'insuline analogue, tels Gan & Lee en Chine par exemple (lispromix).

¹³ Pour les prémix d'insuline humaine, nous avons utilisé le ratio entre insuline humaine prandiale et insuline humaine prémix rapporté dans la même présentation de Novo Nordisk, soit 40% prandiale et 60% prémix. En appliquant ce ratio à la somme des ventes d'insuline humaine de Novo Nordisk (Novolin, 11 231 MDKK, soit \$1,634 milliard), Lilly (Humulin, \$1,307 milliard) et Sanofi (Insuman, \$153 millions), on obtient un total de \$1,856 milliards pour les prémix d'insuline humaine. Ce chiffre est **très probablement sous-estimé**, car dans les marchés émergents, de nombreux autres acteurs produisent et commercialisent de l'insuline humaine, en particulier sous forme de prémix sur les marchés d'Asie et d'Amérique Latine (par exemple Gan&Lee, DongBao, Fosun WangBang en Chine ; Biocon en Inde ; R-Pharm en Russie ; Julpharm au Moyen Orient...).

Il est difficile pour ces patients d'utiliser les formulations classiques d'insulines analogues ou humaines à 100 IU/ml, comme Humalog® ou Humulin®, puisque les volumes nécessaires pour les administrations quotidiennes sont trop importants.

L'option principale de traitement à base d'insuline pour les personnes hautement insulino-résistantes aux Etats-Unis est Humulin® U500 (Eli Lilly), une formulation d'insuline humaine à 500 UI/ml, c'est-à-dire cinq fois plus concentrée que les produits standards commercialisés. Ce produit a des revenus en rapide croissance aux Etats-Unis dont l'estimation, en 2014, s'élèverait à plus de 300 millions de dollars (RED BOOK 2013 – Truven Health Analytics – Thomson Reuters).

2. Résultats cliniques obtenus par HinsBet U100

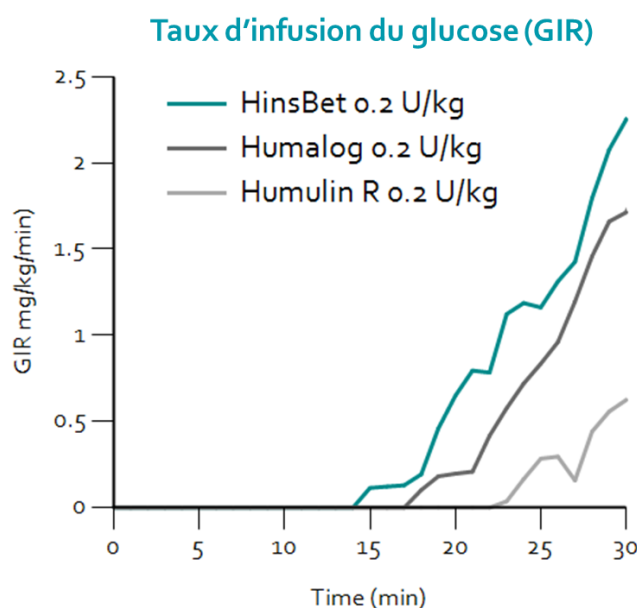
Deux formulations ont été développées pour HinsBet : une formulation historique, qui avait permis de réaliser une première preuve de concept en clinique et une formulation optimisée, qui a été testée dans deux études cliniques chez les personnes avec un diabète de type 1.

Résultats cliniques de Phase Ib – Etude de pharmacocinétique et pharmacodynamique chez les personnes avec un diabète de type 1, comparant HinsBet U100 (BioChaperone rHI) à Humalog (insulin lispro) et Humulin (rHI)

En février 2015, Adocia a annoncé les résultats principaux positifs de cette étude croisée en double-aveugle, qui comparait les caractéristiques pharmacocinétiques et pharmacodynamiques de HinsBet avec celles de Humulin et de Humalog. Trente-six patients diabétiques de type 1 ont reçu une dose unique de 0,2 U/kg d'HinsBet, d'Humulin et d'Humalog sous clamp euglycémique. Les résultats montrent qu'HinsBet s'est révélée significativement plus rapide que l'insuline humaine chez les patients diabétiques de type 1 : début d'action 70% plus tôt et effet métabolique précoce doublé. Les trois formulations ont été bien tolérées et n'ont induit aucune réaction locale.

Cette action rapide de HinsBet est comparable à celle de Humalog dans la première heure, ce qui est critique pour le contrôle de la glycémie prandiale.

Figure 10 : Profil pharmacodynamique (taux d'infusion de glucose) de HinsBet U100 (0.2 U/kg), Humalog U100 et



Humulin U100 pendant les 30 premières minutes après injection chez 36 sujets avec un diabète de type 1 placés sous clamp euglycémique (NCT#02213146).

Résultats cliniques de Phase Ib – Evaluation des effets de HinsBet U100 sur le contrôle glycémique post-prandial chez les personnes avec un diabète de type 1

Le 27 Octobre 2016, Adocia a annoncé les résultats principaux positifs de cette étude, qui comparait l'effet postprandial de HinsBet U100 à ceux de Humalog et Humulin, injectés au moment d'un repas mixte standardisé. L'étude clinique a atteint son objectif principal, en démontrant la supériorité de HinsBet® sur Humulin® pour le contrôle glycémique postprandial une heure après le repas (taux de glycémie 1 heure après le repas : BG1h=228 mg/dL avec HinsBet vs. 253 mg/dL avec Humulin, LSM ratio 0.9, 95% CI, p=0.0002). HinsBet a également montré un effet similaire à celui d'Humalog® sur le contrôle de la glycémie postprandiale pendant la première heure après le repas. HinsBet a également permis de réduire significativement l'excursion de glycémie postprandiale pendant la première heure, comparé à Humulin (AUCBG0-1h=174 h*mg/dL avec HinsBet vs. 192 h*mg/dL avec Humulin, LSM ratio 0.9, 95% CI, p=0.0002). Aucune différence significative n'a été constatée entre HinsBet et Humalog sur ce dernier paramètre (AUCBG0-1h=174 h*mg/dL avec HinsBet vs. 172 h*mg/dL avec Humalog, LSM ratio 1.0, 90% CI, p=0.5373).

3. Prochaines étapes

Sur la base de ces résultats de Phase 1b positifs et conscient du potentiel particulier d'HinsBet dans les pays émergents, plus forts consommateurs d'insuline humaine, Adocia a l'intention de rechercher un ou plusieurs partenaires pour poursuivre le développement de HinsBet sur ces marchés.

4. Concurrence

Le marché global de l'insuline prandiale humaine pour les trois acteurs principaux (Novo Nordisk, Sanofi et Eli Lilly) est actuellement estimé à \$1.238 milliards¹⁴. Par rapport à l'insuline humaine recombinante classique, HinsBet présente l'avantage d'un début d'action aussi rapide qu'un analogue, pour un coût similaire à celui de l'insuline humaine. HinsBet serait donc susceptible de surclasser l'insuline humaine sur les marchés où elle reste importante.

A terme, HinsBet devrait également entrer en concurrence avec les biosimilaires d'insuline analogue (aspart, lispro, glulisine). Aujourd'hui, un biosimilaire d'insuline lispro développé par Sanofi est en phase d'enregistrement en Europe et aux Etats-Unis, et certains biosimilaires d'insuline analogues à action rapide sont approuvées (insuline lispro en Chine pour Gan & Lee et DongBao) ou en développement (insuline lispro pour Biocon en préclinique en Inde) dans des pays émergents. Sanofi développe également un biosimilaire d'insuline aspart (Phase 1). Cependant, HinsBet devrait continuer de bénéficier d'un avantage concurrentiel en termes de tarification, dans la mesure où la production d'insuline humaine reste moins coûteuse que celle des insulines analogues.

F. BIOCHAPERONE GLUCAGON

1. Une formulation aqueuse de glucagon humain pour le traitement aigu et chronique de l'hypoglycémie

Le glucagon est une des principales hormones régulant le métabolisme, dont le rôle est schématiquement l'opposé de celui de l'insuline. Chez un sujet sain, le glucagon est sécrété en cas d'hypoglycémie ou d'effort, afin de maintenir la glycémie à un niveau normal.

¹⁴ Cf. Calcul pour les premix d'insuline humaine. On estime ici la part d'insuline humaine prandiale à 40% des chiffres d'affaires rapportés. Ici encore, les chiffres d'affaires d'acteurs locaux (GanLee, DongBao, Fosun WangBang, Biocon, R-Pharm, BioMM, Bioton...) ne sont pas rapportés, ce qui suggère que ce chiffre est probablement sous-estimé.

Dans le domaine thérapeutique, le glucagon humain est le seul traitement approuvé de l'hypoglycémie sévère, qui peut être la conséquence de l'utilisation d'antidiabétiques (dont l'insuline). Malheureusement, le glucagon humain est très instable en solution aqueuse et les seuls produits commercialisés aujourd'hui sont des « kits d'urgence » (« rescue ») composés de glucagon humain lyophilisé à reconstituer juste avant l'injection, en suivant plusieurs étapes. Des études récentes évaluant la facilité d'utilisation de ces kits ont montré que dans 80% des cas, les utilisateurs ne parvenaient pas à reconstituer correctement et/ou administrer la dose recommandée (Locemia, 2015).

En utilisant la technologie propriétaire BioChaperone®, Adocia a pour objectif de développer une solution aqueuse stable de glucagon humain. Une telle solution pourrait d'une part être utilisée dans le cadre d'un traitement d'urgence de l'hypoglycémie (dans un dispositif pouvant être utilisé immédiatement) mais aussi dans le cadre d'un pancréas artificiel bi-hormonal (DHAP). Dans ce deuxième cas, l'utilisation de glucagon pourrait permettre de significativement augmenter le temps passé dans une gamme de glycémie normale. Plus important encore, l'utilisation conjointe de glucagon et d'insuline pourrait permettre de réaliser des dispositifs réellement autonomes, dont les algorithmes pourraient réagir automatiquement aux variations de glycémie, sans intervention directe du patient. Récemment, plusieurs groupes de recherche (académiques et industriels, tels que Beta Bionics ou Inreda Therapeutics) ont mis au point de telles pompes intelligentes et montré en clinique leurs bénéfices potentiels en comparaison de pompes utilisant de l'insuline seule¹⁵, en particulier en ce qui concerne la diminution de la variabilité glycémique et la diminution du risque d'hypoglycémie. Toutes ces équipes sont aujourd'hui néanmoins limitées par l'absence de solution de glucagon commercialisée. La plupart des études ont donc à ce jour été menées avec du glucagon lyophilisé reconstitué chaque jour, ce qui ne serait pas une pratique acceptable pour un usage quotidien.

Adocia espère proposer rapidement une formulation aqueuse de glucagon humain. L'utilisation de glucagon humain présente l'avantage supplémentaire de bénéficier de l'historique de ce peptide approuvé par rapport aux analogues de glucagon développés par certains concurrents (Eli Lilly, Novo Nordisk, Zealand Pharma).

2. Résultats précliniques obtenus par BioChaperone Glucagon

En Juin 2016, Adocia a annoncé des résultats préliminaires pour ses formulations de BioChaperone Glucagon. Adocia développe à ce jour plusieurs formulations à différentes concentrations, afin d'adresser à la fois les applications de traitement d'urgence de l'hypoglycémie (« rescue », concentration standard 1 mg/mL) et l'utilisation dans un DHAP (plus fortes concentrations).

D'une part, Adocia a démontré dans des études *in vitro* que BioChaperone Glucagon est suffisamment soluble et stable à pH 7 pour permettre d'envisager ces deux applications.

¹⁵ Par exemple, voir El Khatib et al, 77-OR, ADA 76th Scientific Sessions June 10-14th 2016, USA. et Russell et al, The Lancet (2016) 4(3):233-2

D'autre part, dans des études précliniques réalisées chez le cochon, Adocia a pu montrer que BioChaperone Glucagon montrait un profil d'action sur la glycémie similaire à celui du produit commercial Glucagen® (Novo Nordisk, glucagon recombinant humain 1 mg/mL reconstitué ex temporane avant injection).

Des résultats similaires ont été obtenus à différentes concentrations de BioChaperone Glucagon.

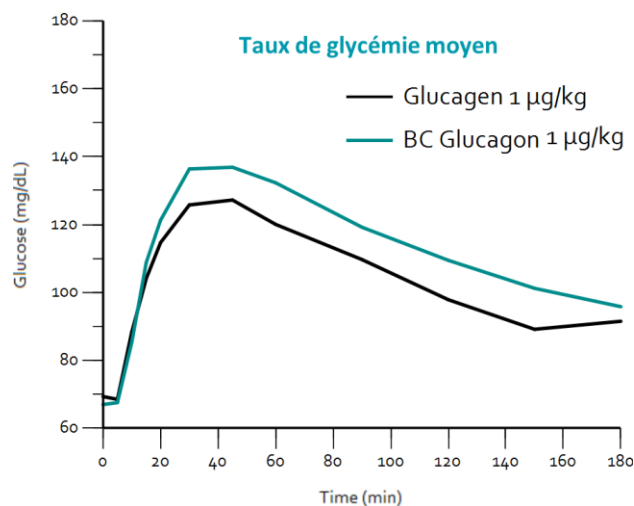


Figure 11 : Taux de glycémie moyen observé dans un modèle cochons ($n=7$) après injection de BC Glucagon vs. Glucagen. Design croisé BioChaperone Glucagon (1 mg/mL) vs. GlucaGen® (Novo Nordisk, 1 mg/mL, reconstitué ex-temporane.)

3. Prochaines étapes

Sur la base de ces résultats précliniques positifs, Adocia a l'intention d'initier une première étude clinique de BioChaperone Glucagon chez l'homme en 2017.

4. Concurrence

Deux grandes applications sont envisagées pour la formulation BioChaperone Glucagon.

En ce qui concerne l'utilisation d'urgence en situation d'hypoglycémie sévère, deux produits sont actuellement sur le marché : Glucagon (Eli Lilly) et Glucagen (Novo Nordisk). Dans les deux cas, il s'agit de kits d'urgence nécessitant la reconstitution en temps réel de glucagon lyophilisé et l'injection à l'aide d'une seringue. L'ensemble de l'opération nécessite entre 7 et 9 étapes. Dans une réelle situation d'urgence, dans laquelle le patient est inconscient, ces dispositifs se sont révélés extrêmement difficiles à utiliser par des personnes tierces, d'autant plus qu'elles ne sont pas toujours formées à leur utilisation. Dans une étude sur 130 parents de personnes avec un diabète de type 1 placés dans une situation simulée d'urgence hypoglycémique, 69% d'entre eux ont montré des difficultés à manipuler le kit d'urgence (Glucagen®, Novo Nordisk), la personne était incapable d'injecter la dose nécessaire¹⁶. Plusieurs sociétés, en plus d'Adocia développent donc des alternatives pour le traitement d'urgence.

Locemia a développé une présentation sous forme de spray nasal à usage unique, a priori plus facile d'utilisation pour un utilisateur naïf. Ce produit a été licencié par Eli Lilly, pour un montant resté confidentiel, en Octobre 2015. Il est actuellement en développement clinique de Phase 3.

Zosano développe un applicateur à micro-aiguilles. Ce produit est actuellement en études cliniques de phase 2.

¹⁶ Harris, G et al Practical Diabetes Int. 2001: 18;22-25.

Par ailleurs, plusieurs sociétés développent des formulations liquides qui pourraient être utilisées en situation d'urgence ou pour un usage dans un pancréas artificiel.

Xeris développe une formulation liquide de glucagon humain, à l'aide du solvant organique DMSO. La société a l'intention de développer ce produit sous forme de stylo pour la situation d'urgence, de mini-stylo pour les hypoglycémies modérées et de cartouche pour utilisation dans des pompes (pancréas artificiel ou autres utilisations chroniques de glucagon). A ce stade, une étude de phase 3 est en cours pour le traitement de l'hypoglycémie sévère et la société a complété une étude de phase 2 pour l'usage en pompes. Xeris a également obtenu une indication « médicament orphelin » de la FDA pour l'usage pour le traitement de l'hyperinsulinémie congénitale.

Enfin, Zealand Pharma et Eli Lilly développent des analogues solubles de glucagon. Leurs produits sont respectivement en études de Phase 2 et de Phase 1.

Zealand et Xeris ont toutes deux annoncé des collaborations de recherche non-exclusives avec la société américaine à but non lucratif BetaBionics, qui développe un pancréas artificiel bi-hormonal. BetaBionics a initié un essai clinique de Phase 2a avec le produit de Zealand, dont les résultats sont attendus au premier semestre 2017.

Par rapport à un analogue, BioChaperone Glucagon devrait présenter l'avantage d'utiliser le glucagon humain, dont l'innocuité et l'efficacité ont été démontrées avec les produits Glucagon et Glucagen. Il est possible que les analogues aient des propriétés différentes en termes de toxicité et que les autorités réglementaires demandent des études plus lourdes.

G. BIOCHAPERONE GLARGINE GLP1

1. Des combinaisons pour intensifier le traitement des personnes avec un diabète de type 2 sous insuline basale

L'insuline basale reste un traitement essentiel pour les patients diabétiques de type 2 non contrôlés sous agents antidiabétiques oraux. Cependant, selon certaines estimations, 50% des personnes diabétiques utilisant seulement de l'insuline basale comme traitement injectable n'atteignent pas leur cible de glycémie¹⁷.

Dans la mesure où les mécanismes sous-tendant l'activité des insulines basales et des agonistes du récepteur au GLP-1 (« GLP-1s ») sont complémentaires, des combinaisons de ces deux produits ont été développées dans le but de permettre une intensification du traitement pour ces patients avec un seul produit utilisé une fois par jour. De telles combinaisons ont démontré, en étude clinique de Phase 3, un contrôle glycémique amélioré tout en réduisant les effets secondaires par rapport à chaque agent employé séparément (niveau d'hypoglycémie similaire ou inférieur à l'usage de l'insuline basale seule et effets secondaires gastro-intestinaux inférieurs au GLP-1 seul)². Deux combinaisons insuline basale – GLP-1 ont été approuvées par la FDA en Novembre 2016 (Xultophy® de Novo Nordisk et Soliqua® de Sanofi).

En Septembre 2016, Adocia a annoncé le lancement d'un nouveau programme BioChaperone permettant de combiner l'insuline basale glargine à des GLP-1. Ce programme bénéficie de l'expertise acquise dans le cadre du projet BC Combo, car il s'appuie sur la capacité de BioChaperone de solubiliser l'insuline glargine à pH physiologique. Ceci permet de la combiner aux deux GLP-1 leaders du marché : le liraglutide (Victoza, Novo Nordisk, à administration quotidienne) et le dulaglutide (Trulicity, Eli Lilly, à administration hebdomadaire), afin de développer deux candidats potentiels :

¹⁷ Sanofi, JP Morgan Healthcare Conference Presentation , San Francisco, January 12, 2015.

- BC Glargine Liraglutide, avec un fort potentiel pour un positionnement en prix compétitif, car reposant sur deux protéines dans le domaine public ou sur le point de le devenir
- BC Glargine Dulaglutide, avec un fort potentiel pour une performance « best-in-class », sur la base de l'excellent profil pharmacologique du dulaglutide et de glargine

Ces deux candidats, prévus pour un usage quotidien, pourraient permettre d'améliorer le contrôle glycémique tout en réduisant le nombre d'injections et en limitant les coûts pour le patient.

2. Résultats précliniques obtenus par BioChaperone Glargine Dulaglutide et BioChaperone Glargine Liraglutide

Adocia a d'ores et déjà généré des résultats positifs de stabilité et précliniques pour le programme BioChaperone Glargine GLP-1. Ces résultats sont à ce jour encore confidentiels.

3. Prochaines étapes

Sur la base de ces résultats précliniques positifs, Adocia a l'intention d'initier une première étude clinique pour l'un des deux candidats BioChaperone Glargine GLP-1 chez l'homme en 2017

4. Concurrence

Deux combinaisons d'insuline basale avec un agoniste de GLP-1 ont été récemment approuvées pour le traitement du diabète de type 2. Xultophy® (insuline degludec et liraglutide, Novo Nordisk) a été approuvé en Europe en Septembre 2014 et aux Etats Unis en Novembre 2016. Soliqua/Suliqua (insuline basale et lixisenatide, Sanofi) a été approuvé aux Etats Unis et en Europe en Novembre 2016.

Dans les deux cas, ces produits peuvent être utilisés pour intensifier le traitement suite à l'utilisation d'une insuline basale seule ou d'un agoniste de GLP-1 seul. Les deux combinaisons ont montré en études cliniques de phase 3 des avantages significatifs par rapport à l'insuline basale : réduction de l'HbA1c, réduction du poids, moins de nausées que le GLP-1 utilisé seul. Dans le case de Xultophy, le produit permet aux patients de perdre du poids. Dans le cas de Soliqua, le produit est neutre sur la prise de poids (comparé à une augmentation de poids avec la prise d'insuline). Par ailleurs, l'utilisation d'une combinaison permet de limiter le nombre d'injection à une par jour, et dans le système de santé américain, de limiter également le coût assumé par le patient (en permettant de ne payer qu'un seul « co-pay », qui est demandé pour chaque produit).

Les deux sociétés ont annoncé leur stratégie de tarification aux Etats Unis entre Novembre 2016 et Janvier 2017. Tandis que Novo Nordisk a annoncé un tarif pour Xultophy qui correspond à la somme des prix de Victoza et Tresiba, moins une réduction d'environ 20%, Sanofi a été plus agressif, en proposant une tarification qui est équivalente au prix moyen d'un GLP-1, soit un tarif (avant négociations) inférieur d'environ 33% à celui de Xultophy. En effet, Sanofi ayant déjà amorti les investissements consentis sur l'insuline glargine (maintenant dans le domaine public), la société dispose d'une plus grande marge de manœuvre pour fixer son tarif. A l'inverse, Novo doit recouper les investissements liés au développement de l'insuline degludec et du liraglutide et doit également protéger les marques indépendantes Tresiba (insuline degludec) et Victoza (liraglutide).

Par comparaison à ces produits, les formulations BioChaperone Basal GLP-1 peuvent se positionner à des niveaux de performance au moins comparables. De plus, dans le cas de BioChaperone Glargine Liraglutide, le produit pourrait présenter un avantage en termes de tarification similaire, voire supérieur, à celui de Soliqua, en utilisant deux molécules qui seront dans le domaine public.

Un dernier concurrent en développement est la combinaison développée par la société coréenne [Hanmi](#) d'une insuline hebdomadaire (LAPS-Insulin, aujourd'hui en préclinique) avec un GLP-1 hebdomadaire (efpeglenatide). Cette combinaison avait été licenciée à Sanofi en Novembre 2015, ainsi que chacun de ces composants indépendamment (y compris une version à administration mensuelle de l'efpeglenatide), dans le cadre d'un

accord incluant un paiement initial de 434 millions de dollars (400 millions d'euros) et dont le montant total était prévu pour atteindre 4,2 milliards de dollars (3,5 milliards d'euros). En Janvier 2017, Sanofi a annoncé rendre les droits sur LAPS-insulin et se concentrer sur le développement de l'efpeglenatide (dont l'entrée en Phase 3 pour sa version à injection hebdomadaire est prévue en 2017). Cette annonce a donné lieu à un remboursement de 250 millions de dollars (196 millions d'euros) par Hanmi en faveur de Sanofi et d'une réduction du montant total potentiel de l'accord à 2,72 milliards d'euros. De son côté, Hanmi est responsable du développement de la combinaison hebdomadaire LAPS-insulin/efpeglenatide, produit sur lequel Sanofi conserve une option de licence. Hanmi doit également assumer une partie des coûts de développement de l'efpeglenatide, ce qui n'était pas le cas dans l'accord initial.

H. BIOCHAPERONE COMBINAISONS PRANDIALES – TRAITEMENT MULTI-HORMONAL POUR LES DIABETIQUES DE TYPE 1

1. Proposer un traitement multi-hormonal performant et facile à utiliser aux personnes avec un diabète de type 1 pour améliorer les résultats sur le long terme

Bien que l'insuline soit un traitement vital pour les personnes avec un diabète de type 1, même les patients les mieux contrôlés présentent des variations importantes de leur glycémie et il est fréquent qu'ils n'atteignent pas les objectifs fixés avec leur médecin. Ceci peut résulter en une augmentation du risque de complications sévères sur le long terme, telles que les maladies cardiovasculaires, la rétinopathie, l'insuffisance rénale ou la neuropathie.

En fait, chez les personnes sans diabète, l'insuline est sécrétée de manière synchrone et agit en synergie avec d'autres hormones, comme l'amyline et le GLP-1, pour contrôler la glycémie. Dans le diabète de type 1, une fois la maladie établie, ni l'insuline ni l'amyline ne sont sécrétées et la sécrétion de GLP-1 est déficiente (cf. ci-dessous). Il est donc possible que l'utilisation d'insuline seule ne permette pas d'adresser l'ensemble des déficiences métaboliques liées au diabète.

Le pramlintide (Symlin®, AstraZeneca), un analogue à action rapide de l'amyline, ainsi que l'exenatide (Byetta®, AstraZeneca), un agoniste à action rapide du récepteur au GLP-1, ont été approuvés pour le traitement du diabète (type 1 et 2 pour le pramlintide et type 2 pour l'exenatide). Lors d'essais cliniques, il a été démontré que ces molécules, en complément à une insulinothérapie, amélioraient l'HbA_{1c} et réduisaient la consommation d'insuline prandiale, la prise de poids et les effets secondaires.

Malheureusement, dans la mesure où l'insulinothérapie pour un diabète de type 1 exige une forte implication du patient, avec un contrôle fréquent de la glycémie et au moins 4 injections d'insuline par jour, l'ajout d'un traitement injectable supplémentaire est souvent synonyme d'une dégradation significative de la qualité de vie et d'une augmentation du coût de traitement, qui peuvent conduire à son abandon.

La combinaison de ces molécules avec l'insuline pourrait donc se révéler une solution élégante pour maximiser le bénéfice médical tout en maintenant l'engagement du patient et en maîtrisant les coûts de santé. Réaliser de telles combinaisons est l'objectif d'Adocia pour le programme BioChaperone Combinaisons Prandiales.

Actuellement, les formulations d'insuline prandiales et d'exenatide / de pramlintide ne sont pas compatibles. Adocia a donc utilisé son expertise pour développer des BioChaperone permettant de solubiliser et stabiliser l'exenatide et le pramlintide en solution, pour permettre leur combinaison avec une insuline prandiale. Adocia développe à ce jour deux combinaisons thérapeutiques prandiales 2-en-1 :

- BioChaperone Lispro Pramlintide
- BioChaperone Lispro Exenatide

Notre stratégie de formulation BioChaperone, basée sur des résultats cliniques en conditions réelles montrant un bénéfice médical clair lorsque les hormones sont administrées séparément, pourrait permettre de réduire le temps de développement. Les projets BioChaperone pourraient également soutenir une stratégie de

tarification compétitive, en tirant profit de protéines déjà approuvées et dans le domaine public (ou sur le point de le devenir).

2. Prochaines étapes

Le programme BioChaperone Combinaisons Prandiales, annoncé le 5 Janvier 2017, est actuellement en développement préclinique. Sur la base d'une expertise établie dans le développement de formulations innovantes avec notre technologie BioChaperone, Adocia a pour objectif de tester un de ces candidats dans une étude clinique dès le 4ème trimestre 2017.

3. Concurrence

A ce jour et à notre connaissance, Adocia est la première société à développer des combinaisons hormonales prandiales à l'intention des personnes avec un diabète de type 1.

AstraZeneca, qui est propriétaire du produit commercial Symlin (pramlintide), conduit actuellement des études cliniques de Phase 1 sur l'administration conjointe d'insuline prandiale et de pramlintide à l'aide de deux pompes indépendantes. Ces essais ont été partiellement financés par le JDRF (Juvenile Diabetes Research Foundation).

I. PROJETS HISTORIQUES D'ADOCIA QUI N'ONT PAS ETE POURSUIVIS

En juin 2016, Adocia a annoncé un recentrage stratégique sur le diabète. Adocia a mis fin à plusieurs projets historiques de la Société.

1. BioChaperone PDGF-BB, traitement pour l'ulcère du pied diabétique

BioChaperone PDGF-BB est une reformulation du facteur de croissance PDGF-BB (*Platelet Derived Growth Factor – BB*), l'un des facteurs de croissances impliqués dans la cicatrisation.

Les ulcères du pied diabétiques sont des plaies chroniques, c'est-à-dire qu'elles ne cicatrisent pas aussi rapidement que des plaies aiguës et peuvent également donner lieu à une récurrence une fois refermées. Chez une personne avec un diabète, l'hyperglycémie chronique conduit à long terme à une altération des vaisseaux sanguins (ischémie) et des terminaisons nerveuses (neuropathie), en particulier aux extrémités des membres. Cela conduit d'une part à limiter la capacité du patient à détecter les plaies dans les zones peu visibles (talon, voûte plantaire) en raison de la neuropathie et d'autre part à empêcher le processus de cicatrisation de s'effectuer correctement, faute d'un flux sanguin suffisant pour apporter les enzymes, facteurs de croissances et nutriments nécessaires (en raison de l'ischémie). En raison d'une gamme de traitements limitée et peu efficace, le besoin médical pour le traitement des ulcères du pied diabétique reste élevé. On estime que 15% des patients développeront un ulcère du pied diabétique¹⁸.

Le seul produit biologique approuvé pour le traitement de l'ulcère du pied diabétique est Regranex® (PDGF-BB, Smith & Nephew), présenté sous forme d'un gel pour application quotidienne. Bien que ce produit ait démontré une bonne efficacité en essais cliniques, il souffre d'un certain nombre de limitations : d'une part, son usage est rendu difficile par la nécessité de le conserver au frigidaire et un mode d'application difficile, d'autre part, son coût reste élevé. Constatant le fort besoin médical et les limitations du produit approuvé, Adocia avait développé une reformulation innovante de PDGF-BB en utilisant la technologie BioChaperone. Le BioChaperone PDGF-BB se présente sous la forme d'un spray de solution aqueuse, stable à température ambiante et trois fois moins concentrée que Regranex, qui ne s'applique qu'une fois tous les deux jours, ce qui est cohérent avec le rythme normal de changement des pansements. Ce produit présentait donc de multiples

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

avantages : application moins fréquente et concentration plus faible permettant de réduire le coût de traitement et facilité d'usage susceptible d'améliorer l'adhérence du patient pendant toute la durée du traitement (soit plusieurs semaines).

En 2011, la Société a annoncé des résultats positifs de Phase 1/2 pour BioChaperone PDGF-BB. Cette étude consistait à évaluer sur 192 patients, répartis en quatre groupes dans 11 centres d'investigation en Inde, trois doses de PDGF-BB 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 avaient été administrés une fois tous les deux jours alors que Regranex® avait été appliqué tous les jours selon un mode opératoire approuvé par les agences américaines et européennes. L'étude n'avait 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 avaient duré au maximum 20 semaines ou moins si la cicatrisation complète survenait plus tôt. 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 constatés étaient tous supérieurs ou égaux à celui de Regranex® soit 66%, après 20 semaines. Le critère de non-infériorité avait ainsi été atteint pour les trois doses de PDGF-BB testées. Pour la plus faible dose testée, l'usage de BioChaperone PDGF-BB avait résulté en un taux de cicatrisation complète des plaies de 79% au bout de 20 semaines, contre 66% pour Regranex.

Sur la base de ces résultats positifs, la Société a initié en 2014 une étude de Phase 3 en Inde. Cette étude randomisée, en double-aveugle, multi-centrique et ambulatoire a recruté 252 patients diabétiques avec un ulcère du pied diabétique chronique en Inde. En plus des soins habituellement prodigués, chaque groupe de patients était traité tous les deux jours, pendant une durée maximale de 20 semaines, avec soit un spray placebo (solution saline), soit un spray contenant BC PDGF.

En Août 2016, Adocia a annoncé que BioChaperone PDGF-BB n'avait pas satisfait au critère d'évaluation principal de l'étude de Phase 3 qui avait été conduite en Inde. Le produit avait été bien toléré et aucun effet secondaire non souhaité ou gênant n'avait été constaté.

Il semble pertinent de noter qu'entre 2014 et 2016, 5 études de Phase 3 pour des produits concurrents pour le traitement de l'ulcère du pied diabétique ont échoué malgré des résultats de Phase 2 prometteurs, voire des autorisations de mise sur le marché antérieures :

- **CureXcell®**, (greffe autologue de lymphocytes activés qui permettrait de réduire l'inflammation et de promouvoir la cicatrisation, Macrocare) : Bien qu'il soit commercialisé en Israël depuis 2014, la société a annoncé en 2015 que ce traitement avait échoué à satisfaire les critères d'évaluations primaire et secondaires d'une étude de Phase 3 initiée aux Etats Unis chez des patients atteints d'ulcère du pied diabétique ;
- **Fiblast®**, (spray de facteur de croissance FGF-2, issu de fibroblastes, Olympus) : bien que ce produit soit commercialisé au Japon par la société Kaken, les résultats négatifs d'une étude Phase 3 initiée en Europe ont été rendus publics en Août 2014.
- **HP802-247** (spray de cellules vivantes pour le traitement des ulcères chroniques, Smith and Nephew) : Smith and Nephew a annoncé en octobre 2014 les résultats négatifs d'une étude clinique de Phase 3.
- **DSC127** (analogue de l'angiotensine, Derma Sciences). Malgré les bons résultats d'une étude de Phase 2 montrant la non infériorité du produit à Regranex sur 75 patients avec un ulcère du pied diabétique, Derma Sciences a interrompu en Novembre 2015 le développement clinique du DSC127 pour l'ulcère du pied diabétique, suite à la réalisation d'une analyse intérimaire de ses deux études de Phase 3 en cours, suggérant le manque d'efficacité du produit.

- **DermaPro** (produit dérivé d'acide chloridrique, CytoTools). Suite à des résultats positifs de Phase III, le produit avait été approuvé en Inde fin 2015 pour l'utilisation chez des patients souffrant d'ulcère diabétique. Le produit est distribué en Inde par Centaur, partenaire de Cytotools. Cependant, Cytotools a annoncé en Décembre 2015 l'échec d'une seconde étude de Phase III réalisée dans 7 pays sur plus de 300 patients souffrant d'ulcère du pied diabétique. Chez ces patients, DermaPro n'a pas démontré de différence avec le placebo (solution saline) après 12 semaines de traitement.

Ces différents résultats pointent la variabilité inter-patients (type d'ulcère, taille de plaie, âge de la plaie, état général du patient), qui est importante dans cette indication, ce qui peut rendre difficile un traitement statistique adéquat des données. D'autre part, le « standard of care », c'est-à-dire la prise en charge normale des patients indépendamment de l'application d'un traitement, est également variable d'un centre clinique à l'autre. Dans le cas de l'ulcère du pied diabétique, ce standard consiste en la désinfection de la plaie, son hydratation, son débridement (élimination des chairs mortes), sa décharge (par le biais de plâtres ou de dispositifs orthopédiques) et son pansage. En particulier, il a été montré que le débridement jouait un rôle crucial dans la bonne cicatrisation d'une plaie chronique. [REFERENCE].

Suite à une revue exhaustive de l'étude, Adocia a pris la décision de ne pas poursuivre le développement du projet PDGF-BB. Cette décision est par ailleurs cohérente avec la volonté stratégique d'Adocia de recentrer ses activités sur le traitement du diabète.

2. BioChaperone pour la formulation d'anticorps monoclonaux (mAbs)

Entre 2012 et 2016, la Société a développé une approche technologique visant au 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.

Ces développements ont été réalisés en collaboration avec des acteurs majeurs du domaine pharmaceutique et des biotechnologies. Plusieurs collaborations ont été nouées, sous la forme d'études de faisabilité réalisées par Adocia pour les partenaires. L'objectif était de valider l'approche technologique avant d'éventuellement évoluer vers des contrats de licence. Ces études de faisabilité donnaient lieu à une rémunération d'Adocia.

Dans le cadre du recentrage stratégique d'Adocia dans le domaine du diabète, la Société a décidé de mettre fin à ces activités de prestation de services R&D, afin de concentrer ses ressources sur les produits propriétaires de son portefeuille.

3. DriveIn

En Décembre 2013, la Société avait annoncé avoir acquis les droits exclusifs de développement et de commercialisation dans la santé de brevets portant sur une nanotechnologie de délivrance de thérapies pour l'oncologie, 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, baptisée DriveIn[®] s'était révélée particulièrement efficace en préclinique (chez le rongeur) pour véhiculer les principes actifs de chimiothérapie et les délivrer au sein des tumeurs solides, améliorant ainsi l'index thérapeutique de ces principes actifs. Ces travaux avaient fait l'objet de plusieurs

publications dans des journaux scientifiques internationaux¹⁹. 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.

Suite à l'acquisition des droits de DriveIn, la Société a réalisé des expériences in vitro et pré-cliniques complémentaires ayant pour but de consolider la technologie et de préparer une entrée en phase clinique.

Cependant, dans le cadre du recentrage stratégique d'Adocia dans le domaine du diabète, la Société a décidé de mettre fin à ses activités en oncologie, en particulier DriveIn, en Juin 2016.

J. UNE STRATEGIE FONDEE SUR DE MULTIPLES INNOVATIONS THERAPEUTIQUES AVEC UN BUSINESS MODEL ORIGINAL ET VERTUEUX.

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 composés, 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) ;
- 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.

¹⁹ Upadhyay et al (2009), *Biomacromolecules* 10 :2802-2808 ; Upadhyay et al (2010), *Biomaterials* 31: 2882-2892; Upadhyay et al. (2010), *Macromol. Biosci.*, 10 :503-512; Upadhyay et al (2012) *Nanomedicine: Nanotechnology, Biology and Medicine* 8 :71-80.

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 supporté 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 »).

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.

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, oligomères et petites molécules 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 molécules 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 composés 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 composés 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.

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.

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

En développant sa plateforme technologique BioChaperone, 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, économique-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 composés 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 années²⁰ 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

²⁰ Biopharma prepare for first wave of biosimilars, Mary Serebov. BioWorld Today vol. 22 n°139 21 juillet 2011.

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 tolérance 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 de sa plateforme technologique BioChaperone avec des molécules 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).

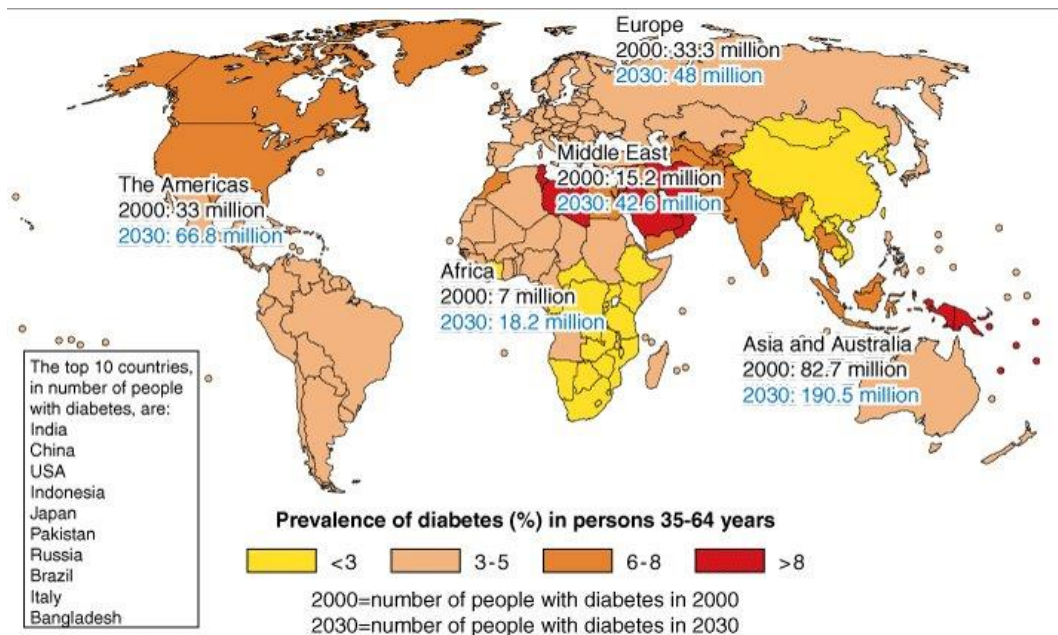
Ainsi, dans ce contexte de pressions politiques, économiques et réglementaires, d'essor des médicaments génériques et des biosimilaires et de globalisation de l'industrie pharmaceutique, Adocia apporte des réponses crédibles :

- 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.

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%²¹ des décès dus à des pathologies chroniques surviennent dans les pays à revenus faibles ou intermédiaires.

²¹ Prévention des maladies chroniques : un investissement vital, Organisation mondiale de la Santé.



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 12 : 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 dollars)²². 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%²³.

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

²² IMS Health France.

²³ IMS Health France.

N°	en 2004	en 2014
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 2 : 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 & Young²⁴, 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 producteur 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.

²⁴ Capitalizing on the India opportunity: Helping French companies achieve business success in India, Ernst & Young, 2009.

3. Un modèle à haute valeur ajoutée de développement de produits pharmaceutiques

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 de sa plateforme technologique BioChaperone 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.

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 molécules BioChaperone dans le respect des règles définies par les autorités réglementaires compétentes (« Good Laboratory Practices » (GLPs)) ;
- la société NAMSA (ex 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 PROFIL. en raison de son expérience dans la conduite d'essais cliniques sur le diabète avec plus de 200 études conduites à ce jour.

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 CMO « Contract Manufacturing Organization ».

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 molécules BioChaperone sous forme de solution à partir notamment de dextran produit par la société danoise PHARMACOSMOS et confié par la suite une CMO pour leur lyophilisation.

Dans le cadre de la phase de commercialisation des molécules 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.

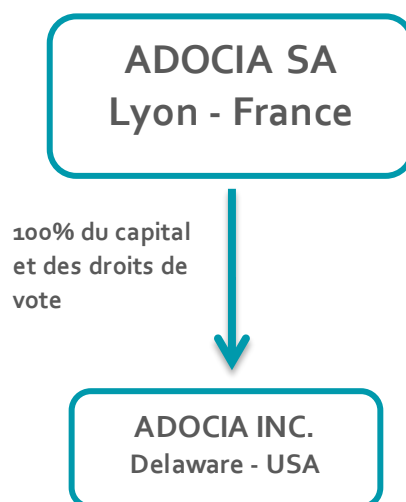
4. Une stratégie de gestion dynamique de la propriété intellectuelle

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 (cf chapitre 11 pour le détail des brevets détenus par la Société).

7. ORGANIGRAMME

A. ORGANISATION DE LA SOCIETE

A la date de publication du présent document de référence, l'organigramme de la Société est le suivant :



B. LISTE DES FILIALES, SUCCURSALES ET ETABLISSEMENTS SECONDAIRES

La Société a créé en février 2015 Adocia Inc., une filiale basée dans l'état du Delaware aux Etats Unis, qui comprend, à la date du présent document de référence, deux collaborateurs : un directeur médical et un directeur marketing. L'objectif de cette filiale est de faciliter les interactions avec le marché américain et d'héberger les activités de représentation de la Société aux Etats-Unis.

8. PROPRIETES IMMOBILIERES, USINES ET EQUIPEMENT

A. DESCRIPTIF DES PROPRIETES IMMOBILIERES

Le siège social de la Société est situé à Lyon au 115, avenue Lacassagne dans le 3^{ème} arrondissement de la ville de Lyon.

La Société est installée dans ces locaux depuis sa création, initialement en tant que locataire de la ville de Lyon (Métropole de Lyon).

En février 2016, afin de pérenniser son implantation sur ce site, la Société a acquis le bâtiment d'une surface total de 7.120 m², le terrain sur lequel se trouve le bâtiment ainsi que 43 emplacements de parkings. L'acquisition de cet ensemble immobilier a été financé par emprunt bancaire.

Il est précisé que la Métropole de Lyon, propriétaire d'immeuble, n'a aucun lien capitalistique avec aucun des dirigeants et/ou actionnaires de la Société.

B. AUTRES IMMOBILISATIONS CORPORELLES

Les principales immobilisations corporelles détenues par la Société sont décrites à la note 3.2 de l'annexe aux comptes consolidés établis aux normes IFRS figurant au paragraphe 20.A du présent document de référence.

C. QUESTIONS ENVIRONNEMENTALES REQUISES PAR L'ARTICLE R. 225-105-1 DU CODE DE COMMERCE

Compte tenu de son activité (recherche et développement 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.

Le 21 février 2016, la Société a acquis le bâtiment situé au 115 avenue Lacassagne à Lyon, dans lequel sont installés ses laboratoires et bureaux. Le bâtiment dispose d'une surface totale de 6 874 m² (hors sous-sol), dont 1 602m² est occupé par 3 sociétés à qui Adocia a concédé des baux commerciaux.

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 de l'activité en matière d'environnement,
- Les 2 salariés basés dans la filiale Adocia Inc. ont un impact environnemental réduit, du fait de leur activité, limitée à des déplacements professionnels. Ces 2 salariés sont exclus de façon permanente des indicateurs environnementaux.

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.

Economie circulaire, prévention et gestion des déchets

Produits chimiques

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 des sociétés spécialisées.

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) pour les rejets liés à l'utilisation de solvants volatiles manipulés sous extracteurs. La Société a confié à un prestataire spécialisé l'évacuation et le recyclage de ses déchets chimiques. En attendant l'enlèvement qui est organisé au moins 1 fois par trimestre, la Société stocke ses déchets, dans ses contenants adaptés, dans un local dédié (une soude).

En 2016, la quantité de déchets de laboratoire dangereux envoyés dans un centre spécifique (emballages et verrerie souillés, déchets chimiques) s'élevait à 40,8 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. La Société ne rejette aucun effluent liquide dans les eaux usées.

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,
- le tri des capsules de café,
- le recyclage des ampoules, et
- le tri des piles.

En 2016, la quantité de papiers et cartons enlevée s'élevait à environ 23,18 tonnes. Le tri et conditionnement est effectué par le Centre de tri de Vaux en Velin (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, qui s'élèvent à 49 milliers d'euros pour 2016 ;
- en interne, la mobilisation de tous les salariés sur le tri des déchets et la consommation en énergie. Des formations sont réalisées régulièrement et notamment lors de l'embauche. En effet, chaque nouveau collaborateur embauché par la Société 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.

La société a mis en place un espace partagé incluant des réfrigérateurs pour la prise des repas, privilégiant ainsi l'apport des repas par chacun plutôt que la mise en place d'un service de restauration afin de limiter le gaspillage alimentaire.

En 2016, sous l'impulsion de la DUP, la société a mis en place un composteur afin de retraiter les déchets végétaux produits par les salariés lors de leur repas de midi. Cette initiative a été réalisée avec l'aide d'une association locale.

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.

Jusqu'en début année, et avant d'être propriétaire du bâtiment, la société estimait sa consommation en eau et électricité à partir du montant refacturé dans ses charges locatives. Depuis février 2016, les compteurs ont été basculés et la société dispose d'une information directe et précise pour l'ensemble du bâtiment

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.

La société utilise également de l'eau pour ses activités de recherche, mais celle-ci est principalement utilisée pour les machines à laver et les éviers qui sont installés dans les différentes laboratoires et espaces communs de la société. Elle est rejetée après utilisation dans les circuits d'évacuation traditionnels.

Jusqu'en 2015, la société achetait de l'eau en bouteille pour la consommation du personnel. En 2016, afin de réduire son impact environnemental, la direction a pris la décision d'installer des fontaines à eau dans la salle d'échange, réduisant ainsi considérablement ses achats de bouteilles d'eau et donc ses déchets de plastiques. De ce fait, les quantités achetées sont négligeables et ne font plus l'objet d'un suivi. La consommation d'eau courante est calculée sur les consommations réelles, basée sur les factures reçues. Enfin, pour certaines de ses opérations de recherche nécessitant de l'eau purifiée, la société achète des bidons d'eau purifiée.

Consommation	2015	2016
Eau bouteille	10	N/S
Eau bi distillée	12	12
Eau consommation courante ³	6807	3 486
Total eau (en m3)	6 829	3 498

La diminution de la consommation en 2016 s'explique principalement par le retrait des climatisations à eau qui nécessitaient une circulation d'eau continue.

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

Les factures d'électricité reçues concernent l'ensemble du bâtiment. En l'absence de compteurs individuels pour chacun des locataires, la société a estimé sa consommation propre en fonction des m² occupés :

Consommation	2015	2016
Electricité (en kWh)	1 185 050	1 396 793

La hausse de la consommation en 2016 s'explique par l'occupation de surface supplémentaire par la société.

Des consommations de gaz existent, elles sont négligeables

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 l'intensité 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.

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.

D. INFORMATIONS RELATIVES AUX ENGAGEMENTS SOCIETAUX EN FAVEUR DU DEVELOPPEMENT DURABLE REQUISES PAR L'ARTICLE R. 225-105-1 DU CODE DE COMMERCE

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

Du fait de son activité (recherche et développement de médicaments), la Société considère que son impact environnemental est faible. Les activités de la Société ne génèrent aucune nuisance sonore et visuelle particulière pour le personnel ou les personnes riveraines.

Adocia est basée à Lyon depuis sa création et elle s'efforce d'être présente et active au sein du territoire. En 11 ans, la Société a recruté plus de 100 personnes, dont beaucoup proviennent 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 (8 à fin décembre 2016) et un certain nombre de stagiaires (8 stagiaires sur l'année 2016) 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 2016 représentent 32.5% des dépenses globales.

La société entretient des liens étroits avec les centres de formations. A ce titre, elle parraine la 135^{ème} promotion de l'ESPCI (Ecole Supérieure de Physique et de Chimie Industrielle de la ville de Paris) afin de créer et d'entretenir de nombreux échanges avec les élèves durant les 4 années de leur cursus.

Au cours de l'année 2016, la société a reçu 3 prix :

- le prix EY de l'Enterprise Globale pour la région Auvergne Rhône-Alpes qui récompense les dirigeants dont l'entreprise est leader international sur son marché, dont la stratégie et la culture sont tournées vers l'international et ayant réalisé au moins 25 % de son chiffre d'affaires à l'international,
- le 1er Prix Croissance Rentable et le 3ème prix Technology Fast 50 pour la région Grand Rhône Alpes décerné par Deloitte In Extenso Technology Fast 50,
- Et enfin, une Mention Spéciale des Victoires « HIGH TECH » décernée lors des Victoires des Leaders du Capital Humain pour la qualité et la diversité des réalisations menées et la capacité d'innovation et d'initiatives développées en matière de ressources humaines au cours de ces dernières années.

2. Relations avec ses actionnaires et investisseurs

La communication financière de la Société vise à garantir l'accès de tous à une information complète, transparente et claire. Pour cela la Société a mis en place un certain nombre de documents à destination de ses actionnaires et visant à expliquer sa stratégie, les recherches menées et les résultats obtenus.

Ces documents sont accessibles sur le site Internet de l'entreprise sous la rubrique Investisseurs, en français et en anglais. Une adresse e-mail (contactinvestisseurs@adocia.com) est également dédiée aux investisseurs.

La société respecte également ses obligations du fait de son statut de société cotée. Elle diffuse les informations annuelles complétées par les informations périodiques et les communiqués de presse à destination de la communauté financière et plus largement du public. Elle veille également à organiser régulièrement des conférences téléphoniques pour commenter ses résultats et répondre aux questions de ses actionnaires.

En 2016, la société a participé au salon Actionaria, qui s'est déroulé à Paris les 18 et 19 novembre 2016, pour aller à la rencontre d'actionnaires particuliers. Elle a également participé à de nombreux salons investisseurs, en France, en Europe et aux Etats-Unis, pour rencontrer ses investisseurs institutionnels.

3. Sous-traitance et fournisseurs

Une partie importante des activités de la Société est confiée à des prestataires externes, notamment pour des activités nécessitant des agréments particuliers (Bonnes Pratiques de laboratoires, de Fabrication et Clinique), des installations particulières (animaleries) ou des organisations spécialisées dans la conduite d'essais cliniques, appelées CRO (Contract Research Organisation). Ces dépenses externes représentent près de 40 % des dépenses globales de la Société.

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.

Au niveau local, la Société a créé des partenariats avec l'Ecole Vétérinaire de Lyon et la société Namsa pour la conduite de ses études précliniques. Le principal prestataire, Namsa est accrédité AAALAC et l'ICB est en cours de préparation pour l'obtention de l'accréditation AAALAC.

Ces deux organismes respectent la législation en matière d'éthique et sont pourvus d'une structure du bien-être animal, d'un comité d'éthique indépendant et ont des programmes de socialisation et d'enrichissement pour les deux modèles utilisés par la société (chien et cochon). Ces deux structures veillent également à avoir des programmes de reclassement des animaux afin de respecter, quand les conditions d'étude le permettent, la règle des 3R.

La société fait également appel à de nombreux cabinets de conseils de la région (brevets, finance, juristes).

4. Loyauté des pratiques

Concernant les risques de corruption, la Société a mis en place des 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 le marché réglementé d'Euronext à Paris depuis février 2012. De ce fait, les opérations d'achats et de cessions des titres, notamment les actions attribuées gratuitement ou les bons de souscription de parts de créateur d'entreprise (BSPCE), sont soumises 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 MiddleNext, qui reprennent et explicitent les règles applicables en matière d'information privilégiée et les devoirs des personnes initiées.

5. 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 sa technologie BioChaperone, 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 pourraient 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 ainsi 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.

Compte tenu du stade de développement de l'ensemble de son portefeuille de projets, aucun médicament contenant la technologie BioChaperone développée par la Société n'est commercialisé à ce jour.

Le développement des projets de la Société s'inscrit dans une réglementation stricte. Ainsi pour les études sur les animaux (développement pré-clinique) et sur les hommes (développement clinique), elle soumet ses dossiers à différents comités d'approbation : Autorités des affaires réglementaires (par exemple la Bfarm pour les essais cliniques conduits en Allemagne) et comités d'éthiques.

6. 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 2015 et 2016 ainsi que les notes annexées aux comptes consolidés 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 ».

Les comptes consolidés retraités en normes IFRS sont présentés au paragraphe 20.1 du présent document de référence. Les comptes sociaux en normes françaises ont seuls une valeur légale et sont reproduits en annexe du présent document de référence accompagnés des rapports des commissaires aux comptes.

A. PRESENTATION GENERALE

Adocia est une société de biotechnologie spécialisée dans le développement de formulations innovantes de protéines thérapeutiques déjà approuvées. Elle bénéficie d'une expertise particulièrement forte dans le domaine des insulines. La plateforme technologique propriétaire BioChaperone® vise à améliorer l'efficacité des protéines thérapeutiques ainsi que leur facilité d'utilisation pour les patients.

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 reflétaient jusqu'à présent principalement des dépenses de recherche et développement financées en majeure partie par des augmentations de capital, par des aides remboursables et des subventions de Bpifrance ainsi que par le Crédit d'Impôt Recherche.

Ainsi, depuis sa création, et avant son entrée en bourse, 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). En mars 2015, elle a réalisé un placement privé de près de 32 millions d'euros, en émettant de nouvelles actions auprès d'investisseurs spécialisés dans le domaine de la santé, notamment américains.

En 2009, la Société a enregistré son premier chiffre d'affaires avec des contrats de recherche et de collaboration. Fin 2011, un contrat de licence important a été signé avec le groupe Eli Lilly lui assurant l'encaissement d'un paiement initial (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 ».

A la suite des résultats cliniques obtenus fin 2013 et au cours de l'année 2014, Adocia a convaincu Eli Lilly de renouer une collaboration. Les deux sociétés ont signé le 19 décembre 2014 un contrat de licence sur le développement d'une insuline ultra-rapide BioChaperone® Lispro. A la signature du contrat, la Société a reçu un paiement initial (up-front payment) non remboursable de 50 millions de dollars (41 millions d'euros).

Les années 2015 et 2016 ont été marquées par une activité intense dans le cadre de ce partenariat avec la réalisation de 6 études cliniques sur la formulation BioChaperone Lispro et l'obtention d'un paiement étape de 10 millions de dollars lors des résultats positifs de l'étude de bioéquivalence de la formulation concentrée de BioChaperone Lispro.

Au cours de l'année 2016, la Société s'est totalement engagée dans le domaine du diabète en arrêtant ses programmes anticorps monoclonaux et DriveIn et en lançant de nouveaux projets BioChaperone Combo, les combinaisons d'insuline lente glargine avec des GLP-1, et, enfin récemment les combinaisons d'insuline prandiales.

Le 26 janvier 2017, la Société a annoncé qu'Elly Lilly mettait un terme à la collaboration sur BioChaperone Lispro. Adocia regagne donc l'ensemble de ses droits sur ce produit et cherche un nouveau partenaire pour poursuivre le développement en phase 3.

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. Les comptes au 31 décembre 2016 ont été arrêtés par le conseil d'administration de la Société lors de sa séance du 7 mars 2017.

B. PRESENTATION DES DEUX DERNIERS EXERCICES

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 2016, avec un comparatif par rapport à l'exercice 2015

<i>En milliers d'euros normes IFRS</i>	Exercice 2016 (12 mois)	Exercice 2015 (12 mois)
Contrat de recherche et de collaboration	11 739	17 048
Revenus des licences	10 749	19 888
Chiffre d'affaires (a)	22 488	36 936
Crédit d'impôt recherche	7 812	6 768
Subventions, financements publics et autres	154	1 050
Autres revenus (b)	7 966	7 818
Produits opérationnels (a)+(b)	30 454	44 753
Dépenses de recherche et de développement	(30 971)	(28 625)
Frais généraux	(7 484)	(6 025)
Charges opérationnelles	(38 455)	(34 651)
Résultat opérationnel (perte)	(8 001)	10 103
Résultat financier net	181	2 118
Impôts	(72)	333
Résultat net (perte)	(7 892)	12 553
Résultat de base par action (€)	(1,15)	1,88
Résultat dilué par action (€)	(1,15)	1,80
Résultat net part du Groupe	(7 892)	12 553

1.1 Produits opérationnels

Les produits opérationnels de la Société proviennent des accords de collaboration et de licence ainsi que du financement public de dépenses de recherche. Ils se sont élevés respectivement à 44,7 millions d'euros et 30,5 millions d'euros pour les exercices clos aux 31 décembre 2015 et 2016, selon la répartition suivante :

<i>En milliers d'euros normes IFRS</i>	Exercice 2016 (12 mois)	Exercice 2015 (12 mois)
Contrat de recherche et de collaboration	11 739	17 048
Revenus des licences	10 749	19 888
Chiffre d'affaires (a)	22 488	36 936
Subvention, crédit d'impôt recherche et autres (b)	7 966	7 818
Produits opérationnels (a)+(b)	30 454	44 753

Le chiffre d'affaires de la Société provient essentiellement de l'accord de collaboration et de licence signé avec Eli Lilly fin 2014 relatif au développement de l'insuline ultra-rapide BioChaperone® Lispro. En janvier 2017, Adocia a annoncé la décision d'Eli Lilly de mettre fin à la collaboration sur BioChaperone Lispro. Le contrat prendra fin à l'issue d'une période de 4 mois pendant laquelle les données et les matériels fabriqués seront transférés à Adocia.

Le chiffre d'affaires 2016 s'élève à 22,4 millions d'euros comparé à 36,9 millions d'euros sur l'année 2015.

Il comprend tout d'abord, à hauteur de 10,7 millions d'euros, **les revenus des licences** relatifs à l'étalement du paiement initial (*up-front payment*) de 50 millions de dollars (40,8 millions d'euros) reçu de Lilly fin décembre 2014. En normes IFRS, ce paiement est comptabilisé en revenu de licence de manière linéaire sur la durée de développement prévue au contrat.

A la suite de l'annonce en janvier 2017 de la décision de Lilly de mettre fin au contrat, le solde non amorti au 31 décembre 2016, d'un montant de 18,8 millions d'euros, sera intégralement reconnu sur l'année 2017.

En 2015, les revenus de licences incluaient, en plus de l'amortissement de 10,7 millions d'euros le paiement d'étape de 10 millions de dollars, soit 9,2 millions d'euros, reçu de Lilly suite à la réussite de l'étude clinique pilote de bioéquivalence.

Conformément au contrat, la société a également facturé à Eli Lilly l'ensemble des dépenses internes et externes conduisant ainsi à un revenu au titre du **contrat de recherche et développement** de 11,7 millions d'euros. La baisse de 5,3 millions d'euros comparé à 2015 s'explique par le transfert sur le dernier trimestre d'une partie des activités d'Adocia à Lilly tel que prévu au plan de développement du projet.

Les autres produits opérationnels, d'un montant de 8 millions d'euros sont stables par rapport à 2015 et sont principalement constitués du Crédit d'Impôt Recherche d'un montant de 7,8 millions d'euros pour l'exercice 2016.

1.2 Charges opérationnelles

Le tableau ci-dessous représente les charges opérationnelles par fonction pour les exercices clos au 31 décembre 2015 et 2016 :

<i>En milliers d'euros normes IFRS</i>	Exercice 2016 (12 mois)	Exercice 2015 (12 mois)
Frais de recherche et développement	(30 971)	(28 625)
Frais administratifs et frais généraux	(7 484)	(6 025)
Charges opérationnelles	(38 455)	(34 651)

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 28,7 millions d'euros et 31 millions d'euros pour les exercices clos aux 31 décembre 2015 et 2016. Ces dépenses représentent près de 81% des charges opérationnelles en 2016.

Les frais administratifs et 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 et de sa filiale aux Etats-Unis. Ils se sont élevés respectivement à 6 millions d'euros et 7,5 millions d'euros pour les exercices clos aux 31 décembre 2015 et 2016. L'augmentation du poste sur l'année 2016 provient principalement des charges de personnel (y compris paiements en actions) et des frais de fonctionnement.

Le tableau ci-dessous analyse les charges opérationnelles par nature de dépenses, pour les exercices clos aux 31 décembre 2015 et 2016 :

<i>En milliers d'euros normes IFRS</i>	Exercice 2016 (12 mois)	Exercice 2015 (12 mois)
Achats consommés	(1 781)	(1 133)
Charges de personnel	(16 619)	(12 690)
Charges externes	(19 070)	(20 119)
Impôts et taxes	(222)	(240)
Dotations aux amortissements & provisions	(763)	(468)
Charges opérationnelles	38 455	34 651

Les achats consommés de matières, produits et fournitures s'élevèrent à 1,8 million d'euros en hausse de 57 % comparé à l'année précédente. Cette augmentation résulte d'un approvisionnement en lien avec l'intensification des activités cliniques.

Les charges de personnel augmentent de 31% entre les deux périodes, reflétant d'une part l'accroissement des effectifs et d'autre part la politique d'intéressement en actions au profit des salariés de la Société. Ces derniers ont été comptabilisés en normes IFRS à la juste valeur des instruments de capitaux attribués pour un montant de 4,6 millions d'euros sur l'exercice 2016, comparé à 2,6 millions d'euros l'an dernier. Cette augmentation résulte des plans d'attribution d'actions, et notamment celui réalisé fin décembre 2015 au profit de l'ensemble du personnel pour les 10 ans d'Adocia.

Retraitées de ces éléments sans impact sur les comptes sociaux ni sur la trésorerie de la Société, les charges de personnel s'élevèrent à 12,1 millions d'euros en hausse de 2 millions d'euros (+20%) comparé à 2015. Cette augmentation s'explique principalement par les recrutements effectués sur l'année pour soutenir et accompagner le développement des projets. La société est ainsi passée de 93,9 Equivalents Temps Plein (ETP) en moyenne sur l'année 2015 à 115,9 ETP sur l'année 2016.

Les charges externes comprennent principalement les coûts des études précliniques, cliniques, les dépenses de sous-traitance ainsi que les coûts de propriété intellectuelle. Ces dépenses s'établissent à 19,1 millions d'euros, au même niveau que l'an dernier, et reflètent l'activité intense menée sur les projets, avec en particulier :

- Réalisation des études d'efficacité et toxicité réalisées en amont des études cliniques,

- Préparation, fabrication et libération des lots nécessaires pour les études cliniques,
- Conduite des études cliniques, notamment sur les projets insuline et sous traitées à la société Profil GmbH (Clinical Research Organization).

Les impôts et taxes s'établissent à 0,2 million d'euros, et restent stables par rapport à 2015.

Les dotations aux amortissements pour l'année 2016 s'élèvent à 0,8 millions d'euros comparé à 0,5 millions d'euros l'an dernier. Cette augmentation résulte principalement des amortissements relatifs à l'acquisition du bâtiment réalisée en début d'année 2016.

1.3 Résultat financier net

Le résultat financier net de 0,2 millions d'euros en 2016, en baisse de 1,9 million d'euros comparé à l'an dernier, est constitué principalement des variations de gains de change net et des intérêts reçus sur les placements de trésorerie. En 2016, dans un contexte de baisse significative des taux, la rémunération a été bien moindre que les années précédentes.

La politique de placement de la Société privilégiant la liquidité, l'absence de risque en capital ainsi que, dans la mesure du possible, une performance garantie.

1.4 Impôts sur les sociétés

Le montant de l'impôt 2016 figurant au compte de résultat consolidé pour un montant de 72 milliers d'euros correspond uniquement à l'impôt de la filiale basé aux Etats-Unis, la société mère étant en déficit fiscal.

L'an dernier, avec un résultat fiscal déficitaire de près de 5 millions d'euros, aucune charge d'impôt n'avait été constatée. La société a imputé une partie de son déficit fiscal sur le résultat de l'exercice précédent, générant ainsi une créance d'impôt (carry back) de 0,3 million d'euros.

Le montant des déficits fiscaux reportables, après imputation réalisée au titre de l'exercice 2016, s'élève à 63,3 millions d'euros. Ce report déficitaire n'est pas limité dans le temps. La Société ne pouvant déterminer de façon suffisamment fiable à quel horizon elle pourra résorber son déficit cumulé, elle ne reconnaît pas d'actif d'impôt différé relatif à ce déficit.

1.5 Résultat net

La perte nette net de l'année 2016 s'élève à 7,9 millions d'euros, comparé à un bénéfice net l'an dernier de 12,6 millions d'euros en 2015. La perte nette par action s'établit ainsi à 1,15 euro, pour un gain net l'an dernier de 1,88 euros par action.

2. Eléments de bilans

2.1 Actif non courant

Les actifs non courant augmentent de 6,7 millions d'euros entre 2015 et 2016 dont 5,5 millions d'euros provenant de l'acquisition du bâtiment et des parkings. Associés aux investissements de matériel de laboratoire, les actifs non courant passent ainsi de 2,1 millions d'euros à fin décembre 2015 à 8,8 millions d'euros fin décembre 2016.

2.2 Actif courant

Les actifs courants s'élèvent à 70 millions d'euros au 31 décembre 2016 comparé à 86 millions d'euros au 31 décembre 2015. Ils sont composés des éléments suivants

- Le poste « Trésorerie et équivalents de trésorerie » est passé de 72,1 millions d'euros au 31 décembre 2015 à 58 millions d'euros au 31 décembre 2016. La consommation de cash de 14,1 millions d'euros sur l'exercice reflète le niveau de dépenses important lié aux développements des projets.
- Le poste créances clients correspond essentiellement à la créance due sur les activités du quatrième trimestre de l'exercice. Celle-ci s'élève à 2,5 millions d'euros pour l'année 2016 comparé à 5,2 millions d'euros en fin d'année 2015. Cette baisse s'explique par le transfert sur le dernier trimestre 2016 d'une partie des activités d'Adocia à Lilly tel que prévu au plan de développement du projet.
- Les autres actifs courants passent de 8,7 millions d'euros au 31 décembre 2015 à 9,4 millions d'euros au 31 décembre 2016. Cette hausse de 0,7 million s'explique principalement par la hausse des créances envers l'état liée à l'augmentation du Crédit d'Impôt Recherche généré sur les dépenses de l'année.

2.3 Passif courant et non courant

Les passifs sont composés principalement de quatre postes, présentés au bilan selon leur maturité :

- Les postes « **dettes fournisseurs** » en passif courant d'un montant de 4,6 millions d'euros comparé à 5,5 millions d'euros fin décembre 2015.
- Le poste « **dettes financières** » d'un montant total de 6,8 millions d'euros à fin décembre 2016, comparé à 0,8 millions d'euros l'an dernier. L'augmentation sur l'année de 6 millions d'euros correspond essentiellement aux emprunts contractés pour financer l'achat du bâtiment et des parkings. La partie court terme, présentée en « dettes financières courant » s'élève à 0,6 millions d'euros fin décembre 2016 comparé à 0,1 millions d'euros l'an dernier.
- Les « **provisions à long terme** » regroupent principalement les provisions pour indemnités de départ à la retraite qui s'élèvent à 1 million d'euro pour l'exercice 2015 et à 1,7 million d'euros pour l'exercice 2016.
- Le poste « **autres passifs** » intègre le solde restant à amortir du paiement initial (up-front payment) non remboursable reçu de Lilly de 50 millions de dollars (40,7 millions d'euros). En norme IFRS, ce montant est comptabilisé en chiffre d'affaires de manière linéaire sur la durée anticipée du programme de développement clinique, tel qu'anticipé au moment de la signature du contrat. Une partie de ces 40,7 millions d'euros a donc été reconnu en chiffre d'affaires en 2015 et 2016 à hauteur de 10,7 millions d'euros par année.

Fin 2015, le solde non encore amorti s'élevait à 29,6 millions d'euros avec une partie court terme de 10,8 millions d'euros correspondant à la partie reconnue en chiffre d'affaires en 2016.

Fin 2016, ce solde s'élève à 18,8 millions d'euros, l'ensemble apparaissant en passif courant. En effet, compte tenu de l'arrêt en janvier 2017 par Lilly du contrat de collaboration, le solde non encore amorti sera intégralement reconnu en chiffre d'affaires en 2017. A ce montant, s'ajoutent 3,8 millions d'euros de dettes fiscales et sociales à fin décembre 2016, montant stable par rapport à l'an dernier.

10. TRESORERIE ET CAPITAUX

A. INFORMATIONS SUR LES CAPITAUX, LIQUIDITES ET SOURCES DE FINANCEMENT DE LA SOCIETE

Les lecteurs sont invités à consulter les notes 3.9 et 3.10 des annexes aux comptes consolidés établis en normes IFRS pour les exercices clos les 31 décembre 2015 et 2016 présentes au paragraphe 20.1 du présent document de référence.

1. Financement par le capital :

Les variations nettes des capitaux propres ont été dépendantes, en majeure partie, de l'enregistrement des résultats de chacun des exercices 2015 et 2016, compensés, pour l'exercice 2015, par une augmentation de capital.

La Société a ainsi reçu un total de près de 87 millions d'euros sous forme d'augmentations de capital entre la date de création de la Société et la date de dépôt du présent document de référence :

- 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,
- 31 964 991,80 euros levés fin mars 2015, à l'occasion d'un placement privé de 621 887 actions de la Société auprès d'investisseurs spécialisés dans le domaine de la santé, notamment américains, portant sur des actions nouvelles.

(montants en milliers d'euros)	Nombre d'actions	Montants	Primes liées au capital	Réserves	Résultat	Autres éléments du résultat global (OCI)	Total capitaux propres
Solde au 31/12/2014	6 216 076	622	49 097	(26 571)	(20 715)	71	2 505
Résultat de l'exercice 2015					12 553		12 553
Gains et (pertes) actuariels sur avantages au personnel						(629)	(629)
Ecart de conversion							0
Résultat global de la période	0	0	0	0	12 553	(629)	11 924
Affectation du résultat 2014				(20 715)	20 715		0
Augmentation de capital	621 887	62	31 903				31 965
Frais d'augmentation de capital			(2 152)				(2 152)
Exercice des instruments de capitaux propres (BSA/BSPCE)	8 400	1	33				34
Paiement fondé sur des actions				2 903			2 903
Contrat de liquidité			(211)	84			(127)
- neutralisation des actions propres							0
Autres							0
Total des relations avec les actionnaires	630 287	63	29 573	(17 728)	20 715	0	32 623
Solde au 31/12/2015	6 846 363	685	78 670	(44 299)	12 553	(558)	47 052
Résultat de l'exercice 2016					(7 892)		(7 892)
Gains et (pertes) actuariels sur avantages au personnel						(432)	(432)
Ecart de conversion							0
Résultat global de la période	0	0	0	0	(7 892)	(432)	(8 324)
Affectation du résultat 2015				12 553	(12 553)		0
Augmentation de capital							0
Frais d'augmentation de capital							0
Exercice des instruments de capitaux propres (BSA/BSPCE)	13 400	1	3				4
Paiement fondé sur des actions				3 822			3 822
Contrat de liquidité			269	(66)			203
- neutralisation des actions propres							6
Autres							6
Total des relations avec les actionnaires	13 400	1	271	16 315	(12 553)	0	4 035
Solde au 31/12/2016	6 859 763	686	78 942	(27 984)	(7 893)	(990)	42 762

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 de Bpifrance et de la COFACE, qui ne portent pas intérêt, pour un montant global de 3,6 millions d'euros.

Au 31 décembre 2016, le montant restant dû au titre de ces avances est de 0,9 million d'euros.

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 ainsi qu'un véhicule de fonction. Les obligations futures court termes au titre de ces contrats de

crédit-bail sont de 229 milliers d'euros au 31 décembre 2016.

Enfin, la Société a contracté deux emprunts bancaires pour financer l'acquisition du bâtiment et des parkings dans lequel se trouve son centre de recherche et son siège social. Fin décembre 2016, la dette s'élève à 5,4 millions d'euros, avec une partie à moins d'un an de 450 milliers d'euros.

3. Engagements hors bilan :

A la date de dépôt du présent document de référence, les engagements hors bilan de la Société sont décrits dans la note 7 des annexes aux comptes sociaux établis en normes françaises présente au paragraphe 20.3 du présent document de référence.

B. FLUX DE TRESORERIE

Le tableau de variation de la trésorerie nette entre les exercices clos au 31 décembre 2015 et 2016 est représenté ci-après

:

<i>En milliers d'euros normes IFRS</i>	Exercice 2016 (12 mois)	Exercice 2015 (12 mois)
Flux net de trésorerie généré par l'activité	(13 138)	(6 216)
Flux net de trésorerie lié aux opérations d'investissement	(7 189)	(804)
Flux net de trésorerie lié aux opérations de financement	6 301	29 282
Variation de la trésorerie nette	(14 026)	22 262
Trésorerie et équivalents à l'ouverture	72 062	49 800
Trésorerie et équivalents à la clôture	58 037	72 062

1. Flux net de trésorerie générés par l'activité

Pour l'exercice 2016, le flux net de trésorerie dédié aux opérations s'est élevé à 13,1 millions d'euros comparé à 6,2 millions d'euros l'an dernier.

Le flux net de trésorerie intègre les remboursements par Lilly des dépenses internes et externes supportées par Adocia sur le projet BioChaperone Lispro sur les deux années. L'an dernier, en décembre 2015, la Société avait également reçu le versement du premier paiement par étape prévu au contrat de licence (9,2 millions

d'euros reçus en décembre 2015) suite aux résultats positifs de l'étude pilote de bioéquivalence.

Retraité de ce dernier élément spécifique à 2015, la consommation de trésorerie nécessaire à l'exploitation s'est élevée à 15,4 millions d'euros en 2015, soit un niveau proche de celui de 2016 (13,1 millions d'euros).

2. Flux net de trésorerie liés aux activités d'investissement

La consommation de trésorerie liée aux opérations d'investissement s'élève à 7,2 millions d'euros en

forte progression comparé à l'an dernier (0,8 million d'euros au 31 décembre 2015).

Au cours de l'année 2016, la Société a intensifié ses investissements pour accompagner sa croissance.

Elle a tout d'abord eu l'opportunité d'acquérir le bâtiment dans lequel elle est installée depuis sa création et dans lequel elle a réalisé un certain nombre d'agencements et d'investissements. L'acquisition du bâtiment et de 43 parkings, puis acquisition de parkings complémentaires pour un montant total de 5,6 millions d'euros, financés par emprunts bancaires (flux positif de trésorerie lié au financement de cette opération).

Elle a ensuite poursuivi ses investissements en matériels et aménagements pour un montant de 2,5 millions d'euros, dont 0,9 millions d'euros financés par crédit-bail.

3. Flux net de trésorerie liés aux opérations de financement

En 2016, le flux net de trésorerie liée aux opérations de financement résulte principalement de l'obtention de l'emprunt pour financer l'acquisition du bâtiment et des parkings. En 2015, ce poste était impacté par l'opération de placement privé qui avait permis de générer un flux de trésorerie positif de près de 30 millions d'euros (net de frais), partiellement compensé par le remboursement du solde de l'avance remboursable Bpifrance pour 0,5 million d'euros.

C. RESTRICTION A L'UTILISATION DES CAPITAUX

Néant.

D. SOURCES DE FINANCEMENT NECESSAIRES A L'AVENIR

Avec près de 58 millions d'euros en trésorerie et équivalents de trésorerie au 31 décembre 2016, la Société estime avoir les ressources nécessaires au financement de ses dépenses opérationnelles pendant, au moins, les 24 prochains mois à partir de la date de dépôt du présent document de référence.

En intégrant les dettes, composées des dettes liées au financement du bâtiment de 5,4 millions d'euros, des dettes liés aux achats d'équipements pour 0,8 millions d'euros et des avances remboursables à hauteur de 0,9 million d'euros, la trésorerie nette à cette même période se situe à 51 millions d'euros. Ce niveau de trésorerie permet à la Société de financer son programme clinique à venir (voir le paragraphe 6.A.3.2 du présent document de référence) et le développement de ses nouveaux programmes

La Société considère, en particulier, être en mesure de faire face à ses prochains remboursements au titre des emprunts et des avances remboursables Bpifrance, étant précisé que ceux-ci sont estimés pour l'année 2017 à 791 milliers d'euros. (se référer à la note 3.10 en annexe aux comptes consolidés établis selon les normes IFRS de la Société figurant au paragraphe 20.A. du présent document de référence).

11. INVENTIONS, BREVETS, LICENCES, MARQUES ET NOMS DE DOMAINE

A. POLITIQUE D'INNOVATION

La mission d'ADOCIA est de créer et développer des inventions qui seront ensuite licenciées.

Les inventions concernent des traitements thérapeutiques innovants notamment basés sur la combinaison de sa technologie propriétaire (BioChaperone®) et d'agents thérapeutiques protéiques.

Depuis sa création, ADOCIA a réalisé, grâce à sa technologie BioChaperone, des inventions dans plusieurs domaines thérapeutiques tels que la cicatrisation des plaies chroniques ou le traitement du diabète par insulino-thérapie. Depuis 2016, la Société a recentré son activité sur le traitement du diabète, ce qui se reflète dans son portefeuille brevet.

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. Plus spécifiquement, des formations internes et externes en lien avec la PI sont dispensées aux chercheurs.

Les inventions développées par ADOCIA sont transversales et couvrent différents domaines scientifiques, chimie, physico-chimie, analyse et biologie. Des équipes d'experts dans chaque discipline ont donc été constituées, puis renforcées. La coordination de ces différentes équipes est assurée lors de réunions de travail régulières par projet. En outre, un rapport bimensuel des avancées scientifiques est réalisé par chaque cadre scientifique toutes les deux semaines.

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 plus de 11 ans d'expérience dans la direction de la R&D, au sein de Flamel Technologies puis au sein d'ADOCIA.

B. PROCEDURES POUR LA PROTECTION DE LA PROPRIÉTÉ INTELLECTUELLE

1. Direction de la PI et cabinet externe

Le département Propriété Industrielle est rattaché au département Business Development et Propriété Industrielle sous la responsabilité de Soula, Directeur BD et IP. Il comprend 3 personnes à la date du présent Document de Référence.

Le département Propriété Industrielle, en lien avec un cabinet de Conseil en Propriété Industrielle, évalue la brevetabilité des inventions et, le cas échéant, effectue des études de liberté d'exploitation des produits destinés à être exploités, notamment via une licence.

Un cabinet de Propriété Industrielle, le Cabinet Tripoz, est garant du portefeuille de brevets de la Société.

2. Désignation d'inventeur et rémunération

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.

En outre 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 inventeurs bénéficient de la rémunération supplémentaire prévue par le Code de la Propriété Intellectuelle, en prévoyant le paiement d'une rémunération incitative forfaitaire fixe après le dépôt d'une première demande de brevet 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, Monsieur Gérard Soula a cédé à la Société, sans contrepartie financière, l'intégralité des droits dont il était titulaire jusqu'à la date d'enregistrement du présent document de référence 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). En outre, 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.

3. Communication et confidentialité

Pour une société d'innovation, il est crucial de maîtriser la communication et de contrôler la confidentialité des informations.

C'est pourquoi les communications techniques sont validées par le département Propriété Industrielle et, le cas échéant, font l'objet de contrats adaptés à la situation (voir chapitre 11.4. Contrats).

C. BREVETS ET DEMANDES DE BREVET

1. Politique de protection de la propriété intellectuelle

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.

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.

Néanmoins des extensions directes aux USA sont effectuées simultanément aux extensions par voie PCT pour avoir des procédures américaines directes et rapides.

2. Stratégies offensive, alternative et défensive

Une politique active est donc poursuivie pour, à la fois, protéger les produits en cours de

développement clinique (stratégie offensive), mais également protéger des produits issus de solutions alternatives (stratégie alternative), et des produits correspondants à des solutions défensives (stratégie défensive). Les demandes de brevet sont respectivement qualifiées de (i) protection cœur de métier, (ii) protection de solutions alternatives, et (iii) dépôts défensifs.

3. Territoires

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, Chine, Inde, ainsi éventuellement que Brésil, Canada, Japon, Australie et/ou Israël ; et
- Stratégie 3 pour le cœur de métier : Etats-Unis, Europe, Canada, Chine, Japon, Inde, Australie, Israël, Mexique, Brésil, Russie (ou Eurasie), Afrique du Sud, Singapour et Corée du Sud.

4. Demandes au seul nom d'Adocia

Les brevets déposés par la Société sont la propriété de la Société dans la mesure où leurs inventeurs sont tous salariés, à l'exception de Monsieur Gérard Soula (voir Chapitre 11.2.2. Désignation d'inventeur et rémunération). S'agissant des salariés, chaque contrat de travail des salariés ayant une mission inventive comportant une clause de 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 chaque fois que la réglementation d'un Etat l'impose.

5. Types de demande de brevet

Il existe deux principaux types de brevets :

- Les brevets portant sur un objet (aussi appelés brevets de type « composition of matter ») peuvent porter sur des polymères, des composés, ou encore des compositions,
- Les brevets portant sur des actions, comme des utilisations ou des procédés.

6. Portefeuille

A ce jour, les inventions sont protégées par des dépôts de demandes de brevets constituant 30 familles distinctes. Le portefeuille d'ADOCIA est ainsi constitué de plus de 150 brevets et demandes de brevets appartenant à la Société, dont 84 sont encore en cours d'examen. Le tableau ci-dessous détaille le nombre de brevets accordés, ainsi que les demandes de brevets en cours, par territoire, au 31 décembre 2016 :

Territoires	Brevets	Demande de Brevets en cours
France	14	9
Etats-Unis	15	11
Brevet Européen	4	17
Australie	4	2
Brésil	0	8
Canada	2	4
Chine	5	4
Brevet Eurasien	0	2
Hong Kong	0	3
Israël	3	3
Inde	1	7
Japon	5	2
Corée du Sud	3	3
Mexique	4	2
Russie	6	0
Arabie Saoudite	0	2
Singapour	5	1
Afrique du Sud	4	2
PCT	N/A	2
Total	75	84

Le portefeuille d'Adocia est principalement composé de brevets de type « composition of matter ». Plus précisément, les familles portant sur l'insuline, prandiale ou basale, sur les amyliques RA (« receptor agonist ») et sur le glucagon

revendiquent des polymères, des composés et/ou des compositions.

Le projet insuline FAST (BC lispro et HinsBet), comprend 10 familles de brevet qui comprennent de nombreux produits délivrés.

Il comprend en particulier parmi les familles les plus récentes, les familles WO2014076422 et WO2014076423 en cours d'examen qui ont fait l'objet de dépôts de demandes de brevet dans les pays suivants Australie, Brésil, Canada, Chine, Eurasie, Europe, Hong-Kong, Israël, Inde, Japon, Corée du Sud, Mexique, Arabie Saoudite, Singapour, Etats-Unis et Afrique du Sud).

Les brevets de ces familles, sous réserve de leur délivrance et du paiement des annuités, conféreront une protection jusqu'en 2033.

Le projet portant sur la combinaison d'insuline basale, notamment l'insuline glargine, et d'insuline prandiale comprend également 10 familles de brevets.

Parmi celles-ci on peut en particulier citer la famille WO2013021143 qui a conduit à des dépôts dans les pays/régions suivants, Australie, Brésil, Canada, Chine, Europe, Hong-Kong, Israël, Inde, Japon, Corée du Sud, Mexique, Russie, Singapour, Etats-Unis et Afrique du Sud. Des brevets ont été délivrés aux Etats-Unis, en Europe, en Chine, en Israël, au Japon, au Mexique, en Russie et à Singapour.

Sous réserve du paiement des annuités, lesdits brevets conféreront une durée de protection allant jusqu'en 2032.

Par ailleurs, une demande de brevet français a été déposée en 2016 sur de nouveaux composés et de nouvelles compositions combinant l'insuline glargine et une insuline prandiale.

En ce qui concerne les nouveaux projets liés au recentrage d'Adocia sur le diabète, afin de les protéger au mieux des demandes de brevet ont été déposées en 2016. Elles portent sur :

- du glucagon formulé à pH physiologique,
- des combinaisons d'insulines prandiales avec des GLP-1 RA et
- de l'amyline ou des agonistes du récepteur de l'amyline, en particulier le Pramlintide, formulés à pH physiologique.

Il est à noter que les demandes de brevets publiés et les brevets délivrés peuvent être consultés sur internet via des bases de données brevet gratuites, parmi lesquelles on peut citer Espacenet et USPTO.

7. Gestion du portefeuille

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 ni être cédées, ni être licenciées, sont abandonnées pour maîtriser les coûts. Ceci est par exemple le cas des demandes qui portaient sur les nanoparticules..

8. Litiges

Aucun litige n'est à déclarer.

D. CONTRATS

1. Protection des technologies propriétaires

Avant tout échange d'information ou de matériel à caractère confidentiel avec un tiers, un contrat adapté à la situation, incluant systématiquement des obligations de confidentialité et de restriction d'utilisation, est mis en place. Un contrat de confidentialité est généralement signé en premier lieu afin d'évaluer la pertinence d'engager une éventuelle relation commerciale ou collaboration. Suivront, selon le cas d'espèce, un ou des contrats de transfert de matériel, contrats de prestation de services, contrats de consultance, contrats de collaboration, qui assureront, entre autres dispositions, la pleine propriété des résultats (liés aux technologies propriétaires d'ADOCIA) issus de ces contrats et des droits de propriété intellectuelle attachés à ces résultats, à ADOCIA.

2. 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.

3. Licenses

3.1 Licence concédée par Adocia à Eli Lilly

Le 14 décembre 2011, la Société a signé un accord de licence et de collaboration avec le groupe Eli Lilly. Cet accord portait sur le développement et la commercialisation d'un analogue d'insuline à action rapide, l'insuline lispro avec la technologie BioChaperone (« BioChaperone lispro»). La Société avait accordé à Eli Lilly les droits exclusifs mondiaux de BioChaperone pour le développement, la fabrication et la commercialisation de BioChaperone lispro. Cet accord couvrait toutes les indications potentielles de BioChaperone lispro. Les droits de licence concédés étaient basés sur les demandes de brevets et brevets des familles WO2008038111 et WO2010122385. En juillet 2013, ADOCIA et Eli Lilly ont pris la décision de mettre un terme à l'accord de licence et de collaboration. ADOCIA a ainsi regagné ses droits sur le développement d'insuline analogue ultra-rapide.

Le 19 décembre 2014, Adocia et Eli Lilly ont annoncé la mise en place d'un nouveau partenariat en signant un accord de licence global portant sur le développement d'une insuline ultra-rapide, à

3.2 Obtention d'une licence dans le domaine des nanotechnologies

Le 9 décembre 2013, Adocia a signé un accord de licence exclusif et mondial avec le CNRS,

base d'insuline lispro (produit commercial d'Eli Lilly, Humalog®) avec la technologie BioChaperone® (« BioChaperone Lispro »).

Dans le cadre de ce contrat, Adocia et Eli Lilly développent BioChaperone Lispro dans le but d'optimiser le contrôle du taux de glycémie pendant et après les repas. Les bénéfices attendus de BioChaperone Lispro pour les patients diabétiques incluent une plus grande flexibilité du moment d'injection de l'insuline, une plus faible variabilité des élévations de glycémie post-prandiales, un plus faible taux d'hypoglycémie et un meilleur contrôle général de la glycémie.

Au titre de ce contrat, Eli Lilly est responsable des futurs développements, de la production et de la commercialisation de BioChaperone Lispro. L'ensemble des paiements (initial et d'étapes) pouvait atteindre 570 millions de dollars ; Adocia a reçu un paiement initial total de 50 millions de dollars, ainsi qu'un paiement d'étape de 10 millions de dollars en décembre 2015, et peut recevoir des paiements potentiels d'étape pouvant atteindre 270 millions de dollars si le produit atteint certains jalons de développement clinique et réglementaires, et jusqu'à 240 millions de dollars supplémentaires s'il atteint certains objectifs de vente. Adocia peut également recevoir des royalties à des taux progressifs sur les ventes. De plus, Lilly a remboursé à Adocia certaines dépenses de recherche et développement pendant la durée du contrat. Une formulation concentrée de BioChaperone Lispro fait également partie de l'accord. Adocia conserve le droit de développer et de licencier ses programmes à base d'insuline non liés à l'insuline prandiale à action ultra-rapide.

Aucune demande de brevet conjointe n'a été déposée au cours de cette collaboration.

Par courrier daté du 26 janvier 2017, Eli Lilly a annoncé sa décision de mettre fin audit contrat de licence de 2014, en conséquence de quoi Adocia reprend sans frais la pleine propriété des droits qui avaient été licenciés (Cf communiqué de presse Adocia du 27 janvier 2017).


L'Université de Bordeaux I, l'Institut Polytechnique de Bordeaux et Aquitaine Science Transfert (SATT Aquitaine) portant sur une nanotechnologie améliorant l'efficacité d'agents anticancéreux. ADOCIA a pris la décision de mettre un terme à

l'accord de licence en juin 2016, et de stopper parallèlement les programmes concernant sa technologie propriétaire Driveln.

E. MARQUES ET NOM DES DOMAINES

1. Marques

La Société est notamment titulaire des marques/demandes de marque verbales « ADOCIA

», « BIOCHAPERONE » et «  », déposées en Europe (marque communautaire), aux Etats-Unis, au Japon et en Chine.

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.

2. Noms des domaines

La Société est notamment titulaire des noms de domaine suivants adocia.com/fr/eu/biz/net et biochaperone.com/fr.

Les noms de domaine sont renouvelables en général chaque année ou tous les deux ans, indéfiniment.

12. TENDANCES

Se référer au paragraphe 6 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 2017, les informations suivantes ont été communiquées par la société :

A. COMMUNIQUE DU 05 JANVIER 2017

Lyon, France, le 5 Janvier 2017 – Adocia (Euronext Paris : FR0011184241 – ADOC), société biopharmaceutique spécialisée dans le traitement du diabète avec des formulations innovantes de protéines approuvées, annonce aujourd'hui le lancement de deux nouveaux projets utilisant sa technologie propriétaire BioChaperone® : la combinaison d'insuline lispro avec le pramlintide (analogue d'amyline, Symmlin®, AstraZeneca) et la combinaison d'insuline lispro avec l'exenatide (agoniste du récepteur au GLP-1, Byetta®, AstraZeneca).

« Les personnes avec un diabète de type 1 ont, encore à ce jour, besoin de meilleurs traitements, plus proches de la physiologie normale. Chez ces patients, il a d'ailleurs été prouvé en clinique que l'administration simultanée de pramlintide ou d'exenatide avec une insuline prandiale permettait non seulement d'augmenter le temps passé dans l'intervalle de glycémie recommandé, mais également de réduire les doses d'insuline utilisées et de favoriser la perte de poids. » commente Gérard Soula, Président Directeur Général. *« Nous avons pour objectif d'apporter un tel bénéfice aux personnes avec un diabète de type 1 en combinant l'insuline lispro avec du pramlintide ou de l'exenatide dans un même produit, afin de restaurer l'effet synchronisé des hormones sans augmenter le nombre nécessaire d'injections. »*

L'insuline est un traitement vital pour les personnes avec un diabète de type 1. Cependant, même les patients les mieux contrôlés présentent des variations importantes de leur glycémie et il est fréquent qu'ils n'atteignent pas les objectifs fixés avec leur médecin. Cela pourrait s'expliquer en partie par le fait que, chez les personnes sans diabète, l'insuline, l'amyline et le GLP-1 sont sécrétés de manière synchrone et agissent en synergie pour contrôler la glycémie. Dans le diabète de type 1, une fois la maladie établie, ni l'insuline ni l'amyline ne sont sécrétées et la sécrétion de GLP-1 est déficiente.

Le pramlintide, un analogue à action rapide de l'amyline, ainsi que l'exenatide, un agoniste à action rapide du récepteur au GLP-1, ont été approuvés pour le traitement des diabètes de type 1 et 2, respectivement. Lors d'essais cliniques, il a été démontré que ces molécules, en complément à une insulinothérapie, amélioraient l'HbA_{1c} et réduisaient la consommation d'insuline prandiale, la prise de poids et les effets secondaires.^{25,26}

Cependant, l'insulinothérapie dans le cadre d'un diabète de type 1 exige une forte implication du patient, notamment car elle nécessite des injections quotidiennes multiples et un contrôle fréquent de la glycémie. Afin de maintenir l'engagement des patients sur le long terme, les nouvelles options de traitement du diabète devraient non seulement démontrer une meilleure efficacité, mais également éviter d'augmenter la lourdeur du traitement tout en restant financièrement abordables.

« L'usage du pramlintide ou de l'exenatide avec l'insuline prandiale a depuis longtemps été activement promu par de nombreux investigateurs, dont moi-même, dans la mesure où les résultats cliniques soutiennent un fort bénéfice

²⁵ Karl D, et al. *Diabetes Technol Ther* 2007; 9(2):191-199.

²⁶ Raman VS, et al. *Diabetes Care* 2010 Jun; 33(6): 1294-1296.

médical potentiel. L'approche BioChaperone pourrait permettre de surmonter les principaux obstacles qui avaient jusque-là limité l'usage de telles combinaisons. » commente le Dr Jay Skyler, MD, Université de Miami, Etats-Unis.

Cette stratégie de formulation est basée sur des résultats cliniques en conditions réelles avec les hormones administrées séparément et pourrait permettre de réduire le temps de développement. Les projets BioChaperone pourraient également soutenir une stratégie de tarification compétitive, en tirant profit de protéines déjà approuvées et dans le domaine public.

« Ces deux projets innovants, BioChaperone Lispro Pramlintide et BioChaperone Lispro Exenatide, illustrent à nouveau notre fort engagement pour améliorer le traitement du diabète. Notre portefeuille de produits est significativement renforcé par ces projets complémentaires. » déclare Olivier Soula, Directeur Général Délégué et Directeur R&D « Sur la base d'une expertise établie dans le développement de formulations innovantes avec notre technologie BioChaperone, nous espérons tester un de ces candidats dans une étude clinique dès le 4^{ème} trimestre 2017. »

A propos du pramlintide : le pramlintide (Symlin[®], AstraZeneca), un agoniste de l'amyline, est le seul produit hormonal, en addition de l'insuline, approuvé pour le traitement du diabète de type 1. Comme l'amyline, qui est co-sécrétée avec l'insuline dans des conditions physiologiques normales, mais est absente chez les personnes atteintes d'un diabète de type 1, le pramlintide améliore le contrôle glycémique postprandial en supprimant la sécrétion anormale de glucagon au moment des repas, en augmentant la satiété et en abaissant le taux de vidange gastrique vers la normale. Chez les personnes avec un diabète de type 1, le pramlintide administré trois fois par jour en complément à un régime d'insuline prandiale et basale a démontré une amélioration de l'HbA1c, une réduction des doses d'insuline prandiale et une réduction du poids après 6 mois d'utilisation.

A propos de l'exenatide : l'exenatide à action rapide (Byetta[®], AstraZeneca), un agoniste à action rapide du récepteur au GLP-1, est approuvé depuis 2005 pour le traitement du diabète de type 2, avec ou sans insuline. Les agents de type GLP-1 à action rapide ont un profil d'action similaire à celui du GLP-1 physiologique et agissent en synergie avec l'insuline pour diminuer la glycémie après un repas. Chez les personnes avec un diabète de type 1, le niveau de sécrétion du GLP-1 est anormalement bas et il a été démontré dans des études cliniques que l'addition de l'exenatide à un régime d'insulines basale et prandiale améliore grandement l'excursion glycémique postprandiale, même lorsque l'on réduit de 20% la dose d'insuline prandiale. Chez les personnes avec un diabète de type 2, l'exenatide administré deux fois par jour en complément d'insulines basale et prandiale a démontré une réduction de l'HbA1c, une réduction des doses d'insuline et une réduction du poids après 6 mois d'utilisation.

B. COMMUNIQUE DU 19 JANVIER 2017

Lyon, France, le 19 Janvier 2017 – Adocia (Euronext Paris : FR0011184241 – ADOC), société biopharmaceutique spécialisée dans le traitement du diabète avec des formulations innovantes de protéines approuvées, annonce aujourd'hui sa décision de faire évoluer son modèle économique vers des partenariats basés sur des projets plus matures.

« Forts de la validation de notre technologie dans le projet BC Lispro et de notre expérience acquise en terme de développement, nous comptons mener nos projets à un stade plus avancé afin de créer plus de valeur à long terme pour la société et ses actionnaires. » dit Gérard Soula, Président Directeur Général.

Au niveau des projets historiques, des résultats cliniques positifs majeurs ont été annoncés en 2016. Concernant BC Lispro, à l'issue des 6 études cliniques positives menées avec Eli Lilly, le programme de phase 1 devrait permettre d'entrer en études cliniques de phase 3. La décision d'Eli Lilly est attendue courant 2017.

La combinaison unique de glargine et de lispro, BioChaperone Combo, est actuellement testée dans une étude clinique sur des personnes ayant un diabète de type 2 afin de confirmer les résultats très positifs observés dans une étude précédente chez des personnes ayant un diabète de type 1. Deux études cliniques supplémentaires

sont prévues en 2017, une étude d'effet dose en Q2 2017 et une étude de 2 semaines en Q4 2017. L'objectif de ces deux études supplémentaires est de constituer un dossier pour une entrée en phase 3.

Plus récemment, Adocia a annoncé le lancement de nouveaux projets impliquant des hormones physiologiques ayant un rôle complémentaire vis-à-vis de l'insuline. Ces projets visent plus particulièrement l'amélioration du traitement des personnes ayant un diabète de type 1, à la fois au niveau de la sécurité et de l'efficacité, en reconstituant des synergies physiologiques.

Le premier projet porte sur la stabilisation du glucagon humain en solution aqueuse afin de pouvoir l'administrer à l'aide d'une pompe. Une telle formulation rendrait possible le développement d'un pancréas artificiel bi-hormonal, un système automatique qui présenterait une sécurité accrue contre le risque d'hypoglycémie et un meilleur contrôle de la glycémie pour les patients.

Deux autres projets combinant l'insuline prandiale lispro avec le pramlintide, seul analogue commercial de l'amyline (Symlin[®], AstraZeneca), et également l'insuline lispro avec un agoniste du récepteur au GLP-1, l'exenatide (Byetta[®], AstraZeneca), pourraient conduire à un meilleur contrôle de la glycémie ainsi qu'à une perte de poids pour les personnes atteintes de diabète de type 1. Le bénéfice médical important de telles combinaisons chez ces personnes a déjà été établi lors d'essais cliniques utilisant des injections séparées. Cependant, il est crucial de combiner ces hormones afin de faciliter l'utilisation de ces produits en limitant le nombre d'injections. La technologie BioChaperone rend possible ces combinaisons de protéines connues pour être incompatibles. Adocia est à ce jour la seule société développant de telles combinaisons qui peuvent être qualifiées de « First in class ».

Enfin, pour les diabétiques de type 2, Adocia a réussi à développer des combinaisons de l'insuline glargine avec deux GLP-1 RAs, dulaglutide (Trulicity[®], Eli Lilly) et liraglutide (Victoza[®], Novo Nordisk) grâce à la technologie BioChaperone.

En 2017, Adocia a l'intention de tester en étude clinique sa nouvelle formulation de glucagon humain, une des deux combinaisons prandiales à base d'insuline lispro et une des deux combinaisons basales à base d'insuline glargine.

Ces différents programmes font du portefeuille de projets d'Adocia un des plus différenciés de l'industrie avec un focus particulier sur l'amélioration du traitement pour les personnes ayant un diabète de type 1.

Avec environ 58 millions d'euros de trésorerie disponible, Adocia estime disposer de ressources suffisantes pour soutenir le développement de ses produits. En vue de la mise en œuvre de sa nouvelle stratégie, Adocia étudie l'opportunité de réaliser au moment opportun une levée de fonds par voie de placement privé.

C. COMMUNIQUE DU 27 JANVIER 2017

Lyon, France, le 27 Janvier, 2017 – Adocia (Euronext Paris : FR001184241 – ADOC), société biopharmaceutique spécialisée dans le traitement du diabète avec des formulations innovantes de protéines approuvées, annonce aujourd'hui avoir été informée par courrier en date du jeudi 26 janvier de la décision d'Eli Lilly and Company (Lilly, NYSE: LLY) de mettre fin au contrat de collaboration de recherche et d'accord de licence de décembre 2014 pour le développement de l'insuline ultra rapide d'Adocia, BioChaperone[®] Lispro, pour le traitement des personnes souffrant de diabète de type 1 et de type 2. En conséquence de cette décision et conformément aux termes de ce contrat, Adocia reprend sans frais la pleine propriété des droits qui avaient été licenciés.

« Nous sommes très déçus et surpris de la décision de Lilly de ne pas poursuivre le développement clinique de notre produit qui a démontré une amélioration significative en termes de performance par rapport à Humalog[®] dans 6 études cliniques. A ce stade de développement, nous sommes convaincus que BC Lispro peut améliorer la vie des personnes souffrant de diabète et Adocia va continuer à préparer l'entrée en études cliniques de phase 3 tout en cherchant un nouveau partenaire. » commente Gérard Soula, Président et Directeur Général.

Une conférence téléphonique avec la direction d'Adocia est prévue lundi 30 janvier. Les informations pour se connecter seront communiquées dans un prochain communiqué de presse.

D. COMMUNIQUE DU 14 FEVRIER 2017

Lyon, le 14 février 2017 - 18h CET - ADOCIA (Euronext Paris : FR0011184241 – ADOC) société biopharmaceutique spécialisée dans le traitement du diabète par des formulations innovantes de protéines approuvées, annonce ce jour son chiffre d'affaires 2016 ainsi que sa position de trésorerie pour l'exercice clos au 31 décembre 2016.

« Notre solide position de trésorerie de 58 millions d'euros, en début d'année, nous permet de poursuivre le développement de nos produits comme nous l'avions prévu. » commente Gérard Soula, Président et Directeur Général. « Adocia a un des portefeuilles de produits innovants parmi les plus complets pour améliorer le traitement du diabète. Notre objectif consiste à licencier ces produits à des acteurs de ce domaine. Ainsi, BioChaperone Lispro, qui est notre produit le plus avancé, est actuellement notre priorité afin de poursuivre son développement en étude clinique de Phase 3. »

• Situation de trésorerie et endettement

Au 31 décembre 2016, la trésorerie et équivalents de trésorerie se situent à 58 millions d'euros comparé à un montant de 72,1 millions d'euros au 31 décembre 2015.

Sur l'année 2016, la consommation nette de trésorerie nécessaire au financement des opérations s'est élevée à 14 millions d'euros, comparé à 15,3 millions d'euros sur la même période en 2015.

Les dettes financières à fin décembre 2016 s'élèvent à 6,3 millions d'euros et sont constituées principalement de l'emprunt contracté en 2016 pour financer l'acquisition du bâtiment où sont situés le centre de recherche et le siège social de la société. Ce rachat est neutre sur le plan de la trésorerie, le remboursement de la dette se substituant au paiement des loyers.

• Détail du chiffre d'affaires 2016

<i>En millions d'euros – Normes IFRS</i>	2016	2015	Var. valeur
Revenus des licences	10,7	19,9	(9,2)
Contrats de recherche et de collaboration	11,7	17,0	(5,3)
Chiffre d'affaires (a)	22,4	36,9	(14,5)
Subventions, crédit d'impôt recherche et autres produits (b)	8,0	7,8	+0,2
Produits opérationnels (a)+(b)	30,4	44,7	(14,3)

Le chiffre d'affaires provient essentiellement de l'accord de collaboration et de licence signé avec Eli Lilly fin 2014 relatif au développement de l'insuline ultra-rapide BioChaperone® Lispro. En janvier 2017, Adocia a annoncé la décision d'Eli Lilly de mettre fin à la collaboration sur BioChaperone Lispro. Le contrat prendra fin à l'issue d'une période de 4 mois pendant laquelle les données et les matériels fabriqués seront transférés à Adocia.

Le chiffre d'affaires 2016 s'élève à 22,4 millions d'euros comparé à 36,9 millions d'euros sur l'année 2015.

Il comprend tout d'abord, à hauteur de 10,7 millions d'euros, **les revenus des licences** relatifs à l'étalement du paiement initial (*up-front payment*) de 50 millions de dollars (40,8 millions d'euros) reçu de Lilly fin décembre 2014. En normes IFRS, ce paiement est comptabilisé en revenu de licence de manière linéaire sur la durée de développement prévue au contrat.

A la suite de l'annonce en janvier 2017 de la décision de Lilly de mettre fin au contrat, le solde non amorti au 31 décembre 2016, d'un montant de 18,8 millions d'euros, sera intégralement reconnu sur l'année 2017.

En 2015, les revenus de licences incluaient, en plus de l'amortissement de 10,7 millions d'euros le paiement d'étape de 10 millions de dollars, soit 9,2 millions d'euros, reçu de Lilly suite à la réussite de l'étude clinique pilote de bioéquivalence.

Conformément au contrat, la société a également facturé à Eli Lilly l'ensemble des dépenses internes et externes conduisant ainsi à un revenu au titre du **contrat de recherche et développement** de 11,7 millions d'euros. La baisse de 5,3 millions d'euros comparé à 2015 s'explique par le transfert sur le dernier trimestre d'une partie des activités d'Adocia à Lilly tel que prévu au plan de développement du projet.

Les autres produits opérationnels, d'un montant de 8 millions d'euros sont stables par rapport à 2015 et sont principalement constitués du Crédit d'Impôt Recherche d'un montant de 7,8 millions d'euros pour l'exercice 2016.

- **Détail du chiffre d'affaires trimestriel**

En millions d'euros - Normes IFRS	2016				2015			
	T4	T3	T2	T1	T4	T3	T2	T1
Revenus des licences	2,7	2,7	2,7	2,7	11,8	2,7	2,7	2,7
Contrats de recherche et de collaboration	1,3	3,8	2,5	4,1	6,2	3,5	4,1	3,2
Chiffre d'affaires	4,0	6,5	5,2	6,8	18,0	6,2	6,8	5,9

E. COMMUNIQUE DU 7 MARS 2017

Lyon, le 07 mars 2017- 18h CET - ADOCIA (Euronext Paris : FR0011184241 – ADOC - la « Société ») annonce aujourd'hui ses résultats financiers annuels pour l'année 2016. Les comptes ont été arrêtés par le conseil d'administration le 07 mars 2017 et seront présentés à l'approbation des actionnaires lors de la prochaine assemblée générale du 27 juin 2017.

« Après une année 2016 riche en résultats cliniques positifs, Adocia a dû faire face en janvier 2017 à la rupture inattendue du contrat de licence avec Eli Lilly portant sur son programme phare BioChaperone Lispro. » commente Gérard Soula, Président Directeur Général d'Adocia. « Nous recherchons activement un nouveau partenaire pour réaliser les études de phase 3 et commercialiser notre insuline ultra rapide. Nous fondons également de grands espoirs sur l'avancement clinique de BioChaperone Combo, ainsi que sur le potentiel des produits appelés à entrer en étude clinique en 2017. »

**Une conférence téléphonique se tiendra le jeudi 09 mars à 18h
au numéro suivant : 01 70 77 09 32**

Vous pourrez réécouter l'enregistrement de cette conférence qui se tiendra en français au numéro suivant :

01 72 00 15 01

REF: 307433#

Un transcript en français et en anglais sera disponible sur le site web de la Société
www.adocia.com

Principaux éléments financiers

Le tableau suivant résume les comptes annuels établis aux normes IFRS pour les exercices se terminant au 31 décembre 2016 et 2015 :

<i>En milliers d'euros - IFRS</i>	Exercice 2016 (12 mois)	Exercice 2015 (12 mois)
Chiffre d'affaires	22 488	36 936
Subvention, crédit d'impôt recherche et autres	7 966	7 818
Produits opérationnels	30 454	44 753
Frais de recherche et développement	(30 971)	(28 625)
Frais administratifs et frais généraux	(7 484)	(6 025)
Charges opérationnelles	(38 455)	(34 651)
Résultat opérationnel (perte)	(8 001)	10 103
Résultat financier net	181	2 118
Impôts	(72)	333
Résultat net (perte)	(7 892)	12 553

Les états financiers consolidés au 31 décembre 2016 ainsi que des explications détaillées sur l'évolution des comptes sont présentés en annexe.

Les résultats de la Société pour l'année 2016 se caractérisent par :

- **Une position de trésorerie solide** de 58 millions d'euros, comparé à 72,1 millions d'euros au 31 décembre 2015.

Sur l'année 2016, la consommation nette de trésorerie nécessaire au financement des opérations s'est élevée à 14 millions d'euros, comparé à 15,3 millions d'euros sur la même période en 2015.

Les dettes financières à fin décembre 2016 s'élèvent à 7 millions d'euros et sont constituées principalement de l'emprunt contracté en 2016 pour financer l'acquisition du bâtiment où sont situés le centre de recherche de la Société et son siège social. Ce rachat est neutre sur le plan de la trésorerie, le remboursement de la dette se substituant au paiement des loyers.

- **Un résultat net négatif de 7,9 millions d'euros**, comparé à un bénéfice net de 12,6 millions d'euros en 2015, constitués principalement par :
 - Un chiffre d'affaires de 22,5 millions d'euros en 2016 (comparé à 37 millions d'euros en 2015) qui provient essentiellement de l'accord de licence et de collaboration signé en décembre 2014 avec Eli Lilly. En janvier 2017, Adocia a annoncé la décision d'Eli Lilly de mettre fin au contrat. Cette décision impactera les comptes financiers d'Adocia en 2017.
 - D'autres produits opérationnels de près de 8 millions d'euros, dont le crédit d'impôt recherche de 7,8 millions d'euros calculé sur les dépenses 2016.
 - Des charges opérationnelles de 38,5 millions d'euros (comparé à 34,7 millions d'euros en 2015) qui sont dédiées à plus de 80% aux activités de recherche et développement. L'augmentation des dépenses concerne principalement les dépenses de personnel, reflétant l'augmentation des effectifs (115,9 Equivalents Temps Plein -ETP- en 2016 comparé à 93,9 ETP en 2015) et l'impact des paiements en actions (non cash).
 - Un résultat fiscal déficitaire (en normes françaises) conduisant à l'absence de charge d'impôt.

« Notre position de trésorerie de 58 millions d'euros à fin 2016 nous permet de poursuivre le développement de nos projets comme prévu. Nous restons extrêmement vigilants et rigoureux sur nos dépenses et mettons en place les actions nécessaires pour maintenir un horizon de trésorerie de plus 2 ans » commente Valérie Danaguezian, directeur financier d'Adocia.

Faits marquants de l'année 2016

➤ L'avancée du projet BioChaperone Lispro dans le cadre du partenariat avec Eli Lilly

En 2016, Adocia et Eli Lilly ont annoncé les résultats positifs de 4 études cliniques :

- **Administration répétée chez les sujets avec un diabète de type 1** : cette étude a montré que BioChaperone Lispro U100 améliore le contrôle de la glycémie postprandiale comparé à Humalog® U100 (insuline lispro, Eli Lilly) au début et à la fin d'une période de traitement ambulatoire de 14 jours, durant laquelle chaque traitement était administré trois fois par jour chez des personnes avec un diabète de type 1.
- **Administration répétée chez les sujets avec un diabète de type 2** : une étude similaire a confirmé ces résultats pour BioChaperone Lispro U100 vs. Humalog U100 après une période de traitement ambulatoire de 14 jours chez des sujets avec un diabète de type 2.
- **Profil pharmacocinétique et pharmacodynamique de BioChaperone Lispro chez les sujets sains Japonais** : cette étude a permis de confirmer le profil de BioChaperone Lispro chez des sujets Japonais, ce qui pourrait permettre d'inclure des Japonais atteints de diabète dans le programme global de Phase 3.
- **Administration en pompe chez des sujets avec un diabète de type 1** : Cette étude a confirmé le profil ultra-rapide de BioChaperone Lispro U100 comparé à Humalog U100 chez des personnes avec un diabète de type 1 utilisant une pompe à insuline.

Ainsi, depuis la signature de l'accord de licence et de collaboration en décembre 2014, les deux sociétés ont complété avec succès 5 études cliniques portant sur BioChaperone Lispro U100 et une étude pilote de bioéquivalence BioChaperone Lispro U100/BioChaperone Lispro U200.

➤ Un engagement renforcé dans le diabète

L'année 2016 a été marquée par la décision stratégique de renforcer l'engagement de la Société dans le diabète. Ce marché se caractérise par une croissance continue et une très large population de patients pour lesquels le besoin médical reste persistant, en termes d'efficacité et de simplification des régimes de traitement. Adocia souhaite répondre aux besoins de ces patients en développant des thérapies innovantes, simples, seules ou en combinaison, avec pour objectif de se rapprocher de la physiologie d'une personne saine tout en maîtrisant les coûts de traitement.

En lien avec cette stratégie, Adocia a ainsi poursuivi en 2016 le développement des programmes en phase clinique :

- BioChaperone Lispro, dans le cadre du partenariat avec Eli Lilly, comme indiqué précédemment.
- BioChaperone Combo, la combinaison unique de l'insuline lente glargine et de l'insuline rapide lispro, avec le lancement d'une étude clinique de Phase 1/2 évaluant le contrôle de la glycémie postprandiale

(tolérance au repas) obtenu chez des sujets avec un diabète de type 2. Les résultats de cette étude sont attendus au deuxième trimestre 2017.

- BioChaperone insuline humaine (HinsBet) : les résultats de l'étude clinique de phase 1/2 de tolérance au repas publiés en avril 2016 ont montré que le profil d'HinsBet U100 se traduisait par un contrôle glycémique postprandial supérieur à celui de l'insuline humaine (Humulin U100, Eli Lilly) et similaire à celui de l'insuline lispro (Humalog U100, Eli Lilly) pendant la première heure après administration.

La Société a lancé en 2016 deux nouveaux programmes en développement préclinique dans le domaine du diabète :

- BioChaperone Glucagon Humain : Ce projet a pour but de développer une formulation aqueuse de glucagon humain qui pourrait être utilisé pour le traitement des hypoglycémies en situation d'urgence ou dans le cadre d'un pancréas artificiel (pompe automatique permettant l'injection d'insuline et de glucagon sans intervention du patient). Sur la base de résultats de formulation et précliniques prometteurs, Adocia prépare le lancement d'une première étude clinique chez l'homme en 2017.
- BioChaperone Glargine GLP-1, combinaisons 2-en-1 d'insuline glargine et d'agonistes du récepteur au GLP-1, BioChaperone Glargine Dulaglutide et BioChaperone Glargine Liraglutide. Ces projets ont pour but de développer des options simples, 2-en-1, d'intensification du traitement après une insuline basale, qui soient à la fois efficaces et financièrement abordables. Sur la base de résultats de formulation et précliniques prometteurs, Adocia prévoit de lancer une première étude clinique chez l'homme en 2017.

Conformément à ce recentrage stratégique dans le domaine du diabète, Adocia a mis fin aux programmes mAbs (utilisant des technologies Adocia pour améliorer la formulation d'anticorps monoclonaux de sociétés partenaires) et DriveIn® (délivrance de traitements anticancéreux à l'aide de nanoparticules), tous deux encore au stade préclinique.

Enfin, l'année 2016 a été marquée par la fin du développement de BioChaperone PDGF-BB. En effet, en août 2016, Adocia a annoncé que BioChaperone PDGF-BB n'avait pas satisfait au critère d'évaluation principal de l'étude clinique de Phase 3 conduite en Inde évaluant ce produit pour le traitement de l'ulcère du pied diabétique. Bien que ces résultats soient en contradiction avec les résultats positifs obtenus durant l'essai de Phase 2, et après avoir initié une revue exhaustive des données pour expliquer cette divergence, Adocia a décidé d'arrêter tout travail de développement sur BioChaperone PDGF-BB.

Par ailleurs, à la suite de la promesse de vente signée en 2015, la Société est devenue propriétaire du bâtiment dans lequel elle est établie depuis sa création. Cette acquisition a été financée par emprunts bancaires.

Perspectives 2017 :

Le début de l'année a été marqué par la décision d'Eli Lilly de mettre un terme au contrat de licence et de collaboration signé en décembre 2014 pour le développement de formulations d'insuline ultra rapide BioChaperone Lispro. Le contrat prendra fin à l'issue d'une période de 4 mois pendant laquelle les données et les matériels fabriqués seront transférés à Adocia. La priorité d'Adocia est de trouver un nouveau partenaire pour le développement clinique de phase 3 et la commercialisation du produit.

Concernant BioChaperone Combo, Adocia prépare actuellement une première étude clinique de dose réponse chez les personnes avec un diabète de type 1. Elle prévoit également de lancer sur le dernier trimestre 2017 une deuxième étude d'administration répétée dans des conditions ambulatoires chez des personnes diabétiques de type 2.

Concernant HinsBet, la stratégie d'Adocia est de licencier le produit à un ou des partenaires régionaux pour permettre son développement et son lancement sur les marchés émergents.

Concernant les nouveaux programmes, l'objectif est de rentrer en phase clinique d'ici la fin de l'année pour les programmes BC Glucagon et BC Glargine GLP-1.

Début 2017, Adocia a également annoncé le lancement de deux nouveaux projets de combinaisons multi-hormonales pour le traitement du diabète de type 1 :

- la combinaison d'insuline lispro avec le pramlintide (analogue d'amyline, Symlin[®], AstraZeneca), et
- la combinaison d'insuline lispro avec l'exenatide (agoniste du récepteur au GLP-1, Byetta[®], AstraZeneca).

L'objectif est de proposer aux personnes atteintes de diabète de type 1 des traitements plus proches de la réponse physiologique normale, sans augmenter le nombre d'injections quotidiennes. Ces projets sont actuellement en développement préclinique et l'objectif est de lancer une première étude de phase 1 chez l'homme au cours du quatrième trimestre 2017.

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

A. 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.C « Acte constitutif et statuts » et 16.C Comités spécialisés – gouvernement d'entreprise » du présent document de référence.

1. Composition du conseil d'administration

A la date de dépôt 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	1 ^{ère} nomination par l'assemblée générale du 24 octobre 2011. Renouvelé par l'assemblée générale mixte du 24 juin 2014 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 2016. Renouvelé en qualité de président directeur général par le conseil d'administration du 21 mars 2014 pour la durée de son mandat d'administrateur
Monsieur Olivier Soula	Directeur général délégué, Administrateur	Directeur R&D – VP	Néant	1 ^{ère} nomination lors de l'assemblée générale du 24 octobre 2011. Renouvelé par l'assemblée générale mixte du 24 juin 2014 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 2016. Renouvelé en qualité de directeur général par le conseil d'administration du 21 mars 2014 pour la durée de son mandat

Nom	Mandat	Principales fonctions dans la Société	Principales fonctions hors de la Société	Date de début et de fin de mandat
Monsieur Olivier Martinez	Administrateur	Néant	Directeur d'investissements chez Bpifrance Investissement	1 ^{ère} nomination lors de l'assemblée générale du 24 octobre 2011. Renouvelé par l'assemblée générale mixte du 24 juin 2014 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 2016
Bpifrance Investissement représenté par Monsieur Laurent Arthaud	Administrateur	Néant	Directeur général délégué de Bpifrance Investissement	1 ^{ère} nomination lors de l'assemblée générale du 24 octobre 2011. Renouvelé par l'assemblée générale mixte du 24 juin 2014 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 2016
Madame Dominique Takizawa	Administrateur (*)	Néant	Secrétaire général auprès de l'Institut Mérieux	1 ^{ère} nomination lors de l'assemblée générale du 24 octobre 2011. Renouvelée par l'assemblée générale mixte du 24 juin 2014 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 2016
Madame Ekaterina Smirnyagina	Administrateur (*)	Néant	Directeur d'investissement chez Capricorn Venture Partners	1 ^{ère} nomination lors de l'assemblée générale du 18 juin 2013. Renouvelée par l'assemblée générale du 21 juin 2016 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 2018

* 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 sont les suivantes :

- Monsieur Olivier Martinez est domicilié chez Bpifrance Investissement, 6-8 boulevard Hausman, 75009 Paris ;
- Monsieur Laurent Arthaud est domicilié chez Bpifrance Investissement, 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 ;

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 »).

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.

2. Autres mandats sociaux

Autres mandats en cours des administrateurs

Nom	Nature du mandat	Société (*)
Monsieur Gérard Soula	Administrateur	GLOWBL
Monsieur Olivier Soula	Président du conseil d'administration	GLOWBL
Monsieur Olivier Martinez	Administrateur Membre du conseil de surveillance Membre du comité de direction Administrateur Censeur Censeur	POXEL GENTICEL FAB PHARMA ALIZE PHARMA INNATE PHARMA CERENIS THERAPEUTICS
Monsieur Laurent Arthaud	Membre du Conseil de surveillance Censeur Administrateur Président du Conseil d'administration	KURMA PARTNERS TxCell CELLECTIS SA SPARINGVISION SA

Madame Dominique Takizawa	Représentant permanent et membre du comité d'audit Administrateur et présidente du comité d'audit Administrateur, présidente du comité d'audit et membre du comité d'investissement Administrateur et comité d'audit Administrateur Administrateur Administrateur et vice-présidente Administrateur Administrateur	TRANSGENE (**) MERIEUX NUTRISCIENCES (USA) (**) APRIL GROUP (FRANCE) ABL Inc. (USA) (**) ElsaLys (**) Platine (**) Lyon Place Financière Lyon Pôle Bourse Theradiag
Madame Ekaterina Smirnyagina	Administrateur Administrateur Administrateur Administrateur	Nexstim plc (FINLANDE) iSTAR Medical SA (BELGIQUE) ConfoTherapeutics NV (BELGIQUE) InvestEurope (Belgique)

(*) Aucune des Sociétés mentionnées n'a de lien capitalistique avec Adocia

(**) Groupe Institut Mérieux

Mandats exercés par les administrateurs au cours des cinq derniers exercices et ayant cessé à ce jour

Nom	Nature du mandat	Société
Monsieur Gérard Soula	Administrateur	LIFE CYCLE PHARMA A/S
Monsieur Olivier Martinez	Administrateur Membre du conseil de surveillance	CERENIS THERAPEUTICS CYTHERIS
Monsieur Laurent Arthaud	Administrateur Président Membre du conseil de surveillance	SCYNEXIS INC ORGANIBIO EMERTEC GESTION SA
Madame Dominique Takizawa	Administrateur	Platine
Madame Ekaterina Smirnyagina	Administrateur Administrateur Administrateur	Innate Pharma SA Cerenis Therapeutics SA Kiadis Pharma NV (Pays Bas)

3. Biographies des administrateurs

Gérard Soula PhD, 72 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, 47 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 plus de 40 brevets.

Olivier Martinez, 46 ans, est Directeur d'Investissements Senior au sein de la Direction de l'Innovation de Bpifrance Investissement.

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'École Normale Supérieure (Ulm), titulaire d'un Doctorat de Biologie cellulaire de l'Université de Paris XI, ainsi que d'un MBA du Collège des Ingénieurs.

Laurent Arthaud, 54 ans, est diplômé de l'École Polytechnique et de l'École Nationale de la Statistique et de l'Administration Économique (ENSAE).

Il a débuté sa carrière en 1986 à l'INSEE puis à la Direction de la Prévision du Ministère de l'Économie 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, en écotechnologies et en french tech de Bpifrance.

Dominique Takizawa, 60 ans, occupe depuis 2006 la fonction de Secrétaire Général de l'Institut Mérieux. Elle a rejoint le Groupe Mérieux en 2001 et a été notamment impliquée dans son développement stratégique, en particulier lors des opérations de fusion-acquisition, dans les relations avec les actionnaires et les investisseurs. Elle a notamment accompagné l'introduction en bourse de la société bioMérieux. Auparavant, elle a occupé les fonctions de Directeur Financier auprès de différentes sociétés : Pasteur-Mérieux Connaught (aujourd'hui Sanofi Pasteur), Rhône Mérieux/Merial, etc..., Elle est administrateur de plusieurs filiales du Groupe Mérieux : Mérieux NutriSciences Corporation (USA), ABL Inc (USA) et siège au Conseil d'Administration de Transgène. Elle est également Administrateur et Présidente du Comité d'Audit du Groupe April.

Dominique Takizawa est diplômée d'HEC – Ecole de Management et titulaire du DECF (Diplôme d'Études Comptables et Financières).

Ekaterina Smirnyagina, 50 ans, est titulaire d'un doctorat en Biologie Cellulaire et Moléculaire.

Après avoir complétée sa formation par un doctorat en Microbiologie & Immunologie à l'École 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 Venture Partners en Belgique.

B. CONFLITS D'INTERETS AU NIVEAU DES ORGANES D'ADMINISTRATION ET DE DIRECTION GENERALE

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 de dépôt du présent document de référence,

aucune autre restriction acceptée par les personnes visées au paragraphe 14.A. « Dirigeants et administrateurs » du présent document de référence concernant la cession de leur participation dans le capital de la Société, à l'exception de l'engagement collectif de conservation des titres de la Société, dit pacte « Dutreil », conclu par Gérard Soula, Olivier Soula, Rémi Soula et Laure Soula en application des dispositions de l'article 787 B du code général des impôts.

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.A « Dirigeants et administrateurs » ci-dessus.

15. REMUNERATIONS ET AVANTAGES

A. REMUNERATIONS 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 et révisé en septembre 2016 par MiddleNext. L'ensemble des tableaux figurant dans les Positions recommandations AMF n° 2014-14 et n°2009-16 sont présentés ci-dessous.

1. Tableau de synthèse des rémunérations, des options et actions gratuites attribuées à chaque dirigeant mandataire social

<i>En milliers d'euros normes IFRS</i>	Exercice 2016	Exercice 2015
Gérard Soula - Président Directeur Général		
Rémunération dues au titre de l'exercice	583 387	633 389
Valorisation des bons de parts de création d'entreprise (BSPCE) attribués au cours de l'exercice	1 060 800	2 220 440
Valorisation des actions attribuées	néant	néant
Total	1 644 187	2 853 829

<i>En milliers d'euros normes IFRS</i>	Exercice 2016	Exercice 2015
Olivier Soula - Directeur Général Délégué		
Rémunération dues au titre de l'exercice	396 089	431 282
Valorisation des options attribuées au cours de l'exercice	néant	néant
Valorisation des actions attribués	842 292	14 758
Total	1 238 381	446 040

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 2015 et 2016 et

les rémunérations perçues par ces mêmes personnes au cours de ces mêmes exercices.

<i>En milliers d'euros normes IFRS</i>	Exercice 2016		Exercice 2015	
Gérard Soula - Président Directeur Général	Montants dus (1)	Montants versés (2)	Montants dus (1)	Montants versés (2)
Rémunération fixe	349 999	349 999	300 001	300 001
Rémunération variable *	225 000	225 000	225 000	225 000
Rémunération exceptionnelle *	néant	100 000	100 000	100 000
Jeton de présence	néant	néant	néant	néant
Avantage en nature *	8 388	8 388	8 388	8 388
Total	583 387	683 387	633 389	633 389

<i>En milliers d'euros normes IFRS</i>	Exercice 2016		Exercice 2015	
Olivier Soula - Directeur Général Délégué	Montants dus (1)	Montants versés (2)	Montants dus (1)	Montants versés (2)
Rémunération fixe	261 289	261 289	208 182	208 182
Rémunération variable *	130 000	120 000	120 000	120 000
Rémunération exceptionnelle *	néant	100 000	100 000	80 000
Primes d'invention	4 800	4 800	3 100	500
Jeton de présence	néant	néant	néant	néant
Avantage en nature *	néant	néant	néant	néant
Total	396 089	486 089	431 282	408 682

(1) dus au titre de l'exercice (2) versés sur l'exercice

* La rémunération des dirigeants mandataires sociaux est déterminée par le conseil d'administration, sur recommandation du comité des rémunérations. Elle comprend une partie fixe, une partie variable et une partie exceptionnelle :

- La partie fixe est la rémunération de référence du dirigeant. Elle rémunère sa responsabilité, son niveau d'expérience, ses compétences techniques et managériales.
- La partie variable est liée aux performances atteintes. Elle est calculée en fonction du salaire fixe et peut atteindre jusqu'à 100% en

cas d'atteinte de l'ensemble des objectifs qualitatifs définis pouvant être liés à la signature de contrat de licence, au développement des collaborations, au lancement d'essais cliniques, à la signature de contrats de faisabilité, au niveau de trésorerie disponible, et, plus généralement, au développement et à la croissance de la Société.

- La partie exceptionnelle vise à rémunérer une performance particulièrement exceptionnelle ayant un impact positif majeur sur le développement de la Société.

3. 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 2016	Montants versés au cours de l'exercice 2015
M. Olivier Martinez - Administrateur		
Jetons de présence (*)	0	0
Autres rémunérations	0	0
Bpifrance Investissement représentée par Monsieur Laurent Arthaud – Administrateur		
Jetons de présence (*)	0	0
Autres rémunérations	0	0
Mme Dominique Takizawa – Administrateur		
Jetons de présence (*)	42 000	26 000
Autres rémunérations	0	0
Mme Ekaterina Smirnyagina – Administrateur		
Jetons de présence (*)	26 000	16 000
Autres rémunérations	0	0
Total	68 000	42 000

*Seules Mme Dominique Takizawa et Mme Ekaterina Smirnyagina ont perçu des jetons de présence dans la mesure où le conseil d'administration de la Société a décidé d'accorder des jetons de présence uniquement aux administrateurs indépendants.

4. BSPCE attribués durant l'exercice à chaque dirigeant mandataire social

Nom du dirigeant mandataire social	N° et date du plan	Valorisation des BSPCE selon la méthode retenue pour les comptes consolidés	Nombre de BSPCE attribués durant l'exercice	Prix d'exercice	Fin de période d'exercice
Gérard Soula	Plan 2016 dirigeants CA du 15/03/2016	1 060 800	24 000	61,73€	Mars 2026

5. Options de souscription ou d'achat d'actions levées durant l'exercice par chaque dirigeant mandataire social

Néant

6. Actions attribuées gratuitement durant l'exercice à chaque mandataire social

Nom du mandataire social	N° et date du plan	Nombre d'options attribuées durant l'exercice	Valorisation des actions gratuites selon la méthode retenue pour les comptes consolidés	Date d'acquisition définitive	Date de disponibilité	Conditions de performance
Olivier SOULA	Plan 2016 dirigeants CA du 15/03/2016	12 000	747 240	15/03/2018	15/03/2018	OUI
		8 000	498 160	2 000 : 15/03/2017 2 000 : 15/03/2018 2 000 : 15/03/2019 2 000 : 15/03/2020	2 000 : 15/03/2018 2 000 : 15/03/2019 2 000 : 15/03/2020 2 000 : 15/03/2021	NON

Conformément aux dispositions de l'article L. 225-197-1 du code de commerce, le directeur général délégué sera tenu de conserver au nominatif, jusqu'à la cessation de ses fonctions, 10% des actions attribuées.

7. Actions attribuées gratuitement devenues disponibles pour chaque mandataire social

Néant.

8. Historique des attributions de bons de souscription d'actions pour chaque mandataire social

	BSA 12-2013
Date d'assemblée	18/06/2013
Date décision du conseil d'administration	13/12/2013
Nombre de BSA autorisés	20 000
Nombre de BSA émis	20 000
Nombre total d'actions pouvant être souscrites (1)	20 000
<i>Dont le nombre pouvant être souscrits par les mandataires sociaux</i>	<i>20 000</i>
Nom des bénéficiaires mandataires sociaux	Dominique Takizawa Ekaterina Smirnyagina
Point de départ d'exercice	(1)
Date d'expiration	13/12/2023
Prix d'émission	0,588€

Prix d'exercice	5,88€
Modalités d'exercice	(1)
Nombre d'actions souscrites à la date de dépôt du présent document de référence	0
Nombre cumulé de BSA caducs ou annulés à la date de dépôt du présent document de référence	0
BSA restants à la date de dépôt du présent document de référence	20 000
Nombre total d'actions pouvant être souscrites à la date de dépôt du présent document de référence	20 000

(1) Les BSA12-2013 sont exerçables (i) en ce qui concerne Mme Dominique Takizawa, en totalité à tout moment à compter du 1er janvier 2014 pendant une période de 10 ans et (ii) en ce qui concerne Mme Ekaterina Smirnyagina, à hauteur d'un tiers à compter du 1er janvier 2014, puis d'un tiers supplémentaire à compter du 1er janvier 2015 et en totalité à compter du 1er janvier 2016.

g. Historique des attributions de BSPCE pour chaque mandataire social

	BSPCE dirigeants 2014	BSPCE dirigeants 2015	BSPCE dirigeants 2016
Date d'assemblée	24/06/2014	12/11/2015	12/11/2015
Date décision du conseil d'administration	25/09/2014	16/12/2015	15/03/2016
Nombre de BSPCE autorisés	65 000	40 000	40 000
Nombre de BSPCE émis	65 000	40 000	40 000
Nombre total d'actions pouvant être souscrites (1)	65 000	40 000	40 000
<i>Dont le nombre pouvant être souscrits par les mandataires sociaux</i>	<i>65 000</i>	<i>40 000</i>	<i>40 000</i>
Nom des bénéficiaires mandataires sociaux	Gérard Soula Olivier Soula	Gérard Soula	Gérard Soula
Point de départ d'exercice	Vesting immédiat suite à la réalisation des conditions, validées par le CA du 23/12/2014	Vesting immédiat suite à la réalisation des critères de performance associés et validés par le CA du 16/12/2015	Vesting immédiat suite à la réalisation des critères de performance associés et validés par le CA du 13/12/2016
Date d'expiration	24/09/2024	16/12/2025	15/03/2026
Prix d'émission	gratuit	gratuit	gratuit
Prix d'exercice	34,99€	74,60€	61,73

	BSPCE dirigeants 2014	BSPCE dirigeants 2015	BSPCE dirigeants 2016
Modalités d'exercice			
Nombre d'actions souscrites à la date de dépôt du présent document de référence	0	0	0
Nombre cumulé de BSPCE caducs ou annulés à la date de dépôt du présent document de référence	0	0	16 000
BSPCE restants à la date de dépôt du présent document de référence	65 000	40 000	24 000
Nombre total d'actions pouvant être souscrites à la date de dépôt du présent document de référence	65 000	40 000	24 000

10. Options de souscription ou d'achat consenties aux dix premiers salariés non mandataires sociaux attributions et options levées par ces derniers

Options de souscription ou d'achat d'actions consenties aux dix premiers salariés non mandataires sociaux attributaires et options levés par ces derniers	Nombre total d'options attribuées/d'actions souscrites ou achetées	Prix moyen pondéré	Plan SO 2015 n°1	Plan SO 2015 n°2
Options de souscription d'actions consenties durant l'exercice	24 000	58,22€	20 000	4 000
Options levées durant l'exercice	néant	néant	néant	néant

11. Historique des attributions gratuites d'actions aux mandataires dirigeants et mandataires non dirigeants

	Plan 2015 dirigeants	Plan 2016 dirigeants	
Date du Conseil d'administration	16/12/2015	15/03/2016	
Nombre total d'actions attribuées gratuitement	5 000	8 000	12 000
Bénéficiaire	Olivier Soula	Olivier Soula	Olivier Soula
Date d'acquisition définitive des actions	16/12/2016	2 000 : 15/03/2017 2 000 : 15/03/2018 2 000 : 15/03/2019 2 000 : 15/03/2020	15/03/2018
Date de fin de période de conservation	16/12/2017	2 000 : 15/03/2018 2 000 : 15/03/2019 2 000 : 15/03/2020 2 000 : 15/03/2021	15/03/2018

	Plan 2015 dirigeants		Plan 2016 dirigeants	
Nombre d'actions souscrites à fin décembre 2016	0	0	0	0
Nombre cumulé d'actions annulées ou caduques	néant	néant	néant	néant
Actions attribuées gratuitement restantes en fin d'exercice	5 000	8 000	12 000	12 000

12. Conditions de rémunération et autres avantages consentis aux dirigeants mandataires sociaux

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 changement de fonction		Indemnités relatives à une clause de non concurrence	
	Oui	Non	Oui	Non	Oui	Non	Oui	Non
Gérard Soula Président Directeur général		X		X		X		X
Date début mandat	1ère nomination lors du conseil d'administration du 24 octobre 2011, renouvelé par assemblée générale mixte du 24 juin 2014							
Date fin mandat	Assemblée générale ordinaire des actionnaires statuant sur les comptes de l'exercice clos le 31 décembre 2016							
Olivier Soula Directeur général délégué	X			X		X		X
Date début mandat	1ère nomination lors du conseil d'administration 19 décembre 2012, renouvelé par assemblée générale mixte du 24 juin 2014							
Date fin mandat	Assemblée générale ordinaire des actionnaires statuant sur les comptes de l'exercice clos le 31 décembre 2016							

B. SOMMES PROVISIONNEES PAR LA SOCIETE AUX FINS DE VERSEMENT DE PENSIONS, RETRAITES ET AUTRES AVANTAGES AU PROFIT DES MANDATAIRES SOCIAUX

Au 31 décembre 2016, la Société a provisionné au titre du versement des indemnités de retraite un montant de 72 029 euros pour Olivier Soula.

La Société n'a pas accordé de primes d'arrivée ni de départ à cette personne.

C. ACTIONS ATTRIBUEES GRATUITEMENT, BONS DE SOUSCRIPTION D' ACTIONS ET OPTIONS DE SOUSCRIPTION D' ACTIONS ATTRIBUES AUX MANDATAIRES SOCIAUX

1. Attribution de BSA du 13 décembre 2013

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 de 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.

Le tableau détaillant les caractéristiques des BSA₁₂₋₂₀₁₃ figure au paragraphe 15.A.8 du présent document de référence.

2. Attribution des bons de souscription de parts de créateur d'entreprise (BSPCE) du 25 septembre 2014

Faisant usage de la délégation consentie lors de l'assemblée générale du 24 juin 2014, le Conseil d'administration du 25 septembre 2014 a décidé l'émission de 100.000 « BSPCE 2014 Dirigeants » au bénéfice des 3 fondateurs de la Société, Gérard Soula, Olivier Soula et Rémi Soula.

L'attribution des BSPCE 2014 Dirigeants a concerné :

- Monsieur Gérard Soula, Président Directeur Général à concurrence de 20.000 BSPCE ;
- Monsieur Olivier Soula, Directeur Général Délégué à concurrence de 45.000 BSPCE.
- Monsieur Rémi Soula, Directeur du Business Development et Conseiller scientifique à concurrence de 35.000 BSPCE.

Le tableau détaillant les caractéristiques des BSPCE figure au paragraphe 15.A.9 du présent document de référence.

3. Attribution des bons de souscription de parts de créateur d'entreprise (BSPCE) du 16 décembre 2015

Faisant usage de la délégation consentie lors de l'assemblée générale du 12 novembre 2015, le conseil d'administration du 16 décembre 2015 a décidé l'émission de 40.000 « BSPCE 2015 Dirigeants » au bénéfice de Gérard Soula, président directeur général.

Le tableau détaillant les caractéristiques des BSPCE figure au paragraphe 15.A.9 du présent document de référence.

4. Attribution gratuite d'actions du 16 décembre 2015

Faisant usage de la délégation consentie lors de l'assemblée générale du 12 novembre 2015, le conseil d'administration du 16 décembre 2015 a décidé l'attribution gratuite de 5.000 actions « Plan AGA 2015 Dirigeants » au bénéfice d'Olivier Soula, directeur général délégué.

Le tableau détaillant les caractéristiques des actions figure au paragraphe 15.A.9 du présent document de référence.

5. Attribution des bons de souscription de parts de créateur d'entreprise (BSPCE) du 15 mars 2016

Faisant usage de la délégation consentie lors de l'assemblée générale du 12 novembre 2015, le conseil d'administration du 16 décembre 2015 a décidé l'émission de 40.000 « BSPCE 2016 Dirigeants » au bénéfice de Gérard Soula, président directeur général.

Le tableau détaillant les caractéristiques des BSPCE figure au paragraphe 15.A.9 du présent document de référence

6. Attribution gratuite d'actions du 15 mars 2016

Faisant usage de la délégation consentie lors de l'assemblée générale du 12 novembre 2015, le conseil d'administration du 16 décembre 2015 a décidé l'attribution gratuite de 20.000 actions « Plan AGA 2016 Dirigeants » au bénéfice d'Olivier Soula, directeur général délégué.

Le tableau détaillant les caractéristiques des actions figure au paragraphe 15.A.6 du présent document de référence.

D. ETAT RECAPITULATIF DES OPERATIONS DES DIRIGEANTS ET DES PERSONNES MENTIONNEES A L'ARTICLE L. 621-18-2 DU CODE MONETAIRE ET FINANCIER SUR LES TITRES DE LA SOCIETE REALISEES AU COURS DE L'EXERCICE ECOULE

Personnes concernées	Nature de l'opération	Date de l'opération	Montant de l'opération en euros
Olivier Soula	Cession	03/04/2016	870 000,00
Rémi Soula	Cession	22/09/2016	256 292,00

E. ELEMENTS SOUMIS AU VOTE DES ACTIONNAIRES EN APPLICATION DES DISPOSITIONS DE L'ARTICLE L. 225-37-2 DU CODE DE COMMERCE

En application des dispositions de l'article L. 225-37-2 du code de commerce, le conseil d'administration soumet à l'approbation de l'assemblée générale des actionnaires appelée à statuer sur les comptes de l'exercice 2016 les principes et critères applicables à la détermination, à la répartition et à l'attribution des éléments fixes, variables et exceptionnels composant la rémunération totale et les avantages de toute nature attribuables au président directeur général et au directeur général délégué à raison de leur mandat pour l'exercice 2017 et constituant la politique de rémunération les concernant.

Ces principes et critères ont été arrêtés par le conseil d'administration sur recommandation du comité des rémunérations sont présentés ci-après :

Pour Monsieur Gérard Soula, président directeur général :

Éléments de rémunération	Principes	Critères de détermination
Rémunération fixe	Le président directeur général perçoit une rémunération fixe	Le montant brut annuel de cette rémunération fixe a été fixé à 350.000 euros
Rémunération variable	Le président directeur général perçoit une rémunération variable pouvant atteindre jusqu'à 75% de la rémunération fixe.	Cette rémunération variable est basée sur des objectifs qualitatifs définis pouvant être liés à la signature de contrat de licence, au développement des collaborations, au lancement d'essais cliniques, à la signature de contrats de faisabilités, au niveau de trésorerie disponible, et, plus généralement, au développement et à la croissance de la Société et dont la réalisation sera constatée par le conseil d'administration
Rémunération exceptionnelle	Le président directeur général pourrait se voir attribuer une rémunération exceptionnelle	Cette rémunération exceptionnelle viserait à rémunérer une performance particulière ayant un impact majeur sur le développement de la Société
Avantages en nature	Le président directeur général bénéficie d'une voiture de fonction	Le montant annuel de l'avantage en nature est de 8 388 euros
Régime de retraite complémentaire	Néant	Néant

Par ailleurs, le président directeur général peut se voir attribuer des BSCPE, des options de souscription d'actions et/ou des actions gratuites sous condition de présence et de performance.

Pour Monsieur Olivia Soula, directeur général général délégué :

Éléments de rémunération	Principes	Critères de détermination
Rémunération fixe	Le directeur général délégué perçoit une rémunération fixe au titre de son contrat de travail	Le montant brut annuel de cette rémunération fixe a été fixé à 267.000 euros

Rémunération variable	Le directeur général délégué perçoit une rémunération variable pouvant atteindre jusqu'à 60% de la rémunération fixe.	Cette rémunération variable est basée sur des objectifs qualitatifs définis pouvant être liés à la signature de contrat de licence, au développement des collaborations, au lancement d'essais cliniques, à la signature de contrats de faisabilités, au niveau de trésorerie disponible, et, plus généralement, au développement et à la croissance de la Société et dont la réalisation sera constatée par le conseil d'administration
Rémunération exceptionnelle	Le directeur général délégué pourrait se voir attribuer une rémunération exceptionnelle	Cette rémunération exceptionnelle viserait à rémunérer une performance particulière ayant un impact majeur sur le développement de la Société
Avantages en nature	Néant	Néant
Régime de retraite complémentaire	Néant	Néant

Par ailleurs, le directeur général délégué peut se voir attribuer des BSCPE, des options de souscription d'actions et/ou des actions gratuites sous condition de présence et de performance.

En application de l'article L. 225-100 du code de commerce, les montants résultant de la mise en œuvre de ces principes et critères seront soumis à l'approbation des actionnaires lors de l'assemblée générale statuant sur les comptes de l'exercice 2017.

16. FONCTIONNEMENT DES ORGANES D'ADMINISTRATION ET DE DIRECTION

A. DIRECTION DE LA SOCIETE

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 2016, le conseil d'administration de la Société s'est réuni 6 fois. Le taux de présence moyen des membres du conseil d'administration s'est élevé à 92%.

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 directeur général.

Il est assisté dans ses fonctions par un directeur général délégué, Monsieur Olivier Soula, depuis le 19 décembre 2012.

B. INFORMATIONS SUR LES CONTRATS LIANT LES DIRIGEANTS ET LA SOCIETE

Il n'existe aucun contrat de service liant les membres de son conseil d'administration et ses dirigeants à la Société.

C. CONSEIL D'ADMINISTRATION ET COMITES SPECIALISES – GOUVERNEMENT D'ENTREPRISE

1. Conseil d'administration

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 septembre 2016 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, ni mandataire social dirigeant de la Société, ni salariées ou mandataire social dirigeant de l'une des sociétés de son groupe et ne l'ont pas été au cours des cinq dernières années ;
- n'ont pas été au cours des deux dernières années et ne sont pas en relation d'affaires significatives avec la Société ou son groupe (client, fournisseur, concurrent, prestataire, créancier, banquier...etc.) ;
- ne sont pas actionnaires de référence de la Société ou ne détiennent pas un pourcentage de droit de vote significatif ;
- n'ont pas de relation de proximité ou de lien familial proche avec un mandataire social ou un actionnaire de référence ; et

- n'ont pas été commissaires aux comptes de la Société au cours des six 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 à Paris.

2. Comités spécialisés

Le Société dispose de deux comités spécialisés : un comité d'audit et un comité des rémunérations.

2.1 Comité d'audit

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 de dépôt 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.

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.

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.

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.

2.2 Comité des rémunérations

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 de dépôt du présent document de référence, les membres du comité des rémunérations sont :

- Madame Ekaterina Smirnyagina, membre indépendant, et
- Monsieur Laurent Arthaud.

Monsieur Laurent Arthaud assure la présidence de ce comité.

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.

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.

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 comporte 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.

D. DECLARATION 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 septembre 2016 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.

E. RAPPORT DU PRESIDENT SUR LE CONTROLE 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 2016 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.

F. INFORMATIONS REQUISES PAR L'ARTICLE L. 225-100-3 DU CODE DE COMMERCE

1. Structure du capital de la Société

Voir le chapitre 18 du présent document de référence.

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.

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.

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.

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.

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

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.

8. Pouvoirs du conseil d'administration, en particulier l'émission ou le rachat d'actions

L'assemblée générale de la Société du 11 juin 2016 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).

9. Accords conclus par la Société qui sont modifiés ou prennent fin en cas de changement de contrôle de la Société

Néant.

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

A. RESSOURCES HUMAINES

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 » du présent document de référence :

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.

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.

Mme Géraldine Favre Soula : Directeur du Développement des Ressources Humaines

Géraldine Favre Soula est diplômée d'un Master 2 de Management des Ressources Humaines (Université de Droit et de Sciences Politiques de Dijon) après un Master 1 de Gestion des Ressources Humaines au sein de l'Institut de Gestion Sociale. Elle a commencé sa carrière chez Bouygues en tant que Responsable de la Formation Professionnelle, puis a poursuivi chez Pasteur Mérieux (Sanofi Pasteur) et chez Alptis Gestion en occupant des postes de Généraliste de la fonction RH. Elle a ensuite été Responsable du Développement des Ressources humaines à Flamel Technologies pendant neuf ans, au cours desquels l'effectif est passé de 50 à 300 personnes et où elle a développé un département et une équipe RH sur deux sites (Lyon et Bordeaux). Elle travaille chez Adocia depuis sa création.

Dr. Martin Gaudier : Directeur Scientifique

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. José Correia : Directeur du Département 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. 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. Grégory Meiffren : Directeur du Département Biologie et chef projet

Grégory Meiffren est un ancien Elève de l'Ecole Normale Supérieure de Lyon et Docteur en Biologie Cellulaire. Il a effectué sa thèse sur les voies de transduction dans les cellules immunitaires dans divers contextes pathologiques dans le Centre d'Etudes et de Recherches en Virologie et Immunologie de Lyon et a également collaboré avec le Dana-Farber Cancer Institute et le Brigham and Women's Hospital à Boston. Il est co-auteur de 6 publications scientifiques.

2. Nombre et répartition des effectifs

A la clôture des périodes considérées, l'effectif de la Société, a évolué comme suit :

<i>Effectifs</i>	31/12/2016	31/12/2015
R&D	100	89
SG&A	25	20
Effectif total	125	109

Dr. Richard Charvet : Directeur 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 Sarah Gould : Directeur du Département Préclinique

Sarah Gould est Docteur en Biologie et en toxicologie. Elle a travaillé pour l'industrie pharmaceutique pendant plus de 20 ans, chez Astrazeneca, Sanofi Pasteur. Elle a également été consultante en toxicologie et pharmacologie pour Merck, Pfizer, GSK pour lesquels elle gérait des dossiers réglementaires en lien avec les autorités compétentes (FDA, EMA et PMDA). Elle est co-auteur de 20 publications scientifiques.

Dr You Ping Chan : Directeur scientifique (activités CMC)

You-Ping Chan est Docteur en Chimie, diplômé de l'Université de Strasbourg. Il a effectué un Post-Doctorat au MIT et un MBA à l'EMLyon. Il a travaillé pendant une vingtaine d'années à Flamel Technologies où il a occupé plusieurs postes de direction dans le domaine de la recherche et du développement de polymères biodégradables et de la formulation de protéines. Il est co-auteur de dix publications scientifiques et de quarante brevets.

Au 31 décembre 2016-, la Société comptait 125 salariés (à temps plein ou à temps partiel) dont 2 employés, 55 techniciens et 68 cadres. Parmi ces salariés, 46 sont titulaires d'un doctorat en science, médecine ou pharmacie, soit plus du tiers du personnel de la Société.

3. Représentation du personnel

En novembre 2016, la délégation unique du personnel a été renouvelée. Cette nouvelle délégation unique réunit, conformément à la Loi Rebsamen du 18 août 2015, les attributions des délégués du personnel, du comité d'entreprise et du CHSCT au sein d'une même délégation élue (voir paragraphe 17.G.5 ci-après).

B. INSTRUMENTS FINANCIERS DONNANT ACCES AU CAPITAL DE LA SOCIETE CONSENTIS AUX DIX PREMIERS SALARIES NON MANDATAIRES SOCIAUX ATTRIBUTAIRES

1. Actions gratuites

Le tableau ci-dessous récapitule le nombre d'actions gratuites attribuées :

	Dates des Conseils d'administration ayant décidé l'attribution				
	23/01/2008	06/06/2008	15/12/2009	05/03/2010	07/12/2010
Nombre d'actions gratuites attribuées	42 000	5 600	5 600	5 600	5 600
Actions annulées	2 100	0	0	0	0
Actions acquises et disponibles	39 900	5 600	5 600	4 200	4 200
Actions cédées	12 100		410	400	0
Actions acquises et restant disponibles	27 800	5 600	5 190	3 800	4 200
Actions acquises en cours de conservation	0	0	0	1 400	1 400
Actions attribuées mais non encore acquises	0	0	0	0	0
Fin de période d'acquisition	<i>terminée</i>	<i>terminée</i>	<i>terminée</i>	<i>terminée</i>	<i>terminée</i>
Fin de période de conservation	<i>terminée</i>	<i>terminée</i>	<i>terminée</i>	1 400 actions : mars 2017	1 400 actions : déc 2017

	Dates des Conseils d'administration ayant décidé l'attribution				TOTAL
	10/12/2015	16/12/2015	16/12/2015	13/12/2016	
Nombre d'actions gratuites attribuées	39 150	5 000	12 600	40 000	161 150
Actions annulées	1 495	0	1 800	0	5 395
Actions acquises et disponibles	0	0	0	0	59 500
Actions cédées	0	0	0	0	12 910
Actions acquises et restant disponibles	0	0	0	0	46 590
Actions acquises en cours de conservation	0	5 000	2 700	0	10 500
Actions attribuées mais non encore acquises	37 655	0	8 100	40 000	85 755
Fin de période d'acquisition	37 655 actions : déc 2017	<i>terminée</i>	2 700 actions : déc 2017 2 700 actions : déc 2018 2 700 actions : déc 2019	10 000 actions : déc 2017 10 000 actions : déc 2018 10 000 actions : déc 2019 10 000 actions : déc 2020	
Fin de période de conservation	Pas de période de conservation compte tenu de la période d'acquisition de 2 ans	5 000 actions : déc 2017	2 700 actions : déc 2018 2 700 actions : déc 2019 2 700 actions : déc 2020	10 000 actions : déc 2018 10 000 actions : déc 2019 10 000 actions : déc 2020 10 000 actions : déc 2021	

2. Bons de souscription de parts de créateur d'entreprise :

Le tableau ci-dessous récapitule le nombre de BSPCE attribués :

Date d'attribution	13/12/2013	13/12/2013	25/09/2014	25/09/2014	25/09/2014	16/12/2015	15/03/2016	TOTAL
	Plan 2013 n°1	Plan 2013 n°2	Plan 2014 n°1	Plan 2014 n°2	Plan 2014 Dirigeants	Plan 2015 Dirigeants	Plan 2016 Dirigeants	
Nombre de BSPCE attribués (2)	28 000	22 400	14 000	5 600	100 000	40 000	40 000	250 000
Nombre de BSPCE annulés	-	-	2 800	5 600	-	-	16 000	24 400
Nombre de Bons soucrits restants	28 000	22 400	11 200	-	100 000	40 000	24 000	225 600
Nombre de BSPCE exercés	4 900	700	-	-	-	-	-	5 600
Nombre de BSPCE restant à exercer	23 100	21 700	11 200	-	100 000	40 000	24 000	220 000

A la date de dépôt du présent document de référence, la Société a reçu l'ensemble des bulletins de souscription des salariés concernés pour l'ensemble des plans de BSPCE.

3. Options de souscription d'actions :

situation au 31/12/2016	Assemblée du 24/06/2014 CA du 31/03/2015 Plan SO 2015 (Plan N°1)	Assemblée du 24/06/2014 CA du 16/12/2015 Plan SO 2015 (Plan N°2)
	Nombre d'options émises	10 000
Nombre d'options attribuées	10 000	4 000
Nombre d'options souscrites	10 000	4 000
Nombre d'options exercées	-	-
Nombre d'options restant à exercer	10 000	4 000

C. PARTICIPATIONS ET VALEURS MOBILIERES DONNANT ACCES AU CAPITAL DES MANDATAIRES SOCIAUX

Au 31 décembre 2016, 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	Nombre d'actions détenues par les entités liées ⁽¹⁾	% du capital de la Société	Valeurs mobilières
Monsieur Gérard Soula	898 463	-	13,10%	84 000
Monsieur Olivier Soula	297 490	-	4,34%	65 000
BPI Investissement représenté par Monsieur Laurent Arthaud ⁽²⁾	-	738 639	10,77%	-
Madame Dominique Takizawa	-	-	-	10 000
Madame Ekatarina Smirnyagina	-	-	-	10 000
Total		1 934 592		169 000

(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) Bpifrance Investissements est la société de gestion du fonds Innobio ainsi que du fonds Bioam 1b compartiment II, actionnaires de la Société à hauteur de 10,8 % (respectivement 9,1 % et 1,6 %).

(3) En ce exclus les actions, le cas échéant, détenues au porteur.

D. PARTICIPATION DES SALARIES DANS LE CAPITAL DE LA SOCIETE

A la date de dépôt du présent document de référence, les salariés de la Société (incluant Olivier Soula et Rémi Soula) détiennent 641 850 actions, soit 9,4 % du capital et 13,1% des droits de vote de la Société.

E. ACCORD D'INTERESSEMENT

Néant

F. EPARGNE SALARIALE

Adocia a mis en place différents dispositifs d'épargne salariale. Véritables outils d'optimisation de la politique sociale de l'entreprise, ces dispositifs permettent de répondre à différents objectifs, notamment renforcer le lien entre la performance des salariés et les résultats de l'entreprise, fidéliser et motiver les salariés.

- La Participation mise en œuvre par un Accord signé le 11 décembre 2013 entre la Direction et les salariés représentés par la Délégation Unique du Personnel. Ce système obligatoire pour les entreprises de plus de 50 salariés permet la distribution d'une partie des bénéfices réalisés par la société. Cet accord a fait l'objet d'un Avenant n° 1 en date du 28 juillet 2014 signé dans les mêmes conditions. Cet avenant a pour objet de permettre le versement de participation sur un Plan d'Epargne Entreprise (P.E.E.) et/ou un Plan d'Epargne Retraite Collectif (P.E.R.C.O.). Cet accord concerne tous les salariés bénéficiant d'une ancienneté de trois mois minimum dans l'entreprise à la date de clôture de l'exercice visé. 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. Au 31 décembre 2016, compte tenu du résultat déficitaire sur l'exercice 2016, il n'y a pas eu de participation.
- Un Plan d'Epargne Entreprise (P.E.E.) et un Plan d'Epargne Retraite Collectif (P.E.R.C.O.) conclus le 28 juillet 2014 entre la Direction et les salariés représentés par la Délégation Unique du Personnel. Ces deux plans ont pour objectif de permettre aux salariés de l'entreprise, ayant au moins trois mois d'ancienneté (appréciée à la date du premier versement pour les versements volontaires facultatifs), de participer, avec l'aide de celle-ci, à la constitution d'un portefeuille collectif de valeurs mobilières et de bénéficier des avantages fiscaux dont sont assorties ces formes d'épargne collective. Le P.E.R.C.O. offrant également un dispositif de financement complémentaire pour la retraite.
- Le Compte Epargne Temps (C.E.T.) mis en place par un Accord signé le 30 juin 2014 entre la Direction et les salariés représentés par la Délégation Unique du Personnel. Ce dispositif n'est pas obligatoire légalement, il s'agit d'un choix délibéré de la Société Adocia afin de permettre au personnel de l'entreprise, ayant au moins trois mois d'ancienneté, qui le souhaite, d'accumuler des droits en vue soit de se constituer une épargne temps à long terme, soit de se ménager une certaine souplesse dans la prise de congés, soit d'envisager une épargne par le transfert de droits du CET vers un P.E.E. ou un P.E.R.C.O.

G. INFORMATIONS SOCIALES REQUISES PAR L'ARTICLE R. 225-105-1 DU CODE DE COMMERCE

1. Emploi :

La politique de développement 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 et les promotions, afin d'élargir le champ d'activité des collaborateurs et leur permettre de développer de nouvelles compétences.

2. Effectifs

A fin décembre 2016, la Société compte 125 salariés (à temps plein et à temps partiel) dont 123 personnes travaillant en France dans la société mère et 2 travaillant aux Etats-Unis dans la filiale Adocia Inc. La société compte au total 2 employés, 55 techniciens et 68 cadres. Parmi eux, 113 bénéficient d'un contrat à durée indéterminée et 12 sont en contrat à durée déterminée (8 en contrat d'apprentissage et 4 en CDD de surcroît d'activité). Notons que les 2 salariés de la filiale US sont pris en compte dans l'indicateur « effectifs » au 31/12/2016, mais pas dans les autres indicateurs sociaux (non géré par la Direction RH France). Ces 2 salariés sont exclus de façon permanente des indicateurs RH.

L'ensemble du personnel de la société mère est basé à Lyon, au siège social situé 115 avenue Lacassagne. Les salariés de la filiale Adocia Inc., sont basés en Californie.

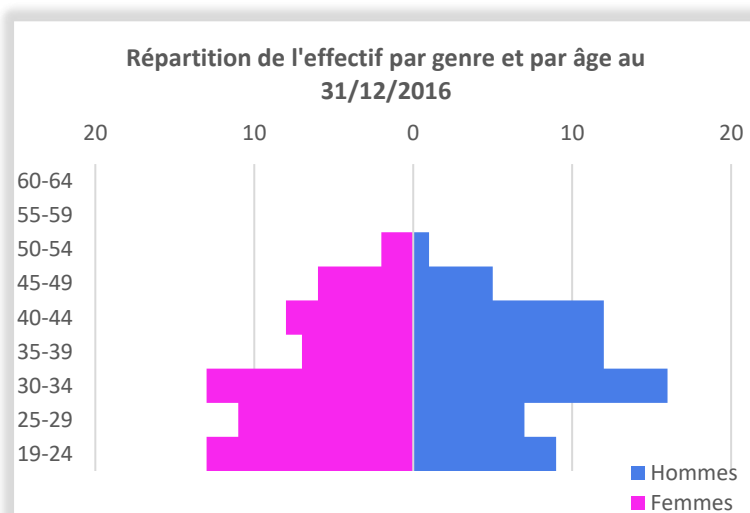
Les principaux managers de la Société bénéficient d'une grande expérience dans le management de l'innovation technologique et le partenariat avec des grands groupes biopharmaceutiques, aussi bien que dans la délivrance (*drug delivery*) de protéines thérapeutiques que dans le développement de dispositifs médicaux.

La Société emploie, à fin décembre 2016, 46 chercheurs titulaires d'un doctorat en science, médecine ou pharmacie, soit plus d'un tiers du personnel total.

Au 31 décembre 2016, plus de 80 % des effectifs sont affectés directement aux opérations de recherche et développement, le reste du personnel exerçant des fonctions support comme la finance, les services généraux, la qualité, la sécurité et les ressources humaines.

Au 31 décembre 2016, l'âge moyen du personnel de la société mère était de 34 ans. Le taux de féminisation était de 49 %.

Le graphique ci-dessous reprend la répartition des salariés par tranche d'âge et par genre :



3. Mouvements du personnel au cours de l'année 2016

Nombre d'embauches et de départs sur les trois dernières années :

	2014	2015	2016
Nombre total d'embauche	27	54	37
Nombre total de sorties	20	23	21

- Les départs de 21 personnes au cours de l'année 2016 résultent de :
- - fins de CDD (48%) dont 70% sont des contrats d'alternance,
- - fins de période d'essai à l'initiative de l'employeur (19%),
- - ruptures conventionnelles homologuées (19%),
- - démissions (14%).

Aucune procédure de licenciement n'a été engagée au cours de cette année.

En raison d'une politique d'embauche de la Société très sélective et d'un niveau d'exigence attendu très élevé, le taux de réussite d'intégration s'élève à 76 % (4 fins de période d'essai à l'initiative de l'employeur et 3 fins de CDD hors contrat saisonnier ou de remplacement).

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 une masse salariale de 7,6 millions d'euros (normes françaises) pour 2016 et 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% à 10% (hors management) et se sont accompagnées de primes liées aux performances collectives et individuelles.

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.

4. Organisation du travail :

Les contrats de travail des salariés de la Société mère sont soumis à la Convention collective des industries pharmaceutiques.

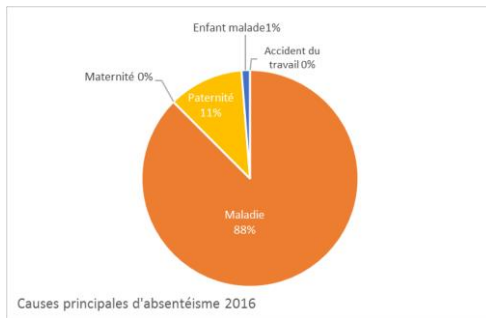
Ceux de la filiale Adocia Inc., sont régis par le droit américain.

La Société a conclu avec les Délégués du Personnel le 22 juillet 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. Cet accord a été validé par la Commission paritaire nationale de l'industrie pharmaceutique le 29 septembre 2010.

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-employés (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 2016, 13 salariés ont travaillé à temps partiel dont 4 dans le cadre d'un congé parental d'éducation. Il s'agit uniquement de temps partiel choisi, par du personnel exerçant une responsabilité familiale.

Les principaux motifs d'absence sur l'année 2016 ont été la maladie et la paternité. Le nombre de jours ouvrés d'absences pour maladie, accident du travail et enfant malade pour 2016 est de 284 jours soit un taux d'absentéisme de 0,99 %. Ce taux est en nette baisse comparé à l'an dernier, qui enregistrait un nombre de jours d'absences de 1 024 jours, impacté par un salarié en longue maladie. Les absences planifiées comme le congé maternité ou le congé paternité ne rentrent pas dans le calcul.



5. Relations sociales :

Compte tenu du franchissement des seuils légaux en 2012, la Société avait décidé de mettre en place une délégation unique de représentation du personnel au cours de l'année 2013. En novembre 2016, la délégation unique du personnel a été renouvelée.

Cette nouvelle délégation unique réunit, conformément à la Loi Rebsamen du 18 août 2015, les attributions des délégués du personnel, du comité d'entreprise et du CHSCT au sein d'une même délégation élue. La Délégation Unique du Personnel comprend fin 2016 :

- 3 membres titulaires et 3 suppléants pour le collège Non Cadre
- 3 membres titulaires et 2 suppléants 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.

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.

6. Santé et sécurité :

La Société dispose d'un service Santé et Sécurité et Environnement composé de deux personnes. Douze 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 définie. Les dispositifs de sécurité liés aux incendies et les installations électriques sont vérifiés annuellement par des organismes certifiés.

En 2016, conformément à l'application de la Loi Rebsamen du 18 août 2015, le renouvellement de la délégation unique du personnel a entraîné une réduction du mandat des membres du CHSCT en place, mandat qui a pris fin le 17 octobre 2016.

Les missions du CHSCT sont désormais attribuées à la nouvelle délégation unique du personnel élue en novembre 2016.

Des réunions trimestrielles sont organisées, au cours desquelles participe le Service Santé et Sécurité.

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).

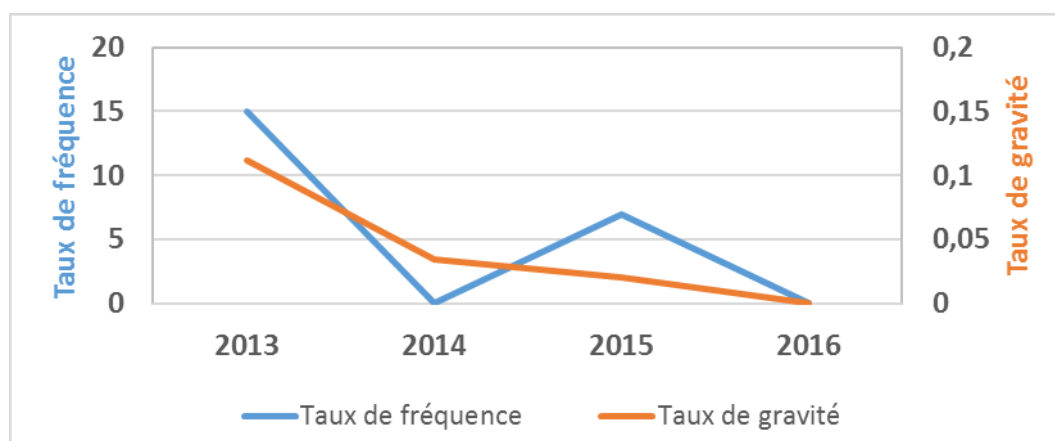
La Société a répertorié 27 accidents, dont 37% consécutifs à des piqûres et des coupures aux mains. Ramené à l'effectif moyen 2016, le taux d'accident de travail est de 0.22 par salarié contre 0.24 l'année précédente. Aucun de ces accidents n'a donné lieu à arrêt de travail en 2016, alors qu'en 2015, la Société avait compté 1 arrêt de travail suite à un accident.

Par conséquent, le taux de fréquence pour l'année 2016 est de 0 et le taux de gravité 2016 de 0.

Ces taux sont calculés 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

	2014	2015	2016
Taux de fréquence	0	6,94	0
Taux de gravité	0,03	0,02	0



Aucune maladie professionnelle ou à caractère professionnel n'a été déclarée en 2016 et sur les trois 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 au moins les 18 mois, avec examen sanguin ; le personnel administratif est examiné au moins 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.

7. 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 est surtout axée sur des formations scientifiques et techniques pour développer les compétences des personnels de laboratoires (chercheurs et techniciens de laboratoires) mais elle peut aussi concerner l'ensemble du personnel sur des thématiques telles que le management, la communication en anglais, l'utilisation de logiciels informatiques, les formations comptables et ressources humaines, les formations aux nouveaux outils et matériels, la veille réglementaire... Par ailleurs chaque année, l'ensemble des salariés bénéficie d'une formation générale pour rassembler l'ensemble du personnel sur un thème de réflexion dont la ligne conductrice est la même depuis plusieurs années « meilleure connaissance de soi, meilleure connaissance des autres ».

Cette année, la Direction d'Adocia a souhaité allouer une partie de son budget à la formation Management. A ce titre, 43 cadres ont participé à une formation sur cette thématique.

Le nombre total d'heures de formation s'élève à 3 575 heures pour l'année 2016.

En moyenne, chaque salarié, présent au 31 décembre 2016, a bénéficié de 5 actions de formation sur l'année 2016.

Nombre de salariés formés en 2016	Hommes	Femmes	Total
Cadres	36	28	64
Non cadres	24	30	54
Total	60	58	118

	Nombre de salariés formés en 2016
Recherche et Développement	96
Administratifs et supports	22
Total	118

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. Sur 2016, Adocia a participé à 17 congrès et séminaires scientifiques (24 participants).

8. Egalité de traitement :

Pour favoriser le recrutement de travailleurs handicapés, la Société a effectué des démarches en vue de leur embauche 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 2016, la Société ne comptait dans ses effectifs aucun personnel ayant une reconnaissance RQTH.

La Société a recours à un Etablissement et Service d'Aide par le travail (ESAT) dans le cadre de prestations de fournitures de papeterie.

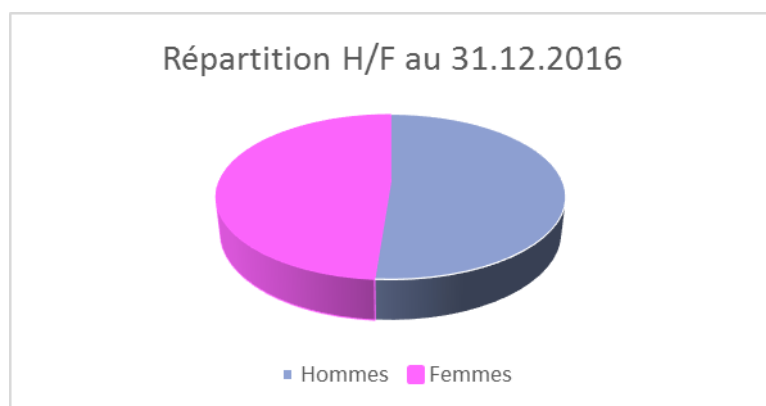
9. Plan d'action égalité homme/femme

Après consultation de la Délégation Unique du Personnel en décembre 2013, un plan d'action est entré 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 en ayant toujours le souci de l'équilibre homme/femme en termes d'effectifs.
- **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.

Au 31 décembre 2016, la répartition hommes - femmes en termes d'effectifs est équilibrée avec 49% de femmes et 51% d'hommes.



18. PRINCIPAUX ACTIONNAIRES

A. EVOLUTION DE LA REPARTITION DU CAPITAL DE LA SOCIETE SUR LES 3 DERNIERES ANNEES, SUR UNE BASE NON DILUEE

	Situation au 31 décembre 2016			Situation au 31 décembre 2015			Situation au 31 décembre 2014		
	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	1 513 933	22,1%	31,4%	1 525 933	22,3%	31,8%	1 540 933	24,8%	32,0%
Gérard Soula	898 463	13,1%	18,8%	898 463	13,1%	18,8%	898 463	14,5%	18,6%
Olivier Soula	297 490	4,34%	6,16%	307 490	4,49%	6,32%	317 490	5,11%	6,60%
Rémi Soula	300 490	4,38%	6,14%	302 490	4,42%	6,32%	307 490	4,95%	6,40%
Laure Soula	17 490	0,3%	0,4%	17 490	0,3%	0,4%	17 490	0,3%	0,4%
Investisseurs financiers	1 168 209	17,0%	24,4%	1 166 639	17,0%	24,4%	1 831 650	29,5%	38,1%
Innobio (<i>Bpifrance Investissement</i>)	625 923	9,1%	13,1%	625 923	9,1%	13,1%	700 020	11,3%	14,6%
Fonds BioAM (<i>Bpifrance Investissement</i>)	112 716	1,6%	2,4%	112 716	1,6%	2,4%	286 256	4,6%	6,0%
<i>Sous total Bpifrance investissement</i>	<i>738 639</i>	<i>10,8%</i>	<i>15,4%</i>	<i>738 639</i>	<i>10,8%</i>	<i>15,4%</i>	<i>986 276</i>	<i>15,9%</i>	<i>20,5%</i>
Fonds IdInvest		0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00
Fonds Amundi	1 570	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00
Fonds Viveris	67 439	1,0%	1,4%	67 439	1,0%	1,4%	364 754	5,9%	7,6%
Oréo Finance	40 561	0,6%	0,8%	40 561	0,6%	0,8%	81 561	1,3%	1,7%
Famille Deléage		0,0%	0,0%	0	0,0%	0,0%	17 090	0,3%	0,4%
SHAM (1)	320 000	4,7%	6,7%	320 000	4,7%	6,7%	381 969	6,1%	7,9%
Salariés clés	43 870	0,64%	0,82%	40 270	0,65%	0,76%	50 090	0,8%	0,9%
Comité Scientifique (BSA)	700	0,0%	0,0%	700	0,0%	0,0%	0	0,0%	0,0%
Administrateurs (BSA)	0	0,0%	0,0%	0	0,0%	0,0%	0	0,0%	0,0%
Autocontrôle	760	0,01%	0,0%	4 185	0,06%	0,0%	2 323	0,0%	0,0%
Autres actionnaires *	4 132 291	60,2%	43,4%	4 108 636	60,0%	43,1%	2 791 080	44,9%	29,1%
Total	6 859 763	100,0%	100,0%	6 846 363	100,0%	100,0%	6 216 076	100,0%	100,0%

*En ce compris les actions le cas échéant détenues au porteur par les investisseurs financiers historiques de la Société, ainsi que les celles détenues par les investisseurs ayant participé au placement privé réalisé en mars 2015 (KKR ayant notamment fait une déclaration de franchissement de seuil).

(1) SHAM : Société Hospitalière d'Assurance Mutuelles

A la date de dépôt du présent document de référence, la Société n'a pas connaissance d'évolution significative de son actionariat depuis le 31 décembre 2016.

B. REPARTITION DU CAPITAL ET DES DROITS DE VOTE AU 31 DECEMBRE 2016 SUR UNE BASE PLEINEMENT DILUEE

	Situation au 31 décembre 2016 sur une base non diluée			Situation au 31 décembre 2016 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	1 513 933	22,1%	31,4%	1 708 983	23,6%	32,2%
Gérard Soula	898 463	13,1%	18,8%	982 463	13,6%	18,9%
Olivier Soula	297 490	4,34%	6,16%	362 490	5,01%	6,58%
Rémi Soula	300 490	4,38%	6,14%	346 540	4,79%	6,37%
Laure Soula	17 490	0,3%	0,4%	17 490	0,2%	0,4%
Investisseurs financiers	1 168 209	17,0%	24,4%	1 168 209	16,2%	23,5%
Innobio (<i>Bpifrance Investissement</i>)	625 923	9,1%	13,1%	625 923	8,7%	12,6%
Fonds BioAM (<i>Bpifrance Investissement</i>)	112 716	1,6%	2,4%	112 716	1,6%	2,3%
<i>Sous total BPIfrance investissement</i>	<i>738 639</i>	<i>10,8%</i>	<i>15,4%</i>	<i>738 639</i>	<i>10,2%</i>	<i>14,8%</i>
Fonds Viveris	67 439	1,0%	1,4%	67 439	0,9%	1,4%
Oréo Finance	40 561	0,6%	0,8%	40 561	0,6%	0,8%
Famille Deleage	0	0,0%	0,0%	0	0,0%	0,0%
SHAM (*)	320 000	4,7%	6,7%	320 000	4,4%	6,4%
Salariés clés	43 870	0,64%	0,82%	198 575	2,75%	2,35%
Comité Scientifique (BSA)	700	0,0%	0,0%	2 100	0,0%	0,0%
Administrateurs (BSA)	0	0,0%	0,0%	20 000	0,3%	0,2%
Autocontrôle	760	0,01%	0,0%	760	0,01%	0,0%
Autres actionnaires ⁽²⁾	4 132 291	60,2%	43,4%	4 132 291	57,1%	41,8%
Total	6 859 763	100,0%	100,0%	7 230 918	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) **105 755** 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 se trouvant en période d'acquisition tel que plus amplement décrit au paragraphe 21.1.7 du présent document de référence et (ii) **1.400** bons de souscription d'actions donnant droit à la souscription de 1.400 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) et (iii) **20 000** bons de souscription d'actions donnant droit à la souscription de 20 000 actions attribués aux administrateurs indépendants (iv) **220 000** bons de souscription de parts de créateur d'entreprise donnant droit à la souscription de 196.700 actions et (v) **24.000** options de souscription d'actions donnant droit à la souscription de 24.000 actions.

(2) En ce compris les actions le cas échéant détenues au porteur par les investisseurs financiers historiques de la Société.

C. ACTIONNAIRES SIGNIFICATIFS NON REPRESENTES AU CONSEIL D'ADMINISTRATION

Les Fonds Innobio et Bioam actionnaires significatifs de la Société à hauteur de 10,8% du capital et 15,4% des droits de vote au 31 décembre 2016 sont représentés au conseil d'administration par Bpifrance Investissements.

La société Hospitalière d'Assurance Mutuelles (SHAM) actionnaire de la Société à hauteur de 4,7% et 6,7% des droits de vote n'est pas représentées au conseil d'administration.

D. 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.

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.

E. CONTROLE DE LA SOCIETE

A la date de dépôt 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.

Aucun pacte liant les actionnaires n'est en vigueur à la date du présent document de référence, à l'exception de l'engagement collectif de conservation des titres de la Société, dit pacte « Dutreil », conclu par Gérard Soula, Olivier Soula, Rémi Soula et Laure Soula en application des dispositions de l'article 787 B du code général des impôts.

La Société a pour actionnaire de référence le groupe familial Soula, qui comprend actuellement Gérard Soula (président directeur général), Olivier Soula (directeur général délégué), Rémi Soula, Laure Soula et Sylvie Soula. Gérard Soula et Olivier Soula siègent au conseil d'administration de la Société, respectivement en qualité de président et d'administrateur, aux côtés de quatre autres administrateurs (Olivier Martinez, Laurent Arthaud représentant Bpifrance Investissement, Dominique Takizawa et Ekaterina Smirnyagina). Le groupe familial Soula procède à des déclarations consolidées (voir le paragraphe 18.A du présent document de référence) a déposé et obtenu une demande de dérogation à l'obligation de déposer une offre publique à la suite du dépassement du seuil des 30% par le groupe familial Soula.

F. ACCORDS POUVANT ENTRAINER UN CHANGEMENT DE CONTROLE

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.

G. ETAT DES NANTISSEMENTS D' ACTIONS DE LA SOCIETE

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.

Aucune convention n'a été conclue au cours de l'exercice écoulé entre (i) le directeur général, le directeur général délégué, l'un des administrateurs ou l'un des actionnaires de la Société disposant d'une fraction des droits de vote supérieure à 10%, et (ii) la filiale de la Société.

A. CONVENTION INTRA-GROUPE

Un contrat annuel de prestations de services (« Services Agreement ») a été conclu entre Adocia et Adocia Inc, à partir de mars 2015. Ledit contrat prévoit la refacturation des coûts encourus par la Société dans le cadre de son activité, auquel s'ajoute une commission de 10%, permettant de couvrir les frais de fonctionnement de la filiale américaine.

L'impact lié à la création de cette nouvelle Société sur les comptes au 31 décembre 2016 est limité. Les dépenses qui s'élèvent à 1,3 million d'euros correspondent aux dépenses de personnel des 2 salariés et à leurs frais de déplacement et de représentation.

B. OPERATIONS AVEC LES APPARENTES

Néant

C. RAPPORT DES COMMISSAIRES AUX COMPTES SUR LES CONVENTIONS REGLEMENTEES ETABLIS AU TITRE DE L'EXERCICE CLOS LE 31 DECEMBRE 2016

ODICEO

ERNST & YOUNG et Autres

Adocia

Assemblée générale d'approbation des comptes de l'exercice
clos le 31 décembre 2016

**Rapport spécial des commissaires aux comptes
sur les conventions réglementées**

ODICEO
115, boulevard de Stalingrad
C.S. 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 2016

Rapport spécial des commissaires aux comptes sur les conventions réglementées

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, les modalités essentielles ainsi que les motifs justifiant de l'intérêt pour la société des conventions dont nous avons été avisés ou que nous aurions découvertes 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 conventions déjà approuvés par l'assemblée générale.

Nous avons mis en œuvre les diligences que nous avons estimé nécessaires au regard de la doctrine professionnelle de la Compagnie nationale des commissaires aux comptes relative à cette mission.

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 10 avril 2017

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

A. COMPTES CONSOLIDES ETABLIS EN NORMES IFRS POUR LES EXERCICES CLOS LES 31 DECEMBRE 2015 ET 2016

1. Bilan consolidé IFRS

<i>En milliers d'euros normes IFRS</i>	Notes	31/12/2016	31/12/2015
Stocks	3.5	66	23
Clients et comptes rattachés	3.6	2 462	5 150
Autres actifs courants	3.7	9 442	8 747
Trésorerie et équivalents de trésorerie	3.8	58 037	72 062
Total actif courant		70 008	85 983
Écarts d'acquisition			
Terrains	3.2	1 751	0
Bâtiments et constructions	3.2	3 793	0
Matériel de laboratoire	3.2	1 521	812
Autres immobilisations corporelles	3.2	1 388	1 118
Actifs financiers	3.3	338	182
Actif non courant		8 790	2 112
Total actif		78 798	88 095
Dettes financières court terme	3.14	679	89
Autres passifs financiers courants	3.14	112	46
Dettes fournisseurs et comptes rattachés	3.13	4 572	5 461
Autres passifs courants	3.13	22 655	14 811
Total passif courant		28 017	20 407
Dettes financières long terme	3.10	6 281	702
Provisions à long terme	3.11	1 738	1 095
Autres passifs non courants	3.12		18 839
Total passif non courant		8 019	20 636
Capital social		686	685
Prime d'émission		78 942	78 670
Écarts de conversion du groupe		7	2
Réserves – part du groupe		(28 981)	(44 858)
Résultat – part du groupe		(7 892)	12 553
Capitaux propres	3.9	42 762	47 052
Total passif		78 798	88 095

2. Compte de résultat consolidé IFRS

<i>En milliers d'euros normes IFRS</i>	Notes	31/12/2016	31/12/2015
Chiffre d'affaires	3.16	22 488	36 936
Subvention, crédit d'impôt recherche, et autres	3.17	7 966	7 818
Produits opérationnels		30 454	44 753
Charges d'exploitation hors dotations et reprises	3.15	(37 692)	(34 182)
Dotations et reprises d'amortissements et provisions	3.20	(763)	(468)
Résultat opérationnel courant		(8 001)	10 103
Autres produits et charges opérationnels			
Résultat opérationnel		(8 001)	10 103
Produits financiers		646	2 548
Charges financières		(466)	(430)
Résultat financier	3.21	181	2 118
Résultat avant impôt		(7 821)	12 220
Charge d'impôt	3.22	(72)	333
Résultat net		(7 892)	12 553
Intérêts non contrôlants			
Résultat net part du groupe		(7 892)	12 553
Résultat de base par action (€)	3.23	(1,2)	1,9
Résultat dilué par action (€)		(1,2)	1,8
Résultat net part du groupe		(7 892)	12 553
<i>Ecart actuariels sur IFC</i>		(432)	(629)
<i>Impôts différés</i>		0	0
<i>Eléments qui ne seront pas reclassés en résultat net :</i>		(432)	(629)
Résultat global de l'exercice		(8 324)	11 924

3. Variation des capitaux propres, IFRS

<i>(montants en milliers d'euros)</i>	Nombre d'actions	Montants	Primes liées au capital	Réserves	Résultat	Autres éléments du résultat global (OCI)	Total capitaux propres
Solde au 31/12/2014	6 216 076	622	49 097	(26 571)	(20 715)	71	2 505
Résultat de l'exercice 2015					12 553		12 553
Gains et (pertes) actuariels sur avantages au personnel						(629)	(629)
Ecart de conversion							0
Résultat global de la période	0	0	0	0	12 553	(629)	11 924
Affectation du résultat 2014				(20 715)	20 715		0
Augmentation de capital	621 887	62	31 903				31 965
Frais d'augmentation de capital			(2 152)				(2 152)
Exercice des instruments de capitaux propres (BSA/BSPCE)	8 400	1	33				34
Paiement fondé sur des actions				2 903			2 903
Contrat de liquidité			(211)	84			(127)
- neutralisation des actions propres							
Autres							0
Total des relations avec les actionnaires	630 287	63	29 573	(17 728)	20 715	0	32 623
Solde au 31/12/2015	6 846 363	685	78 670	(44 299)	12 553	(558)	47 052
Résultat de l'exercice 2016					(7 892)		(7 892)
Gains et (pertes) actuariels sur avantages au personnel						(432)	(432)
Ecart de conversion							0
Résultat global de la période	0	0	0	0	(7 892)	(432)	(8 324)
Affectation du résultat 2015				12 553	(12 553)		0
Augmentation de capital							0
Frais d'augmentation de capital							0
Exercice des instruments de capitaux propres (BSA/BSPCE)	13 400	1	3				4
Paiement fondé sur des actions				3 822			3 822
Contrat de liquidité			269	(66)			203
- neutralisation des actions propres							
Autres				6			6
Total des relations avec les actionnaires	13 400	1	271	16 315	(12 553)	0	4 035
Solde au 31/12/2016	6 859 763	686	78 942	(27 984)	(7 893)	(990)	42 762

4. Tableau de flux de trésorerie consolidé, IFRS

<i>En milliers d'euros normes IFRS</i>	31/12/2016	31/12/2015
Résultat net	(7 892)	12 553
Dotations nettes aux amortissements & provisions (hors actif circulant)	740	507
Plus ou moins value de cession d'actifs immobilisés	24	-
Charges et produits calculés	3 982	3 027
Abandon Bpifrance lié au constat d'échec	-	(1 050)
Charge d'impôt (y compris impôts différés)	-	-
Impôts versés	-	(544)
Capacité d'autofinancement avant coût de l'endettement financier net et impôt	(3 147)	14 493
Coût de l'endettement financier net	(26)	-
Variation des produits constatés d'avance	(10 749)	(10 749)
Variation du BFR	785	(9 959)
Flux net de trésorerie généré par l'activité	(13 138)	(6 216)
Acquisitions d'immobilisations corporelles & incorporelles	(8 079)	(1 284)
Cessions d'immobilisations corporelles & incorporelles	843	0
Acquisitions d'actifs financiers non courants	(2)	(20)
Cession d'actifs financiers non courants	49	0
Autres flux liés aux opérations d'investissement	0	500
Flux net de trésorerie lié aux opérations d'investissement	(7 189)	(804)
Augmentation de capital	4	29 782
Nouveaux emprunts et avances remboursables	6 389	-
Remboursements d'emprunts et d'avances remboursables	(106)	(500)
Intérêts financiers nets versés	0	0
Autres flux liés aux opérations de financement	14	0
Flux net de trésorerie lié aux opérations de financement	6 301	29 282
Variation de la trésorerie nette	(14 026)	22 262
Trésorerie d'ouverture	72 062	49 800
Trésorerie de clôture	58 037	72 062

Analyse détaillée du besoin de fond de roulement (BFR) :

<i>(en milliers d'euros)</i>	Variation 2016/2015
Stocks	(43)
Clients et comptes rattachés	2 688
Autres créances et avances	(1 181)
Charges constatées d'avance / autres créances	487
Fournisseurs et comptes rattachés	(933)
Autres dettes	(232)
Variation du BFR	785

Composantes de la trésorerie nette consolidée analysée par nature et rapprochement avec le bilan :

<i>En milliers d'euros normes IFRS</i>	31/12/2016	31/12/2015
Valeurs mobilières de placement (échéance < 3 mois)	10 094	10 108
Disponibilités	47 942	61 954
Trésorerie nette	58 037	72 062

NOTES AUX ETATS FINANCIERS CONSOLIDES ETABLIS SELON LES NORMES IFRS

ARRETES AU 31 DECEMBRE 2016

Sauf indication contraire les montants mentionnés sans cette annexe sont en milliers d'euros.

1. Présentation de l'activité et des événements majeurs

1.1 Information relative à la Société et à son activité

Adocia est une société biotechnologique spécialisée dans le développement de formulations innovantes de protéines thérapeutiques déjà approuvées. Elle bénéficie d'une expertise particulièrement forte dans le domaine des insulines. La plateforme technologique propriétaire BioChaperone® vise à améliorer l'efficacité des protéines thérapeutiques ainsi que leur facilité d'utilisation pour les patients.

Adocia est une société anonyme de droit français créée le 22 décembre 2005.

Depuis le 20 février 2012, la Société est cotée sur NYSE Euronext (compartiment B).

La Société détient une filiale à 100% (Adocia Inc) créée en mars 2015 dont l'objectif est de représenter Adocia aux Etats-Unis.

Les états financiers aux normes IFRS pour la période du 1er janvier au 31 décembre 2016 sont présentés de manière consolidée pour Adocia et sa filiale (Adocia Inc), l'ensemble étant dénommé «la Société». Les comptes ont été arrêtés par le conseil d'administration du 07 mars 2017 et autorisés à la publication.

1.2 Evénements majeurs de l'exercice clos le 31 décembre 2016

Au cours de l'année 2016, la Société a poursuivi l'avancée du projet BioChaperone Lispro dans le cadre du partenariat avec Eli Lilly.

En 2016, Adocia et Eli Lilly ont annoncé les résultats positifs de 4 études cliniques :

- Administration répétée chez les sujets avec un diabète de type 1 : cette étude a montré que BioChaperone Lispro U100 améliore le contrôle de la glycémie postprandiale comparé à Humalog® U100 (insuline lispro, Eli Lilly) au début et à la fin d'une période de traitement ambulatoire de 14 jours, durant laquelle chaque traitement était administré trois fois par jour chez des personnes avec un diabète de type 1.
- Administration répétée chez les sujets avec un diabète de type 2 : une étude similaire a confirmé ces résultats pour BioChaperone Lispro U100 vs. Humalog U100 après une période de traitement ambulatoire de 14 jours chez des sujets avec un diabète de type 2.
- Profil pharmacocinétique et pharmacodynamique de BioChaperone Lispro chez les sujets sains Japonais : cette étude a permis de confirmer le profil de BioChaperone Lispro chez des sujets Japonais, ce qui pourrait permettre d'inclure des Japonais atteints de diabète dans le programme global de Phase 3.
- Administration en pompe chez des sujets avec un diabète de type 1 : Cette étude a confirmé le profil ultra-rapide de BioChaperone Lispro U100 comparé à Humalog U100 chez des personnes avec un diabète de type 1 utilisant une pompe à insuline.

Ainsi, depuis la signature de l'accord de licence et de collaboration en décembre 2014, les deux sociétés ont complété avec succès 5 études cliniques portant sur BioChaperone Lispro U100 et une étude pilote de bioéquivalence BioChaperone Lispro U100/BioChaperone Lispro U200.

L'année 2016 a été marquée par la décision stratégique de renforcer l'engagement de la Société dans le diabète. Ce marché se caractérise par une croissance continue et une très large

population de patients pour lesquels le besoin médical reste persistant, en termes d'efficacité et de simplification des régimes de traitement. Adocia souhaite répondre aux besoins de ces patients en développant des thérapies innovantes, simples, seules ou en combinaison, avec pour objectif de se rapprocher de la physiologie d'une personne saine tout en maîtrisant les coûts de traitement.

En lien avec cette stratégie, Adocia a ainsi poursuivi en 2016 le développement des programmes en phase clinique :

- BioChaperone Lispro, dans le cadre du partenariat avec Eli Lilly, comme indiqué précédemment.
- BioChaperone Combo, la combinaison unique de l'insuline lente glargine et de l'insuline rapide lispro, avec le lancement d'une étude clinique de Phase 1/2 évaluant le contrôle de la glycémie postprandiale (tolérance au repas) obtenu chez des sujets avec un diabète de type 2. Les résultats de cette étude sont attendus au deuxième trimestre 2017.
- BioChaperone insuline humaine (HinsBet) : les résultats de l'étude clinique de phase 1/2 de tolérance au repas publiés en avril 2016 ont montré que le profil d'HinsBet U100 se traduisait par un contrôle glycémique postprandial supérieur à celui de l'insuline humaine (Humulin U100, Eli Lilly) et similaire à celui de l'insuline lispro (Humalog U100, Eli Lilly) pendant la première heure après administration.

La Société a lancé en 2016 deux nouveaux programmes en développement préclinique dans le domaine du diabète :

- BioChaperone Glucagon Humain : Ce projet a pour but de développer une formulation aqueuse de glucagon humain qui pourrait être utilisé pour le traitement des hypoglycémies en situation d'urgence ou dans le cadre d'un pancréas artificiel (pompe automatique permettant l'injection d'insuline et de glucagon sans intervention du patient). Sur la base de résultats de formulation et précliniques

prometteurs, Adocia prépare le lancement d'une première étude clinique chez l'homme en 2017.

- BioChaperone Glargine GLP-1, combinaisons 2-en-1 d'insuline glargine et d'agonistes du récepteur au GLP-1, BioChaperone Glargine Dulaglutide et BioChaperone Glargine Liraglutide. Ces projets ont pour but de développer des options simples, 2-en-1, d'intensification du traitement après une insuline basale, qui soient à la fois efficaces et financièrement abordables. Sur la base de résultats de formulation et précliniques prometteurs, Adocia prévoit de lancer une première étude clinique chez l'homme en 2017.

Conformément à ce recentrage stratégique dans le domaine du diabète, Adocia a mis fin aux programmes mAbs (utilisant des technologies Adocia pour améliorer la formulation d'anticorps monoclonaux de sociétés partenaires) et DriveIn® (délivrance de traitements anticancéreux à l'aide de nanoparticules), tous deux encore au stade préclinique.

Enfin, l'année 2016 a été marquée par la fin du développement de BioChaperone PDGF-BB. En effet, en août 2016, Adocia a annoncé que BioChaperone PDGF-BB n'avait pas satisfait au critère d'évaluation principal de l'étude clinique de Phase 3 conduite en Inde évaluant ce produit pour le traitement de l'ulcère du pied diabétique. Bien que ces résultats soient en contradiction avec les résultats positifs obtenus durant l'essai de Phase 2, et après avoir initié une revue exhaustive des données pour expliquer cette divergence, Adocia a décidé d'arrêter tout travail de développement sur BioChaperone PDGF-BB.

Par ailleurs, à la suite de la promesse de vente signée en 2015, la Société est devenue propriétaire du bâtiment dans lequel elle est établie depuis sa création. Cette acquisition a été financée par emprunts bancaires.

1.3 Evènements postérieurs à la clôture

Le 26 janvier 2017, Adocia a annoncé que la société Eli Lilly avait décidé de mettre un terme au contrat

de collaboration et de licence signé en décembre 2014 pour le développement de BioChaperone Lispro. Le contrat prend fin à l'issue d'une période de 4 mois pendant laquelle les données et les matériels fabriqués seront transférés à Adocia. La société regagne ainsi ses droits et va poursuivre le développement de ce produit. Cette décision impactera les comptes financiers de l'exercice 2017 : le solde non amorti du paiement initial de 40,8 millions d'euros sera reconnu en totalité sur l'année 2017 avec un montant de 18,8 millions d'euros reconnu en chiffre d'affaires sur l'année 2017.

2. Méthodes et principes comptables retenus pour l'établissement des comptes

2.1 Principes d'établissement des comptes

2.1.1 Déclaration de conformité

En application du règlement européen 1606/2002 du 19 juillet 2002 sur les normes internationales, les états financiers consolidés de la Société au titre de la période close le 31 décembre 2016 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 est disponible sur le site de la Commission européenne à l'adresse suivante :

http://ec.europa.eu/internal_market/accounting/ias_fr.htm

Il 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).

2.1.2 Principes de préparation des états financiers

Suite à la création de la filiale Adocia Inc, en mars 2015, la Société présente des états financiers consolidés. Les méthodes de consolidation et de conversion des comptes retenues sont précisées ci-dessous (Méthodes de consolidation).

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.

2.1.3 Continuité d'exploitation

L'hypothèse de la continuité d'exploitation a été retenue compte tenu de la capacité financière de la Société (trésorerie disponible) au regard de ses besoins de financement des 12 prochains mois.

2.1.4 Principes et méthodes comptables

Les principes et méthodes comptables appliqués par la Société dans les états financiers consolidés annuels sont identiques à ceux utilisés dans les états financiers de l'exercice clos le 31 décembre 2015.

Par ailleurs, les nouveaux textes applicables obligatoirement aux exercices ouverts à compter du 1er janvier 2016 sont les suivants :

Normes, amendement de normes et interprétations applicables depuis le 1er janvier 2016 :

La Société a appliqué les nouvelles normes, amendements de normes et interprétations applicables à compter du 1er janvier 2016. Ces nouveaux textes n'ont pas eu d'incidence significative sur les comptes de la Société.

Normes et interprétations publiées mais non encore entrées en vigueur pour les comptes annuels 2016 :

- IFRS 9 : Instruments financiers
- IFRS 15 : Produits des activités ordinaires tirés de contrats avec des clients
- IFRS 16 : Contrats de location

La Société est actuellement en cours d'appréciation des impacts consécutifs à la première application de ces nouveaux textes. Elle n'anticipe pas d'impact significatif sur ses états financiers.

2.1.5 Méthodes de consolidation

Les états financiers consolidés regroupent, par intégration globale, les comptes de toutes les

filiales dont Adocia détient directement ou indirectement le contrôle. Le contrôle est apprécié, conformément à IFRS10, sur la base de trois critères : le pouvoir, l'exposition aux rendements variables et le lien entre pouvoir et ces rendements.

En mars 2015, la Société a créé une filiale dénommée Adocia Inc. détenue à 100% et consolidée à fin décembre 2016 par intégration globale.

L'entrée de la filiale Adocia Inc. dans le périmètre de consolidation est effective à la date de création. Ses produits et charges sont enregistrés dans le compte de résultat consolidé à compter de la date de création.

Toutes les transactions entre la filiale Adocia Inc. et la Société ainsi que les résultats internes à l'ensemble consolidé sont éliminés.

2.1.6 Conversion des comptes de la filiale étrangère

Les états financiers de la Société sont établis en euro qui est la monnaie de présentation.

La méthode utilisée par la Société est celle du taux de clôture. Elle consiste ainsi à convertir les postes du bilan au taux de clôture et les éléments du résultat au taux moyen de l'exercice ; les écarts de conversion constatés, tant sur les éléments du bilan d'ouverture que sur le résultat, sont portés dans les capitaux propres au poste « Ecart de conversion ».

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 2015. Ces hypothèses relèvent notamment d'IFRS 2 (« paiement fondé sur des actions ») et IFRS 15 (« Produits des activités ordinaires tirés des contrats conclus avec des clients »), et sont explicitées dans les paragraphes suivants. §2.15 et §2.21.

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

2.5.1 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.

2.5.2 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.

2.5.3 Autres immobilisations incorporelles :

Les actifs incorporels acquis séparément par la Société sont comptabilisés au coût historique, 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

Bâtiments, construction	20 ans
Agencements et installations	1 à 6 ans
Matériel de laboratoire	3 à 5 ans
Mobilier, matériel de bureau	5 ans

Les terrains ne sont pas amortis.

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 2016, 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. Ils peuvent être dépréciés si la date de péremption est dépassée, ou/et si le projet auquel ils se rapportent a été abandonné par la Société et a fait l'objet d'un constat d'échec. 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 financiers 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.

2.11.1 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.

2.11.2 Actifs financiers évalués 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.

2.11.3 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.

2.11.4 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.

2.11.5 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 connue 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 19R, 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 ;
- un taux d'inflation ;
- des hypothèses d'augmentation de salaire, de taux de rotation du personnel et de mortalité.

Les principales hypothèses actuarielles retenues au 31 décembre 2016 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.

2.18.1 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.

2.18.2 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.

Le chiffre d'affaires de la Société peut également se rapporter à des études de faisabilité 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

2.22.1 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.

2.22.2 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.

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 3.15

2.24.1 Dépenses de recherche et développement :

Coûts internes et externes des travaux de recherche et développement de nouveaux produits.

2.24.2 Frais généraux :

Ensemble des coûts des fonctions supports et de la direction générale.

2.24.3 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.

2.24.4 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.

2.24.5 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.

2.24.6 Impôts :

Impôt sur les bénéfices : Cette rubrique intègre l'impôt constaté au titre de l'année sur un éventuel résultat fiscal bénéficiaire (normes françaises).

Les impôts différés sont constatés pour toutes les différences temporaires provenant de la différence entre la base fiscale et la base comptable des actifs et passifs figurant dans les états financiers. Les différences temporaires principales sont liées aux pertes fiscales reportables. Le taux d'impôt légal à la date de clôture est retenu pour déterminer les impôts différés.

Les actifs d'impôt différé ne sont comptabilisés que dans la mesure où il est probable que les bénéfices futurs seront suffisants pour absorber les pertes reportables. Compte tenu de son stade de développement qui ne permet pas d'établir des projections de résultat jugées suffisamment fiables, la Société n'a pas reconnu au bilan d'actif d'impôt différé au titre des déficits reportables.

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. Compléments d'information relatifs à certaines rubriques du bilan et du compte de résultat

3.1 Immobilisations incorporelles

<i>Immobilisations incorporelles</i> <i>(en milliers d'euros)</i>	Valeurs brutes	Amortissements et dépréciations	Valeurs nettes
Valeur au 31 décembre 2015	75	75	0
Acquisitions/(Dotations) (Cessions)/reprises			
Valeur au 31 décembre 2016	75	75	0

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 (cf note 3.15).

3.2 Immobilisations corporelles

<i>Valeurs brutes</i> (en milliers d'euros)	Terrain	Construction	Matériel de laboratoire	Agencements et installations	Mobilier, matériel de bureau	Total
Total valeur au 31 décembre 2015	0	127	2 329	1 284	819	4 559
Acquisitions	1 751	3 800	1 923	334	248	8 055
Cessions			(912)		(0)	(912)
Total valeur au 31 décembre 2016	1 751	3 927	3 341	1 618	1 066	11 702

<i>Amortissements et dépréciations</i> <i>(en milliers d'euros)</i>	Terrain	Construction	Matériel de laboratoire	Agencements et installations	Mobilier, matériel de bureau	Total
Total valeur au 31 décembre 2015	0	0	1 518	564	546	2 629
Dotations		134	347	93	93	666
Reprises / Sorties			(45)		(0)	(46)
Total valeur au 31 décembre 2016	0	134	1 820	657	638	3 250

<i>Valeurs nettes</i> (en milliers d'euros)	Terrain	Construction	Matériel de laboratoire	Agencements et installations	Mobilier, matériel de bureau	Total
Total valeur au 31 décembre 2015	0	127	811	720	273	1 930
Total valeur au 31 décembre 2016	1 751	3 793	1 521	960	428	8 452

En février 2016, la Société a fait l'acquisition du bâtiment qu'elle occupe depuis sa création et où sont installés son centre de recherche et son siège social. Le montant total du prix d'acquisition a été réparti entre le foncier (partie corporelle) et la construction (partie bâtiment).

Le montant du foncier, évalué par un expert indépendant, s'élève à 1,7 million d'euros et constitue l'essentiel des immobilisations incorporelles. La partie relative à la construction d'un montant de 3,8 millions d'euros a été comptabilisée en immobilisations corporelles et est amortie sur 20 ans

La Société possède plusieurs biens financés par crédit-bail. Elle est détentrice de quatre contrats. Le premier porte sur un bien dont la valeur d'acquisition est de 72 milliers d'euros financé sur 3 ans et les trois autres sur des équipements dont la valeur totale d'acquisition est de 0,9 million d'euros financés sur 4 ans. Ces contrats se terminent entre 2017 pour le plus ancien et 2020 pour le plus récent.

3.3 Actifs financiers non-courants

Les actifs financiers non courants de la Société s'analysent comme suit :

ACTIFS FINANCIERS NON COURANTS <i>(en milliers d'euros)</i>	VALEURS BRUTES	AMORTISSEMENTS ET DEPRECIATIONS	VALEURS NETTES
Valeur au 31 décembre 2015	183		183
Acquisitions/(Dotations)	204		204
(Cessions)/reprises	(49)		(49)
Valeur au 31 décembre 2016	337		337

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 3.09).

Suite à l'acquisition du bâtiment, les dépôts de garantie versés à l'ancien propriétaire (Métropole de Lyon) ont été récupérés par la Société.

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 41 millions d'euros au 31/12/2015 et à près de 63 millions d'euros au 31 décembre 2016.

3.5 Stocks

STOCKS <i>(en milliers d'euros)</i>	31/12/2016	31/12/2015
Matières premières	66	23
Produits intermédiaires		
Produits finis		
Valeur nette totale	66	23

La valeur nette des stocks est de 23 milliers d'euros au 31/12/2015 et 66 milliers d'euros au 31/12/2016.

Les stocks ont fait l'objet d'une dépréciation, principalement sur les produits qui portent sur un projet pour lequel la Société a fait un constat d'échec.

3.6 Créances clients

Créances clients <i>(en milliers d'euros)</i>	31/12/2016	31/12/2015
Valeur brute	2 462	5 150
Dépréciation		
Valeur nette totale	2 462	5 150

Les créances client sont non échues et concernent les contrats de collaboration.

3.7 Autres actifs courants

Autres actifs courants (en milliers d'euros)	31/12/2016	31/12/2015
Crédit d'impôt recherche	7 884	6 768
Créances de TVA	699	637
Fournisseurs débiteurs	338	330
Charges constatées d'avance	189	676
Carry-back	333	333
Divers		4
Total Autres Actifs Courants	9 442	8 747

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 comptabilise ainsi en créance en fin de période le montant du crédit d'impôt calculé sur les dépenses éligibles de l'année. En 2015 et 2016 avec un résultat fiscal déficitaire, la Société ne peut pas imputer son CIR et son CICE sur la dette d'impôts et comptabilise donc ces montants en actif courant respectivement pour 6,8 millions d'euros et 7,9 millions d'euros.

Les charges constatées d'avance se rapportent à des dépenses courantes.

Le poste divers comprend, outre les créances sociales et autres créditeurs divers, les subventions à recevoir.

3.8 Classement et juste valeur des actifs financiers

ACTIFS FINANCIERS <i>(en milliers d'euros)</i>	2015		Valeur au bilan selon IAS 39			2015
	Valeur au bilan	Actifs évalués en juste valeur par résultat	Actifs détenus jusqu'à l'échéance	Prêts et créances	Actifs disponibles à la vente	Juste Valeur
Actifs financiers non courants						
Créances clients	5 150			5 150		5 150
Autres actifs financiers courants	8 747			8 747		8 747
Trésorerie disponible	61 954	61 954				61 954
Equivalents de trésorerie (OPCVM)	10 108	10 108				10 108
Total actifs	85 960	72 062		13 898		85 960

0

ACTIFS FINANCIERS <i>(en milliers d'euros)</i>	2016		Valeur au bilan selon IAS 39			2016
	Valeur au bilan	Actifs évalués en juste valeur par résultat	Actifs détenus jusqu'à l'échéance	Prêts et créances	Actifs disponibles à la vente	Juste Valeur
Actifs financiers non courants						
Créances clients	2 462			2 462		2 462
Autres actifs financiers courants	9 442			9 442		9 442
Trésorerie disponible	47 942	47 942				47 942
Equivalents de trésorerie (OPCVM)	10 094	10 094				10 094
Total actifs	69 941	58 037		11 905		69 941

Les seuls actifs financiers à la juste valeur sont la trésorerie et les équivalents de trésorerie, composés de FCP, 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 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.

3.9.1 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 en février 2012, 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 - Emission d'actions gratuites	1 050	1 050			1 050
06/04/2010 - Augmentation de capital	5 424		5 424		5 424
06/06/2010 - Emission 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 - Emission d'actions gratuites	1 050	1 050			1 050
17/06/2011 - Emission d'actions gratuites	140	140			140
24/10/2011 - Réduction de valeur nominal et augmentation nbre d'actions	4 011 579	21 420	2 730 159	1 260 000	0
15/12/2011 - Emission 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 - Emission 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 - Emission d'actions gratuites	2 800	2 800			280
19/12/2012 - Emission d'actions gratuites	2 800	2 800			280
26/03/2013 - Emission d'actions gratuites	8 400	8 400			840
18/06/2013 - Emission d'actions gratuites	2 800	2 800			280
13/12/2013 - Emission d'actions gratuites	2 800	2 800			280
02/04/2014 - Emission d'actions gratuites	1 400	1 400			140
07/12/2014 - Emission d'actions gratuites	1 400	1 400			140
15/12/2014 - Emission d'actions gratuites	1 400	1 400			140
12/02/2015 - Exercice de BSA	700	700			70
03/03/2015 - Exercice de BSPCE	700	700			70
27/03/2015 - Exercice de BSPCE	1 400	1 400			140
31/03/2015 - Augmentation capital via placement privé	621 887	621 887			62 189
31/03/2015 - Emission d'actions gratuites	1 400	1 400			140
28/07/2015 - Exercice de BSPCE	2 800	2 800			280
16/12/2015 - Emission d'actions gratuites	1 400	1 400			140
21/06/2016 - Exercice de BSPCE	700	700			70
13/12/2016 - Emission d'actions gratuites	12 700	12 700			1 270
Au 31 décembre 2016	6 859 763	6 859 763			685 976

3.9.2 Bon de souscription d'actions

Des options sur actions ont été attribuées (i) à certains salariés et dirigeants sous formes de bons de souscription de parts de créateurs d'entreprise (« BSPCE ») (ii) à deux administrateurs indépendants du conseil d'administration sous forme de bons de souscription d'actions (« BSA ») et (iii) à des consultants scientifiques sous forme de bons de souscription d'actions (« BSA »).

Les principales caractéristiques liées aux bons de souscription 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 31/12/2016	BSPCE 2014 Plan N°1	BSPCE 2014 Plan N°2	BSPCE 2014 "Dirigeants"
Bénéficiaires	salariés	salariés	Salariés et Dirigeants
Nombres de Bons émis	14 000	5 600	100 000
Nombre de Bons attribués	14 000	5 600	100 000
Nombres de Bons souscrits	14 000	5 600	100 000
Date de l'assemblée Générale		24/06/2014	
Date du conseil d'administration		25/09/2014	
Prix d'émission		gratuit	
Prix d'exercice		34,99 €	
Date limite d'exercice des bons		25/09/2024	
Point de départ d'exercice des options	1/4 : 1er janv 2015 1/4 : 1er janv 2016 1/4 : 1er janv 2016 1/4 : 1er janv 2018	1/4 : 1er janv 2016 1/4 : 1er janv 2017 1/4 : 1er janv 2018 1/4 : 1er janv 2019	Vesting immédiat au 1er janv 2015, suite à la réalisation de conditions prévues au Plan
Parité		1 Bon pour une action	
Rendement en dividende		néant	
Volatilité		97%	
Taux de rendement sans risque		0,9% (iBoxx Sovereign AA 7-10)	

situation au 31/12/2016	SO 2015 Plan N°1	SO 2015 Plan N°2	BSPCE 2015 Dirigeants	Plan BSPCE 2016 Dirigeants
Bénéficiaires	salariés	salariés	Dirigeant	Dirigeant
Nombres de Bons émis	10 000	4 000	40 000	40 000
Nombre de Bons attribués	10 000	4 000	40 000	24 000
Nombres de Bons souscrits	10 000	4 000	40 000	24 000
Date de l'assemblée Générale	24/06/2014	12/11/2015	12/11/2015	12/11/2015
Date du conseil d'administration	31/03/2015	16/12/2015	16/12/2015	15/03/2016
Prix d'émission	gratuit	gratuit	gratuit	gratuit
Prix d'exercice	55,64 €	71,12 €	74,60 €	61,73 €
Date limite d'exercice des bons	31/03/2025	16/12/2025	16/12/2025	15/03/2026
Point de départ d'exercice des options	1/4 : 1er janv 2016 1/4 : 1er janv 2017 1/4 : 1er janv 2018 1/4 : 1er janv 2019	1/4 : 1er janv 2017 1/4 : 1er janv 2018 1/4 : 1er janv 2019 1/4 : 1er janv 2020	Vesting immédiat au 16 décembre 2015, suite à la réalisation de conditions prévues au Plan	Vesting immédiat, si réalisation des conditions de performance prévues au Plan
Parité	1 option pour une action	1 option pour une action	1 Bon pour une action	1 Bon pour une action
Rendement en dividende	néant	néant	néant	néant
Volatilité	74%	74%	74%	73%
Taux de rendement sans risque	1% (iBoxx Sovereign AA 7-10)	1% (iBoxx Sovereign AA 7-10)	1% (iBoxx Sovereign AA 7-10)	1% (iBoxx Sovereign AA 7-10)

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 4,6 millions d'euros au 31 décembre 2016.

3.9.3 Actions gratuites

Des actions gratuites ont été attribuées à certains salariés et dirigeants de la Société depuis 2008.

Les mouvements sur les actions gratuites s'analysent comme suit :

Date des CA ayant décidé l'attribution	23/01/2008	06/06/2008	15/12/2009	05/03/2010	07/12/2010	10/12/2015	16/12/2015	15/03/2016	13/12/2016	Total
Nombre d'actions gratuites attribuées	42 000	5 600	5 600	5 600	5 600	39 150	22 600	20 000	40 000	186 150
Actions annulées	2 100	0	0		0	1 495	1 800	0	0	5 395
Actions acquises et disponibles	39 900	5 600	5 600	4 200	4 200	0	0	0	0	59 500
Actions cédées	12 100		410	400	0	0	0	0	0	12 910
Actions acquises et restant disponibles	27 800	5 600	5 190	3 800	4 200	0	0	0	0	46 590
Actions acquises en cours de conservation	0	0	0	1 400	1 400	0	12 700		0	15 500
Actions attribuées mais non encore acquises	0	0	0	0	0	37 655	8 100	20 000	40 000	105 755

Au cours de l'année 2016, 12 700 actions gratuites ont été émises, conformément au plan d'attribution du 16 décembre 2015.

Faisant usage de la délégation consentie lors de l'assemblée générale du 12 novembre 2015, le conseil d'administration du 15 mars 2016 a décidé l'attribution gratuite de 20.000 actions « Plan AGA 2016 Dirigeants » au bénéfice d'Olivier Soula, directeur général délégué. La nouvelle attribution intervenue sur le premier semestre 2016 présente les principales caractéristiques suivantes :

Plans d'AGA	Plan d'AGA 2016 Dirigeants	
	Dates des conseils d'administration ayant décidé l'attribution	15/03/2016
Nombre d'actions gratuites attribuées	8 000	12 000
Fin de période d'acquisition	2000 : mars 2017 2000 : mars 2018 2000 : mars 2019 2000 : mars 2020	mars 2018
Fin de période de conservation	2000 : mars 2018 2000 : mars 2019 2000 : mars 2020 2000 : mars 2021	mars 2018
Condition de présence	oui	oui
Conditions de performance	non	oui (*)

* conditions d'acquisition des droits : l'ensemble des 20.000 actions attribuées sont soumises à des conditions de présence. Les 12.000 actions sont, en sus, soumises à des conditions de performance non liées à des conditions de marché (telles que l'obtention d'un accord de licence, l'atteinte d'un plan de développement clinique).

Au 31 décembre 2016, il reste 105.755 AGA attribuées mais non encore acquises.

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			
	2	3	4	5	2	3	4	5	2	3	4	5
Nombre d'années de vesting												
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 attribuées												
Nombre d'actions gratuites annulées												
Nombre d'actions gratuites attribuées définitivement												
Nombre d'actions gratuites à émettre au 31/12/2015												
Nombre d'actions gratuites attribuées												
Nombre d'actions gratuites annulées												
Nombre d'actions gratuites attribuées définitivement												
Nombre d'actions gratuites à émettre au 31/12/2016												
Charges comptables décembre 2015 (milliers d'Euros)												
Charges comptables décembre 2016 (milliers d'Euros)												

ACTIONS GRATUITES - Date de décision de l'AGE	20/12/2007				20/12/2007				12/11/2015		12/11/2015	
Date d'attribution par le conseil d'administration	05/03/2010				07/12/2010				16/12/2015		16/12/2015	
Nombre d'années de vesting	2	3	4	5	2	3	4	5	1		1	
Condition de performance	Non	Non	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	5 000		5 000	
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	76,74		76,74	
Juste valeur d'une action gratuite (Euros)	8,57	8,57	8,57	8,57	8,57	8,57	8,57	8,57	76,74		76,74	
Valorisation initiale (milliers d'Euros)	12	12	12	12	12	12	12	12	384		384	
Nombre d'actions gratuites attribuées									5 000		5 000	
Nombre d'actions gratuites annulées												
Nombre d'actions gratuites attribuées définitivement					-1 400							
Nombre d'actions gratuites à émettre au 31/12/2015									1 400		5 000	
Nombre d'actions gratuites attribuées												
Nombre d'actions gratuites annulées												
Nombre d'actions gratuites attribuées définitivement									-5 000		-5 000	
Nombre d'actions gratuites à émettre au 31/12/2016									-		-	
Charges comptables décembre 2015 (milliers d'Euros)	0,4				2,2				15		15	
Charges comptables décembre 2016 (milliers d'Euros)	-				-				369		369	

ACTIONS GRATUITES - Date de décision de l'AGE	12/11/2015				12/11/2015				12/11/2015				12/11/2015				12/11/2015				TOTAL
Date d'attribution par le conseil d'administration	16/12/2015				10/12/2015				15/03/2016				15/03/2016				13/12/2016				
Nombre d'années de vesting	1	2	3	4	2	1	2	3	4	2	Oui				1	2	3	4			
Condition de performance	Non	Non	Non	Non	Non	Non	Non	Non	Non	Oui					Non	Non	Non	Non			
Nombre total d'actions gratuites attribuées	3 150	3 150	3 150	3 150	39 150	2 000	2 000	2 000	2 000	12 000	10 000				10 000	10 000	10 000	10 000	186 150		
Valeur de l'action à la date d'octroi (Euros)	76,74	76,74	76,74	76,74	70,80	62,27	62,27	62,27	62,27	62,27	51,50				51,50	51,50	51,50	51,50			
Juste valeur d'une action gratuite (Euros)	76,74	76,74	76,74	76,74	70,80	62,27	62,27	62,27	62,27	62,27	51,50				51,50	51,50	51,50	51,50			
Valorisation initiale (milliers d'Euros)	242	242	242	242	2 772	125	125	125	125	747	515				515	515	515	515	8 364		
Nombre d'actions gratuites attribuées	3 150	3 150	3 150	3 150	39 150													0			
Nombre d'actions gratuites annulées																	-1 400				
Nombre d'actions gratuites attribuées définitivement																					
Nombre d'actions gratuites à émettre au 31/12/2015	3 150	3 150	3 150	3 150	39 150													63 150			
Nombre d'actions gratuites attribuées																					
Nombre d'actions gratuites annulées	-450	-450	-450	-450	-1 495													-3 295			
Nombre d'actions gratuites attribuées définitivement	-2 700																-12 700				
Nombre d'actions gratuites à émettre au 31/12/2016	-	2 700	2 700	2 700	37 655	2 000	2 000	2 000	2 000	12 000	10 000	10 000	10 000	10 000	10 000	10 000	10 000	10 000	105 755		
Charges comptables décembre 2015 (milliers d'Euros)	19				76	-				-	-				127						
Charges comptables décembre 2016 (milliers d'Euros)	424				1 337	206				267	50				3 022						

Le coût des services rendus est comptabilisé en charge de personnel sur la période d'acquisition des droits. La charge s'est élevée à 0,1 million d'euros au 31 décembre 2015 et 3 millions d'euros au 31 décembre 2016, l'augmentation provenant notamment du plan d'attribution réalisé en décembre 2015 au bénéfice de l'ensemble des salariés pour les 10 ans d'Adocia.

3.9.4 Dividendes

La Société n'a distribué aucun dividende au titre des trois derniers exercices clos.

3.9.5 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.

Fin décembre 2014, 2.323 titres Adocia et 778.747,18 euros en espèces figuraient au compte du contrat conclu entre la Société et Kepler Capital Markets.

Conformément aux termes du contrat de liquidité, la Société a décidé le 10 février 2015 de procéder à une reprise partielle des moyens affectés à ce contrat à hauteur d'un montant de 700.000 euros. Le 10 septembre 2015, les moyens mis à disposition dans le cadre du contrat de liquidité confié à Kepler Capital Markets S.A ont été

augmentés de 200.000 euros. Au 31 décembre 2015, la Société détenait dans le cadre de ce contrat 4.185 actions et 132.740 euros en espèces.

Au cours de l'exercice 2016, le programme de rachat d'actions a 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 2016, la Société détenait dans le cadre de ce contrat 760 actions et 335 365,88 euros en espèces

3.10 Dettes financières long terme

Au 31 décembre 2015 et 2016, les dettes financières long terme comprennent les emprunts bancaires ainsi que des avances remboursables.

Les emprunts bancaires ont été contractés en 2016, afin de financer l'acquisition du bâtiment dans lequel se situent le centre de recherche et le siège social de la Société. Fin décembre 2016, le montant des dettes financières relatives à ces emprunts s'élèvent à 5,4 millions d'euros.

Le détail des 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 2015 et 2016 présentes au paragraphe 20.3 du présent document de référence.

A fin 2016, la classification en courant et non courant est la suivante :

DETTE FINANCIERE <i>(en milliers d'euros)</i>	Courant	Non courant	Total	Dont concours bancaires
Avances remboursables	112	697	809	
Emprunts bancaires	450	4 990	5 440	
Autres dettes financières	229	594	823	0
Total dettes financières	791	6 281	7 072	0

Ci-après, le détail des octrois et remboursement de l'exercice 2016 :

AVANCES REMBOURSABLES	En milliers d'euros	Coût historique	
Valeur au 31 décembre 2015	792	891	(A)
<i>Part à Long terme</i>	<i>702</i>		
<i>Part à court terme</i>	<i>89</i>		
Octroi de l'exercice			
Remboursement de l'exercice			
Actualisation sur octroi de l'exercice			
Charges financières	<i>18</i>		
Valeur au 31 décembre 2016	810	891	(B)
<i>Part à Long terme</i>	<i>697</i>		
<i>Part à court terme</i>	<i>112</i>		

(A) en milliers d'euros	31/12/2015	Inférieur à 1 an	De 1 à 5 ans	A plus de 5 ans
Avance Insuline (2012)	800		800	
Avance Coface (2013)	91		91	
Total	891			

(B) en milliers d'euros	31/12/2016	Inférieur à 1 an	De 1 à 5 ans	A plus de 5 ans
Avance Insuline (2012)	800	130	670	
Avance Coface (2013)	91		91	
Total	891			

3.11 Provisions

PROVISIONS <i>(en milliers d'euros)</i>	Avantages au personnel	Autres provisions LT	Provisions pour risques et charges - part à moins d'un an	TOTAL
Valeur au 31 décembre 2015	1 095			1 095
Dotations	642			642
Reprise avec utilisation				
Reprises sans utilisation				
Valeur au 31 décembre 2016	1 738			1 738

Les provisions sont constituées principalement de la provision pour indemnités de départ à la retraite. Elle 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)	31/12/2016	31/12/2015
Hypothèses économiques		
Taux d'actualisation	1,3%	2%
Taux d'augmentation annuelle des salaires	entre 5 et 6%	entre 5 et 6%
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 08-10	INSEE 08-10
Taux de charges sociales et fiscales	44,5%	44,5%
Mobilité annuelle	Moyen ou Fort selon catégories	Moyen ou Fort selon catégories
Provision		
Valeur actuelle des engagements	1 738	1 095
Versements à un fonds		
Provision comptabilisée au bilan	1 738	1 095
Coût des services passés de la période	185	63
Charge financière	26	7
Écarts actuariels	-432	-629
Charge annuelle	210	70

3.12 Autres passifs non courants

Le poste « autres passifs non courants » intègre la partie long terme du solde restant à amortir du paiement initial (up-front payment) non remboursable reçu de Lilly à hauteur de 50 millions de dollars (40,7 millions d'euros). En norme IFRS, ce montant est comptabilisé en chiffre d'affaires de manière linéaire sur la durée anticipée du programme de développement clinique, tel qu'anticipé au moment de la signature du contrat. Une partie de ces 40,7 millions d'euros a donc été reconnu en chiffre d'affaires en 2014 pour 0,4 million d'euros, et en 2015 et 2016 à hauteur de 10,7 millions d'euros par année. Compte tenu de l'arrêt de la collaboration avec Lilly annoncé en janvier 2017, le solde non encore amorti sera reconnu en totalité en chiffre d'affaires en 2017. Au 31 décembre 2016, ce montant a été comptabilisé en autres passifs courants (partie à moins d'1 an pour 18,8 millions d'euros cf note 3.13) alors qu'à fin décembre 2015, le solde était comptabilisé en autres passifs non courants (partie à plus d'1 an pour 18,8 millions d'euros) et en autres passifs courant (partie à moins d'un an pour 10,8 millions d'euros).

3.13 Fournisseurs et autres passifs courants

Les passifs courants de la Société s'analysent comme suit :

<i>(en milliers d'euros)</i>	31/12/2016	31/12/2015
Comptes auxiliaires fournisseurs	1 738	2 303
Effets à payer		
Factures non parvenues	2 833	3 158
Fournisseurs	4 572	5 461
Clients créditeurs		
Dettes fiscales et sociales	3 803	3 950
Autres dettes	28	13
Produits constatés d'avance	18 823	10 848
Autres Passifs courants	22 655	14 811
Total passifs courants d'exploitation	27 226	20 272

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 <i>(en milliers d'euros)</i>	31/12/2016	31/12/2015
Rémunérations dues	1 750	1 986
Dettes auprès des organismes sociaux	1 374	1 489
Autres dettes fiscales et sociales	679	475
Dettes fiscales et sociales	3 803	3 950

Les rémunérations dues et les dettes auprès des organismes sociaux au 31 décembre 2016 intègrent les primes attribuées au titre de l'exercice 2016 et versée en 2017.

Les autres dettes fiscales et sociales au 31 décembre 2016 incluent la contribution patronale relative aux plans d'attribution d'actions gratuites aux salariés.

AUTRES DETTES <i>(en milliers d'euros)</i>	31/12/2016	31/12/2015
Avances et acomptes		
Dettes sur immobilisations		
Autres	28	13
Autres dettes	28	13

3.14 Passifs financiers

(en milliers d'euros)	Valeur au bilan	31/12/2016	
		Juste valeur	Ventilation par catégorie Juste valeur par résultat
Avances remboursables	697	697	697
Dettes financières	5 570	5 570	5 570
Autres passifs non courants	14	14	14
Total passifs financiers non courants	6 281	6 281	6 281
Avances remboursables court terme	112	112	112
Dettes financières court terme	679	679	679
Dettes fournisseurs et comptes rattachés	4 572	4 572	4 572
Autres dettes	3 831	3 831	3 831
Produits constatés d'avance	18 823	18 823	18 823
Total passifs financiers courants	28 017	28 017	28 017
Total Passifs financiers	34 298	34 298	34 298

(en milliers d'euros)	Valeur au bilan	31/12/2015	
		Juste valeur	Ventilation par catégorie Juste valeur par résultat
Avances remboursables	702	702	702
Dettes financières			
Autres passifs non courants	18 939	18 939	18 839
Total passifs financiers non courants	19 541	19 541	19 541
Avances remboursables court terme	89	89	89
Dettes financières court terme	46	46	46
Dettes fournisseurs et comptes rattachés	5 461	5 461	5 461
Autres dettes	3 963	3 963	3 963
Produits constatés d'avance	10 848	10 848	10 848
Total passifs financiers courants	20 407	20 407	20 407
Total Passifs financiers	39 949	39 949	39 949

3.15 Résultat opérationnel

COMPTE DE RESULTAT (en milliers d'euros)	Notes	31/12/2016	31/12/2015
Contrats de recherches et revenus de licences	3.16	22 488	36 936
Subventions, crédit d'impôt recherche et autres	3.17	7 966	7 818
Produits		30 454	44 753
Achats consommés		(1 781)	(1 133)
Charges de personnel	3.19	(16 619)	(12 690)
Charges externes	3.18	(19 070)	(20 119)
Impôts et taxes		(222)	(240)
Dotation aux amortissements & provisions	3.20	(763)	(468)
Autres produits et charges opérationnels courants		0	0
Charges opérationnelles		(38 455)	(34 651)
Résultat opérationnel courant		(8 001)	10 103
Charges et produits opérationnels non courants			
Résultat opérationnel		(8 001)	10 103

Répartition des charges par destination :

CHARGES PAR DESTINATION (en milliers d'euros)	31/12/2016	31/12/2015
Frais de recherche et développement	(30 971)	(28 625)
Frais administratifs et frais généraux	(7 484)	(6 025)
Charges opérationnelles	(38 455)	(34 651)

Les frais de recherches et développements se décomposent comme suit :

FRAIS DE RECHERCHE ET DEVELOPPEMENT (en milliers d'euros)	31/12/2016	31/12/2015
Achats consommés	(1 781)	(1 133)
Charges de personnel	(11 223)	(8 312)
Charges externes	(17 211)	(18 588)
Impôts et taxes	(136)	(187)
Dotations aux amortissements & provisions	(621)	(405)
Total frais de recherche et développement	(30 971)	(28 625)

3.16 Chiffre d'affaires

CHIFFRE D'AFFAIRES (en milliers d'euros)	31/12/2016	31/12/2015
Contrats de recherche	11 739	17 048
Revenus de licences	10 749	19 888
Total	22 488	36 936

Le chiffre d'affaires de la Société provient essentiellement de l'accord de collaboration et de licence signé avec Eli Lilly fin 2014 relatif au développement de l'insuline ultra-rapide BioChaperone® Lispro. En janvier 2017, Adocia a annoncé la décision d'Eli Lilly de mettre fin à la collaboration sur BioChaperone Lispro. Le contrat prendra fin à l'issue d'une période de 4 mois pendant laquelle les données et les matériels fabriqués seront transférés à Adocia.

Le chiffre d'affaires 2016 s'élève à 22,4 millions d'euros comparé à 36,9 millions d'euros sur l'année 2015.

Il comprend tout d'abord, à hauteur de 10,7 millions d'euros, **les revenus des licences** relatifs à l'étalement du paiement initial (*up-front payment*) de 50 millions de dollars (40,8 millions d'euros) reçu de Lilly fin décembre 2014. En normes IFRS, ce paiement est comptabilisé en revenu de licence de manière linéaire sur la durée de développement prévue au contrat.

A la suite de l'annonce en janvier 2017 de la décision de Lilly de mettre fin au contrat, le solde non amorti au 31 décembre 2016, d'un montant de 18,8 millions d'euros, sera intégralement reconnu sur l'année 2017.

En 2015, les revenus de licences incluaient, en plus de l'amortissement de 10,7 millions d'euros le paiement d'étape de 10 millions de dollars, soit 9,2 millions d'euros, reçu de Lilly suite à la réussite de l'étude clinique pilote de bioéquivalence.

Conformément au contrat, la Société a également facturé à Eli Lilly l'ensemble des dépenses internes et externes conduisant ainsi à un revenu au titre du **contrat de recherche et développement** de 11,7 millions d'euros. La baisse de 5,3 millions d'euros comparé à 2015 s'explique par le transfert sur le dernier trimestre d'une partie des activités d'Adocia à Lilly tel que prévu au plan de développement du projet.

3.17 Autres revenus

AUTRES REVENUS <i>(en milliers d'euros)</i>	31/12/2016	31/12/2015
Financements de projets	0	1 050
Crédit impôt recherche	7 812	6 768
Autres	154	
Total	7 966	7 818

Les autres produits opérationnels, d'un montant de 8 millions d'euros sont stables par rapport à 2015 et sont principalement constitués du Crédit d'Impôt Recherche d'un montant de 7,8 millions d'euros pour l'exercice 2016.

L'avance remboursable de Bpifrance Financement pour le projet de reconstruction osseuse (ostéoporose) d'un montant initial de 2,25 millions d'euros a été soldée au cours de l'exercice 2015. Suite à l'échec partiel de ce projet constaté en 2015, un montant de 1,050 million d'euros a ainsi fait l'objet d'un abandon de créances par Bpifrance et a été porté en subvention. Le solde non remboursé e l'avance (0,5 million d'euros) a été réglé par Adocia au 30 septembre 2015. Aucun remboursement n'a eu lieu sur l'année 2016.

En 2016, la Société est devenue propriétaire du bâtiment qu'elle occupe depuis sa création. Une partie des locaux est louée à des sociétés ce qui a généré des revenus de location à hauteur de 0,2 million d'euros enregistrés sur la ligne « autres produits ».

3.18 Autres achats et charges externes

Les achats et charges externes sont constitués principalement par les études in-vivo, les études précliniques et cliniques, la sous-traitance ainsi que toutes les charges de fonctionnement de la Société.

3.19 Charges de personnel

Les charges de personnel se répartissent de la manière suivante :

CHARGES DE PERSONNEL <i>(en milliers d'euros)</i>	31/12/2016	31/12/2015
Salaires et indemnités	8 535	6 998
Charges sociales	3 515	3 099
Paiements fondés sur des actions	4 568	2 593
Total Charges de personnel	16 618	12 689

EFFECTIFS	31/12/2016	31/12/2015
Techniciens	57	51
Cadres	68	58
Effectif total	125	109

Au 31 décembre 2016, la Société comptait 46 chercheurs titulaires d'un doctorat. Plus de 80% des effectifs sont directement affectés aux opérations de recherche et développement.

3.20 Amortissements et pertes de valeurs

Les dotations nettes aux amortissements et aux provisions s'analysent de la façon suivante :

AMORTISSEMENT ET PERTE DE VALEUR (en milliers d'euros)	31/12/2016	31/12/2015
Dotations immobilisations corporelles	671	424
Dotations immobilisations incorporelles		
Dotations immobilisations crédit-bail	93	45
Amortissement et provisions sur Immobilisations	763	468
Provisions pour risques et charges (dotations)		
Provisions sur actif circulant (dotations)		
Reprises		
Dotations/Reprises aux Amortissements et Provisions	763	468

3.21 Résultat financier

Le coût de l'endettement financier net se décompose comme suit :

RESULTAT FINANCIER (en milliers d'euros)	31/12/2016	31/12/2015
Produits de trésorerie et équivalents de trésorerie	646	2 548
Intérêts calculés sur emprunts et avances conditionnées	(78)	(37)
Coût de l'endettement financier net	568	2 511
Pertes et Gains de change		
Autres produits et charges financières	(387)	(393)
Résultat financier	181	2 118

3.22 Impôts sur les sociétés

En 2016, tout en comme en 2015, le résultat fiscal de la Société Adocia SA est déficitaire (21,7 millions d'euros en 2016) et aucune charge d'impôt n'a été constatée en France. La charge d'impôt de 0,072 million d'euros est relative à la filiale américaine Adocia Inc.

Le montant des déficits fiscaux reportables, après imputation du déficit fiscal relatif à l'exercice 2016 (21,7 millions d'euros), s'élève à près de 63 millions d'euros. Ce report déficitaire n'est pas limité dans le temps. La Société ne pouvant déterminer de façon suffisamment fiable à quel horizon elle pourra résorber son déficit cumulé, elle ne reconnaît pas d'actif d'impôt différé relatif à ce déficit.

Le passage du résultat avant impôt à la charge réelle d'impôt dans les comptes consolidés établis en IFRS se décompose ainsi :

(en milliers d'euros)	31/12/2016	31/12/2015
Résultat avant impôt	(7 821)	12 220
Impôt théorique au taux de 34,43%	2 693	(4 207)
Différences permanentes	1 118	(2 227)
Déficit fiscal non activé corrigé de la fiscalité différée	(3 883)	(1 981)
Charge d'impôt réelle	(72)	0
<i>Taux d'impôt réel</i>	<i>1%</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.

3.23 Résultat par action

	31/12/2016	31/12/2015
Résultat net consolidé (en milliers d'euros)	(7 892)	12 553
Nombre moyens d'actions	6 847 357	6 689 199
Résultat net (perte) par action - en €	(1,2)	1,9
Résultat net (perte) par action - pleinement dilué- en €	(1,2)	1,8

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 principales parties liées sont les principaux dirigeants de la Société, ainsi que ses administrateurs.

Les rémunérations versées aux parties liées sont décrites dans le tableau ci-après.

<i>en milliers d'euros</i>	31/12/2016	31/12/2015
Avantages court terme	1 047	1 107
Avantages postérieurs à l'emploi	72	82
Autres avantages à long terme	0	0
Indemnités de fin de contrat de travail	0	0
Paielements fondés sur des actions	1 725	2 240
Total	2 844	3 429

5. Objectifs et politiques de gestion des risques financiers

5.1 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, car les dépenses de la Société sont en grande partie contractées en euros.

Toutefois, à la suite de l'accord de licence et collaboration conclu avec Eli Lilly en décembre 2014 la majeure partie des revenus de la Société, tout comme le versement initial perçu par la Société au titre de cet accord, ont été libellés en Dollars US. La Société a été par conséquent exposée au risque de fluctuation du taux de change entre l'Euro et le Dollar US.

Fin Janvier 2017, la Société a annoncé la décision d'Eli Lilly de mettre un terme au contrat de collaboration et de licence. Le contrat prendra effectivement fin après une période de 120 jours. Si la Société devait signer d'autres accords de licence et de collaboration avec des groupes pharmaceutiques américains, elle pourrait être exposée à un risque supplémentaire de taux de change entre l'Euro et le Dollar US.

Une augmentation importante de l'activité de la Société pourrait aggraver son exposition au risque de change. La Société envisagera alors d'adopter une nouvelle politique adaptée à la couverture de ce risque, en prévoyant notamment des opérations de couverture de devises et l'achat de contrats de change 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.

5.2 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.

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 estime être peu exposée au risque de crédit compte tenu de la nature des clients avec lesquels elle est en partenariat (grands groupes pharmaceutiques mondiaux). En outre, elle a mis en place des politiques lui permettant de s'assurer que ses clients ont un historique de risque de crédit approprié.

5.3 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 (Bpifrance Financement – ex OSEO) et une introduction en bourse.

5.4 Risque de taux

En 2015, la Société a contracté un emprunt auprès de deux banques pour financer l'acquisition du bâtiment dans lequel sont établis son centre de recherche et son siège social. Ces contrats de prêt ont été négociés à taux fixe sur une durée de 12 ans.

La Société est exposée aux variations de taux d'intérêts dans le cadre de la gestion de sa trésorerie et de ses équivalents de trésorerie. La trésorerie et les équivalents de trésorerie de la Société s'élevaient à 72 millions d'euros au 31 décembre 2015 et à 58 millions d'euros au 31 décembre 2016. 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 sans risque en capital.

La Société s'efforce de réduire le risque de crédit lié à sa trésorerie et à ses équivalents de trésorerie en veillant à la qualité des établissements financiers auxquels 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.

5.5 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

Dans le cadre des emprunts souscrits pour l'acquisition du bâtiment et des parkings, la Société a consenti les garanties suivantes :

- une inscription d'un privilège de prêteur de deniers et subrogation dans le privilège de vendeur sur le montant de l'acquisition du bâtiment,
- une hypothèque sur l'enveloppe travaux.

6. Rapports des commissaires aux comptes sur les comptes consolidés établis en normes IFRS pour l'exercice clos le 31 décembre 2016

Adocia

Exercice clos le 31 décembre 2016

Rapport des commissaires aux comptes sur les comptes consolidés

ODICEO

115, boulevard de Stalingrad

C.S. 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 2016

**Rapport des commissaires aux comptes
sur les comptes consolidés**

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 2016, sur :

- le contrôle des comptes consolidés de la société Adocia, tels qu'ils sont joints au présent rapport ;
- la justification de nos appréciations ;
- la vérification spécifique prévue par la loi.

Les comptes consolidés 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 consolidés

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 consolidés 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 consolidés. 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 consolidés de l'exercice sont, au regard du référentiel IFRS tel qu'adopté dans l'Union européenne, réguliers et sincères et donnent une image fidèle du patrimoine, de la situation financière, ainsi que du résultat de l'ensemble constitué par les personnes et entités comprises dans la consolidation.

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 :

Les notes « 1.3 Evènements postérieurs à la clôture », « 2.21 Chiffre d'affaires » et « 3.12 Autres passifs non courants » de l'annexe aux comptes consolidés exposent les règles et méthodes comptables relatives à la reconnaissance des revenus. Dans le cadre de notre appréciation des règles et principes comptables suivis par votre société, nous avons vérifié le caractère approprié des méthodes comptables et des informations fournies dans l'annexe aux comptes consolidés 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 consolidés, pris dans leur ensemble, et ont donc contribué à la formation de notre opinion exprimée dans la première partie de ce rapport.

III. Vérification spécifique

Nous avons également procédé, conformément aux normes d'exercice professionnel applicables en France, à la vérification spécifique prévue par la loi des informations relatives au groupe, données dans le rapport de gestion.

Nous n'avons pas d'observation à formuler sur leur sincérité et leur concordance avec les comptes consolidés.

Villeurbanne et Lyon, le 10 avril 2017

Les Commissaires aux Comptes

ODICEO

ERNST & YOUNG et Autres

Sylvain Boccon-Gibod

Sylvain Lauria

B. COMPTES SOCIAUX ETABLIS EN NORMES FRANÇAISES POUR LES EXERCICES CLOS LES 31 DECEMBRE 2015 ET 2016

1. Bilan (normes françaises)

<i>En milliers d'euros normes françaises</i>	31/12/2016		31/12/2015	
	Montant Brut	Amort. Et Prov.	Montant Net	Montant Net
Immobilisations incorporelles				
* frais d'établissement	11	11	0	0
* Concessions, brevets et droits similaires	75	75	0	0
Total immobilisations incorporelles	86	86	0	0
Immobilisations corporelles				
* Terrains	1 751		1 751	127
* Constructions	3 926	134	3 793	0
* Installations techniques, matériel et out. Industriel	2 397	1 707	690	771
* Autres immobilisations corporelles	2 319	1 227	1 092	777
* Immobilisations en cours	310		310	155
* Avances et acomptes	0		0	33
Total immobilisations corporelles	10 703	3 068	7 635	1 862
Immobilisations financières :				
* Autres immobilisations financières	377		377	491
Total immobilisations financières	377	0	377	491
Actif immobilisé	11 166	3 154	8 012	2 353
Stocks et encours	134	67	66	23
Créances				
* Avances, acomptes versés sur commandes	65		65	330
* Créances clients et comptes rattachés	2 476		2 476	5 150
* Autres créances	9 275		9 275	7 824
Total Créances	11 816		11 816	13 304
Disponibilités et Divers				
* Valeurs mobilières de placement	46 369		46 369	40 182
* Disponibilités	11 575		11 575	31 720
* Charges constatées d'avance	589		589	344
Total Disponibilités et Divers	58 533		58 533	72 247
Actif circulant	70 482	67	70 415	85 574
Ecarts de conversion actif	31		31	16
TOTAL ACTIF	81 679	3 221	78 457	87 943

<i>En milliers d'euros normes françaises</i>	31/12/2016	31/12/2015
Situation nette		
Capital souscrit ou individuel dont versé	686	685
Primes d'émission, de fusion, d'apport	79 590	79 587
Report à nouveau	(2 794)	(7 272)
Résultat de l'exercice	(13 993)	4 478
Total situation nette	63 488	77 477
Subventions d'investissement		
Provisions réglementées		
Capitaux propres	63 488	77 477
Avances conditionnées	891	891
Autres fonds propres	891	891
Provisions pour risques	31	16
Provisions pour charges		
Provisions pour risque et charges	31	16
Dettes financières		
Emprunts et dettes auprès des établissements de crédit	5 440	
Emprunts et dettes financières divers	14	163
Total Dettes financières	5 454	163
Avances et acomptes reçus sur commande en cours		
Dettes diverses		
Dettes fournisseurs et comptes rattachés	4 572	5 443
Dettes fiscales et sociales	3 738	3 843
Dettes sur immo et comptes rattachés	240	
Autres dettes	39	11
Total Dettes diverses	8 589	9 297
Produits constatés d'avance	4	99
Dettes	14 048	9 558
Ecart de conversion passif	0	0
TOTAL PASSIF	78 457	87 943

2. Compte de résultat (normes françaises)

En milliers d'euros normes françaises	31/12/2016			31/12/2015
	France	Export	Montant net	Montant Net
Ventes de Marchandise				
Production vendue de services	238	11 739	11 976	26 189
Total Chiffre d'affaire net	238	11 739	11 976	26 189
Subventions d'exploitation			0	1 050
Reprises sur amort. et prov., transferts de charges			92	159
Autres produits			13	0
Produits d'exploitation	238	11 739	12 082	27 397
Achats de mat. prem. et autres approvisionnements			1 820	1 109
Variation de stock mat. Prem. et approvisionnements			-49	25
Autres achats et charges externes			20 177	20 899
Total Charges externes			21 948	22 033
Impôts, taxes et versements assimilés			222	255
Salaires et traitements			7 622	6 410
Charges sociales			3 434	3 024
Total charges de personnel			11 056	9 434
Dotations aux amortissements sur immobilisations			633	437
Dotations aux provisions sur immobilisations			9	
Dotations aux provisions sur actif circulant			67	55
Total dotations d'exploitation			709	491
Autres charges d'exploitation			68	42
Charges d'exploitation			34 003	32 254
RESULTAT D'EXPLOITATION			(21 920)	(4 857)
Produits des autres Valeurs mob. et créances de l'actif			251	584
Autres intérêts et produits assimilés				
Reprises sur provisions et transferts de charges			16	22
Différences positives de change			374	1 937
Produits nets sur cessions de valeurs mobilières de placement				
Total produits financiers			641	2 543
Dotations financières aux amortissements et provisions			31	
Intérêts et charges assimilées			56	16
Différences négatives de change			349	374
Total charges financières			436	390
RESULTAT FINANCIER			205	2 153
RESULTAT COURANT AVANT IMPÔT			(21 715)	(2 704)
Produits exceptionnels sur opérations de gestion			0	16
Produits exceptionnels sur opérations en capital			951	120
TOTAL produits exceptionnels			951	136
Charges exceptionnelles sur opérations de gestion			0	0
Charges exceptionnelles sur opérations en capital			1 041	55
TOTAL Charges exceptionnelles			1 041	55
RESULTAT EXCEPTIONNEL			(90)	81
Participation des salariés aux résultats de l'entreprise				
Impôts sur les bénéfices			7 812	7 101
BENEFICE OU PERTE			(13 993)	4 478

3. Annexes

NOTES AUX ETATS FINANCIERS ETABLIS SELON LES NORMES FRANÇAISES

ARRETES AU 31 DECEMBRE 2016

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 31/12/2016 est de 78,5 millions d'euros.

Le résultat net comptable est une perte nette de près de 14 millions d'euros.

Les notes ou tableaux ci-après font partie intégrante des comptes annuels, qui ont été arrêtés par le Conseil d'Administration du 7 mars 2017.

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 et restent en charges dans le compte de résultat 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
- Construction, bâtiment 20 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 terrain pour lesquels aucune dépréciation n'a été pratiquée.

1.3 Participation et autres titres immobilisés

A la date du dépôt du présent document de référence, la Société détient une filiale aux Etats-Unis dénommée Adocia Inc. qui compte deux collaborateurs : un directeur médical et un directeur marketing.

Le capital de 1 \$ de la filiale est composé de 100 actions, détenues à 100% par Adocia.

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 placé une partie de ses liquidités sur des dépôts à terme à court terme à taux fixe garanti.

A la fin de l'exercice 2016, la plus-value latente liée à ces placements s'élève à 49,3 milliers d'euros.

1.5 Stocks

Les stocks sont évalués suivant la méthode "premier entré, premier sorti". Ils peuvent être dépréciés si la date de péremption est dépassée, ou/et si le projet auquel ils se rapportent a été abandonné par la Société et a fait l'objet d'un constat d'échec.

1.6 Chiffre d'affaires

Le chiffre d'affaires de la Société provient essentiellement de l'accord de collaboration et de licence signé avec Eli Lilly fin 2014 relatif au développement de l'insuline ultra-rapide BioChaperone® Lispro. Il s'élève à près de 12 millions d'euros pour l'année 2016 contre 26,2 millions d'euros pour l'année 2015.

Il correspond aux revenus issus des contrats de recherche et de collaboration qui s'établissent pour l'année à 11,7 millions d'euros, et qui reflètent principalement la prise en charge par Lilly de toutes les dépenses internes et externes engagées par Adocia dans le cadre du développement du projet licencié. L'an dernier, sur la même période, ces revenus s'élevaient à 17 millions.

En 2015, en plus de ces revenus, un montant de 10 millions de dollars (9,2 millions d'euros) avait été reçu de Lilly suite à la réussite de l'étude clinique pilote de bioéquivalence et comptabilisé en revenus de licences.

Enfin, sur l'année 2016, la Société a enregistré des revenus de location à hauteur de 0,2 million d'euros suite à l'acquisition du bâtiment et à la location d'une partie des locaux.

1.7 Changement de méthodes

Aucun.

2. Faits significatifs de l'exercice

Au cours de l'année 2016, la Société a poursuivi l'avancée du projet BioChaperone Lispro dans le cadre du partenariat avec Eli Lilly.

En 2016, Adocia et Eli Lilly ont annoncé les résultats positifs de 4 études cliniques :

- **Administration répétée chez les sujets avec un diabète de type 1** : cette étude a montré que BioChaperone Lispro U100 améliore le contrôle de la glycémie postprandiale comparé à Humalog® U100 (insuline lispro, Eli Lilly) au début et à la fin d'une période de traitement ambulatoire de 14 jours, durant laquelle chaque traitement était administré trois fois par jour chez des personnes avec un diabète de type 1.
- **Administration répétée chez les sujets avec un diabète de type 2** : une étude similaire a confirmé ces résultats pour BioChaperone Lispro U100 vs. Humalog U100 après une période de traitement ambulatoire de 14 jours chez des sujets avec un diabète de type 2.
- **Profil pharmacocinétique et pharmacodynamique de BioChaperone Lispro chez les sujets sains Japonais** : cette étude a permis de confirmer le profil de BioChaperone Lispro chez des sujets Japonais, ce qui pourrait permettre d'inclure des Japonais atteints de diabète dans le programme global de Phase 3.
- **Administration en pompe chez des sujets avec un diabète de type 1** : Cette étude a confirmé le profil ultra-rapide de BioChaperone Lispro U100 comparé à Humalog U100 chez des personnes avec un diabète de type 1 utilisant une pompe à insuline.

Ainsi, depuis la signature de l'accord de licence et de collaboration en décembre 2014, les deux sociétés ont complété avec succès 5 études cliniques portant sur BioChaperone Lispro U100 et une étude pilote de bioéquivalence BioChaperone Lispro U100/BioChaperone Lispro U200.

L'année 2016 a été marquée par la décision stratégique de renforcer l'engagement de la Société dans le diabète. Ce marché se caractérise par une croissance continue et une très large population de patients pour lesquels le besoin médical reste persistant, en termes d'efficacité et de simplification des régimes de traitement. Adocia souhaite répondre aux besoins de ces patients en développant des thérapies innovantes, simples, seules ou en combinaison, avec pour objectif de se rapprocher de la physiologie d'une personne saine tout en maîtrisant les coûts de traitement.

En lien avec cette stratégie, Adocia a ainsi poursuivi en 2016 le développement des programmes en phase clinique :

- BioChaperone Lispro, dans le cadre du partenariat avec Eli Lilly, comme indiqué précédemment.
- BioChaperone Combo, la combinaison unique de l'insuline lente glargine et de l'insuline rapide lispro, avec le lancement d'une étude clinique de Phase 1/2 évaluant le contrôle de la glycémie postprandiale (tolérance au repas) obtenu chez des sujets avec un diabète de type 2. Les résultats de cette étude sont attendus au deuxième trimestre 2017.
- BioChaperone insuline humaine (HinsBet) : les résultats de l'étude clinique de phase 1/2 de tolérance au repas publiés en avril 2016 ont montré que le profil d'HinsBet U100 se traduisait par un contrôle glycémique

postprandial supérieur à celui de l'insuline humaine (Humulin U100, Eli Lilly) et similaire à celui de l'insuline lispro (Humalog U100, Eli Lilly) pendant la première heure après administration.

La Société a lancé en 2016 deux nouveaux programmes en développement préclinique dans le domaine du diabète :

- BioChaperone Glucagon Humain : Ce projet a pour but de développer une formulation aqueuse de glucagon humain qui pourrait être utilisé pour le traitement des hypoglycémies en situation d'urgence ou dans le cadre d'un pancréas artificiel (pompe automatique permettant l'injection d'insuline et de glucagon sans intervention du patient). Sur la base de résultats de formulation et précliniques prometteurs, Adocia prépare le lancement d'une première étude clinique chez l'homme en 2017.
- BioChaperone Glargine GLP-1, combinaisons 2-en-1 d'insuline glargine et d'agonistes du récepteur au GLP-1, BioChaperone Glargine Dulaglutide et BioChaperone Glargine Liraglutide. Ces projets ont pour but de développer des options simples, 2-en-1, d'intensification du traitement après une insuline basale, qui soient à la fois efficaces et financièrement abordables. Sur la base de résultats de formulation et précliniques prometteurs, Adocia prévoit de lancer une première étude clinique chez l'homme en 2017.

Conformément à ce recentrage stratégique dans le domaine du diabète, Adocia a mis fin aux programmes mAbs (utilisant des technologies Adocia pour améliorer la formulation d'anticorps monoclonaux de sociétés partenaires) et DriveIn® (délivrance de traitements anticancéreux à l'aide de nanoparticules), tous deux encore au stade préclinique.

Enfin, l'année 2016 a été marquée par la fin du développement de BioChaperone PDGF-BB. En effet, en août 2016, Adocia a annoncé que BioChaperone PDGF-BB n'avait pas satisfait au critère d'évaluation principal de l'étude clinique de Phase 3 conduite en Inde évaluant ce produit pour le traitement de l'ulcère du pied diabétique. Bien que ces résultats soient en contradiction avec les résultats positifs obtenus durant l'essai de Phase 2, et après avoir initié une revue exhaustive des données pour expliquer cette divergence, Adocia a décidé d'arrêter tout travail de développement sur BioChaperone PDGF-BB.

Par ailleurs, à la suite de la promesse de vente signée en 2015, la Société est devenue propriétaire du bâtiment dans lequel elle est établie depuis sa création. Cette acquisition a été financée par emprunts bancaires.

3. Notes complémentaires à certaines postes des états financiers

3.1 Immobilisations (normes françaises)

En milliers d'euros normes françaises	Valeur Brute début exercice	Augmentations par réévaluation	31/12/2016			Valeur brute fin d'exercice	Ré-évaluations légales
			Acquisitions, apports, création virements	Diminutions par virement	Diminutions par cessions mises hors service		
Frais d'établissement et de développement	11					11	
Autres immobilisations incorporelles	75					75	
Total immobilisation incorporelles	86					86	
Terrains	0		1 703	47		1 751	
Constructions	127		3 847	(47)		3 926	
Installations techniques et outillage industriel	2 245		1 064	0	(912)	2 397	
Installations générales, agencements et divers	1 096		228			1 325	
Matériel de bureau, informatique et mobilier	679		316		(0)	994	
Immobilisations corporelles en cours	155		652	(497)		310	
Avances et acomptes	33		20	(53)		0	
Total immobilisation corporelles	4 334		7 830	(550)	(912)	10 703	
Autres participations	0					0	
Autres titres immobilisés							
Prêts et autres immobilisations financières	491		204	(318)		377	
Total immobilisation financières	491		204	(318)	0	377	
TOTAL IMMOBILISATIONS	4 911		8 035	(868)	(912)	11 166	

<i>En milliers d'euros normes françaises</i>	31/12/2015						
	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	Ré-évaluations légales
Frais d'établissement et de développement	11					11	
Autres immobilisations incorporelles	75					75	
Total immobilisation incorporelles	86					86	
Constructions	127					127	
Installations techniques et outillage industriel	1 756		489		(1)	2 245	
Installations générales, agencements et divers	550		546			1 096	
Matériel de bureau, informatique et mobilier	540		212		(73)	679	
Immobilisations corporelles en cours	0		155			155	
Avances et acomptes	0		33			33	
Total immobilisation corporelles	2 974		1 434		(74)	4 334	
Autres participations			0				
Autres titres immobilisés							
Prêts et autres immobilisations financières	905	85	200		(700)	491	
Total immobilisation financières	905	85	200		(700)	491	
TOTAL IMMOBILISATIONS	3 965	85	1 634		(774)	4 911	

3.2 Amortissements (normes françaises)

<i>En milliers d'euros normes françaises</i>	31/12/2016					
	Montant début d'exercice	Augmentations dotations	Diminutions reprises	Montant fin d'exercice	Amort. Linéaires	Amort. Exceptionnels
Frais d'établissement et de développement	11			11	11	
Autres immobilisations incorporelles	75			75	75	
Total immobilisation incorporelles	86	0	0	86	86	0
Constructions		134		134	134	
Installations techniques et outillage industriel	1 474	269	45	1 698	1 698	
Installations générales, agencements et divers	565	93		659	659	
Matériel de bureau, informatique et mobilier	433	136	0	569	569	
Total immobilisation corporelles	2 472	642	46	3 068	3 068	0
Frais d'acquisition de titres de participations						
TOTAL AMORTISSEMENTS	2 558	642	46	3 154	3 154	0

<i>En milliers d'euros normes françaises</i>	31/12/2015					
	Montant début	Augmentations dotations	Diminutions reprises	Montant fin d'exercice	Amort. Linéaires	Amort. Exceptionnels
Frais d'établissement et de développement	11			11	11	
Autres immobilisations incorporelles	73	2		75	75	
Total immobilisation incorporelles	84	2		86	86	0
Constructions						0
Installations techniques et outillage industriel	1 262	213	1	1 474	1 474	
Installations générales, agencements et divers	416	149		565	565	
Matériel de bureau, informatique et mobilier	433	73	73	433	433	
Emballages récupérables et divers				0	0	
Total immobilisation corporelles	2 111	435	74	2 472	2 472	0
Frais d'acquisition de titres de participations						
TOTAL AMORTISSEMENTS	2 195	437	74	2 558	2 558	0

3.3 Provisions inscrites au bilan (normes françaises)

<i>En milliers d'euros normes françaises</i>	31/12/2016		
	Augmentations Dotations	Diminutions Reprises	Montant fin exercice
Provisions réglementées	0		0
Provisions pour perte de change	15		31
Provisions pour risques et charges	15		31
Provisions pour dépréciations			
TOTAL PROVISIONS	15		31

31/12/2015			
<i>En milliers d'euros normes françaises</i>	Augmentations Dotations	Diminutions Reprises	Montant fin exercice
Provisions réglementées	0		0
Provisions pour perte de change	13		16
Provisions pour risques et charges	13		16
Provisions pour dépréciations			
TOTAL PROVISIONS	13		16

3.4 Etat des créances et des dettes (normes françaises)

31/12/2016							
<i>En milliers d'euros normes françaises</i>							
<i>ETAT DES CREANCES</i>	Montant brut	A un an au plus	A plus d'un an	<i>ETAT DES DETTES</i>	Montant brut	A un an au plus	A plus d'un an
Autres immobilisations financières	377		377	Emprunts et dettes auprès des établissements de crédit	5 440	450	4 990
Total de l'actif immobilisé	377		377	Emprunts et dettes financières divers	14	0	14
Clients douteux ou litigieux				Total emprunts et dettes	5 454	450	5 004
Autres créances clients	2 476	2 476		Fournisseurs et compte rattachés	4 304	4 304	
Créance représent. de titres prêtés ou remis en garantie				Personnel et comptes rattachés	1 605	1 605	
Personnel et comptes rattachés				Sécurité sociale et autres organismes	1 374	1 374	
Sécurité sociale et autres organismes sociaux	1	1		Impôts sur les bénéficiaires			
Etat - Impôts sur les bénéficiaires	8 217	7 884	333	Impôts sur la valeur ajoutée	2	2	
Etat - Taxe sur la valeur ajoutée	699	699		Obligations cautionnées			
Etat - Autres impôts, taxes et versements assimilés	80	80		Autres impôts taxes et assimilés	758	758	
Etat - Divers				Dettes sur immo. et comptes rattachés	240	240	
Groupe et associés				Groupe et associés	269	269	
Débiteurs divers	345	345		Autres dettes	39	39	
Total de l'actif circulant	11 816	11 483	333	Dettes représentat. de titres empruntés			
Charges constatées d'avance	589	589		Produits constatés d'avance	4	4	
TOTAL GENERAL	12 783	12 073	710	TOTAL GENERAL	14 048	9 044	5 004

31/12/2015							
<i>En milliers d'euros normes françaises</i>							
<i>ETAT DES CREANCES</i>	Montant brut	A un an au plus	A plus d'un an	<i>ETAT DES DETTES</i>	Montant brut	A un an au plus	A plus d'un an
Autres immobilisations financières	491		491	A 1 an maximum à l'origine			
Total de l'actif immobilisé	491		491	A plus d'un an à l'origine			
Clients douteux ou litigieux				Emprunts et dettes financières divers			
Autres créances clients	5 150	5 150		Fournisseurs et compte rattachés	5 443	5 443	
Créance représent. de titres prêtés ou remis en garantie				Personnel et comptes rattachés	1 805	1 805	
Personnel et comptes rattachés				Sécurité sociale et autres organismes	1 489	1 489	
Sécurité sociale et autres organismes sociaux	16	16		Impôts sur les bénéficiaires			
Etat - Impôts sur les bénéficiaires	7 101	6 768	333	Impôts sur la valeur ajoutée			
Etat - Taxe sur la valeur ajoutée	637	637		Obligations cautionnées			
Etat - Autres impôts, taxes et versements assimilés	71	71		Autres impôts taxes et assimilés	549	549	
Etat - Divers				Dettes sur immo. et comptes rattachés			
Groupe et associés				Dettes sur immo. et comptes rattachés	163	163	
Débiteurs divers	330	330		Groupe et associés	11	11	
Total de l'actif circulant	13 304	12 971	333	Autres dettes			
Charges constatées d'avance	344	344		Dettes représentat. de titres empruntés	99	99	
TOTAL GENERAL	14 139	13 315	824	Produits constatés d'avance	99	99	
				TOTAL GENERAL	9 559	9 559	

3.5 Charges à payer

<i>En milliers d'euros normes françaises</i>	31/12/2016	31/12/2015
Montant des charges à payer inclus dans les postes suivants du bilan		
Dettes fournisseurs et comptes rattachés	2 833	3 158
Dettes fiscales et sociales	3 100	3 002
Total	5 933	6 160

3.6 Produits à recevoir

<i>En milliers d'euros normes françaises</i>	31/12/2016	31/12/2015
Immobilisations financières :		
* Créances rattachées à des particuliers		
* Autres immobilisations financières		
Créances		
* Créances clients et comptes rattachés	2 463	5 065
* Personnel		
* Organisme sociaux		
* Etat	80	71
* Divers, produits à recevoir		
* Autres créances	338	330
* Capital souscrit et appelé, non versé		
Valeurs mobilières de placement		
Disponibilités	24	102
TOTAL	2 904	5 568

3.7 Charges et produits constatés d'avance (normes françaises)

<i>En milliers d'euros normes françaises</i>	31/12/2016	31/12/2015
Charges ou produits d'exploitation	585	246
Charges ou produits financiers		
Charges ou produits exceptionnels		
TOTAL	585	246

3.8 Composition du capital social

<i>Catégories de titres</i>	31/12/2016		31/12/2015	
	Nombre	Valeur nominale	Nombre	Valeur nominale
1. Actions ou parts sociales composant le capital soc. au début de l'exercice	6 846 363	684 636	6 216 076	62 108
2. Actions ou parts sociales émises pendant l'exercice	13 400	1 340	630 287	63 029
3. Actions ou parts sociales remboursées pendant l'exercice				
4. Actions ou parts sociales composant le capital social en fin d'exercice	6 859 763	685 976	6 846 363	684 636

3.9 Effectif

EFFECTIFS	31/12/2016	31/12/2015
Techniciens	57	51
Cadres	68	58
Effectif total	125	109

3.10 Avances remboursables et subventions Bpifrance

3.10.1 Contrat Bpifrance (ex OSEO Innovation) en date du 25 avril 2012

Dans le cadre du projet Insuline, la Société a conclu un contrat avec Bpifrance Financement 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 perçu l'intégralité de cette aide remboursable le 30 avril 2012.

Conformément aux termes du contrat, la Société s'est engagée à rembourser tout ou partie de cette somme à compter de mars 2017 (cf Chapitre 23)

3.10.2 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 garantie 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, et prolongée sur 2 ans jusqu'en 2018.

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 million d'euros le 17 décembre 2013.

Au cours de la période allant du 1er octobre 2013 au 30 septembre 2014, la Société n'ayant pas engagé de dépenses de prospection sur les marchés visés, le contrat est résilié. Par conséquent, la Société est entrée en période d'amortissement sur les sommes reçues jusqu'alors, c'est-à-dire 91 milliers d'euro et selon les modalités prévues au contrat et figurant ci-dessus.

Aucun chiffre d'affaires n'ayant été réalisé en 2016, le solde de l'avance reçu n'a pas évolué.

3.11 Compte de résultat

Le chiffre d'affaires de la Société de près de 12 millions d'euros est principalement issu du contrat signé avec Lilly en 2014.

Les charges d'exploitation se sont élevées à 34 millions d'euros contre 32,3 millions pour 2015 et comprennent les postes suivants (en milliers d'euros) :

	Exercice 2016	Exercice 2015
Achat consommés	1 771	1 133
Charges de personnel	11 056	9 434
Charges externes	20 177	20 899
Impôts et taxes	222	255
Dotations aux amortissements et aux provisions	709	491
Autres produits et charges opérationnelles	68	42
Total des charges opérationnelles	34 003	32 254

Le résultat d'exploitation est déficitaire de 21,9 millions d'euros contre un déficit de 4,9 millions d'euros pour l'exercice précédent.

Le résultat financier net de 0,2 millions d'euros en 2016, en baisse de 1,9 million d'euros comparé à l'an dernier, est constitué principalement des variations de gains de change net et des intérêts reçus sur les placements de trésorerie. En 2016, dans un contexte de baisse significative des taux, la rémunération a été bien moindre que les années précédentes.

En conséquence, le résultat courant avant impôts est négatif à 21,7 millions d'euros contre 2,7 millions d'euros pour l'exercice précédent.

Après prise en compte du Crédit d'Impôt Recherche à hauteur de 7,8 millions, le résultat de l'exercice 2016 se solde par une perte nette après impôts de près de 14 millions d'euros comparé à un bénéfice net de 4,5 millions d'euros l'année précédente.

3.12 Bilan

3.12.1 Actif

L'actif immobilisé augmente de manière significative pour passer de 2,4 millions d'euros au 31 décembre 2015 à 8 millions d'euros au 31 décembre 2016. Cette augmentation provient de l'acquisition du bâtiment dans lequel se trouve la Société depuis sa création et dans lequel se situent son centre de recherche et son siège social. Le terrain et le bâtiment représentent 5,6 millions d'euros. Les aménagements et matériels de laboratoires sont également en augmentation pour atteindre 2 millions d'euros comparé à 1,5 millions d'euros l'an dernier.

L'actif circulant s'élève à 70 millions d'euros comparé à 85 millions d'euros l'an dernier. Il est composé des éléments suivants :

- Le poste « Trésorerie et équivalents de trésorerie » est passé de 71,9 millions d'euros au 31 décembre 2015 à 57,8 millions d'euros au 31 décembre 2016. La consommation de cash de 14,1 millions d'euros sur l'exercice reflète le niveau de dépenses important lié aux développements des projets.
- Le poste « autres créances » qui s'établit à 9,3 millions d'euros au 31 décembre 2016 comparé à 7,8 millions d'euros l'an dernier. Il comprend les créances envers l'Etat, notamment le Crédit d'Impôt Recherche de l'exercice (CIR) pour 7,9 millions d'euros, la créance de carry back pour 0,3 million d'euros, la créance de TVA et le Crédit d'Impôt Compétitivité Emploi (CICE). La hausse de 1,5 million s'explique principalement par la hausse des créances envers l'état liée à l'augmentation du Crédit d'Impôt Recherche généré sur les dépenses de l'année.
- Le poste « créances clients » correspond essentiellement à la créance due sur les activités du quatrième trimestre de l'exercice précédent. Celle-ci s'élève à 2,5 millions d'euros pour l'année 2016 comparé à 5,1 millions d'euros en fin d'année 2015. Cette baisse s'explique par le transfert sur le dernier trimestre 2016 d'une partie des activités d'Adocia à Lilly tel que prévu au plan de développement du projet.

Les charges constatées d'avance s'élèvent à 0,6 million d'euros en 2016, contre 0,3 million en 2015.

3.12.2 Passif

Les capitaux propres de la Société s'élèvent à 63,5 millions d'euros comparé à 77,5 millions d'euros l'an dernier. Le capital social s'établit à 685 976 euros au 31 décembre 2016, contre 684 636 euros au terme de l'exercice précédent. La prime d'émission de 79,6 millions d'euros en fin d'exercice 2016 est identiques à 2015.

Le compte de report à nouveau est débiteur de 2,8 millions d'euros comparé à un montant débiteur l'an dernier de 7,3 millions d'euros, la variation correspondant à l'affectation du bénéfice 2015 de 4,5 millions d'euros.

Les avances conditionnées sont stables à 0,9 million d'euros sur les deux exercices, (voir note 3.1 concernant les avances remboursables).

3.12.3 Situation d'endettement de la Société au regard du volume et de la complexité des affaires

Les dettes financières s'élèvent à 5,5 millions d'euros à fin décembre 2016, comparé à 0,2 million d'euros l'an dernier. L'augmentation sur l'année de 5,3 millions d'euros correspond essentiellement aux emprunts contractés pour financer l'achat du bâtiment et des parkings.

Les « **dettes fiscales et sociales** » s'élèvent à 3,7 millions à un niveau comparable à celui de l'an dernier (3,8 millions d'euros).

Les « **dettes fournisseurs** » s'établissent à 4,6 millions d'euros comparé à 5,4 millions d'euros fin décembre 2015.

En application de l'article L. 441-6-1 du code de commerce, les dettes fournisseurs d'un montant total de 4,6 millions d'euros, contre 5,4 millions d'euros pour l'exercice précédent, se décomposent selon les dates d'échéances comme suit :

Catégories de fournisseurs (en milliers d'euros)	Exercice 2016	Exercice 2015
Paie ment comptant	618	1 126
Paie ment à 30 jours	923	1 026
Paie ment à 45 jours	195	271
Paie ment à 60 jours	22	39
Litiges	208	93
Fournisseurs Factures non parvenues	2 833	3 158

4. Proposition d'affectation des résultats de l'exercice 2016

Il est proposé d'affecter la perte de l'exercice clos le 31 décembre 2016 s'élevant à 13,993 millions d'euros au compte de report à nouveau créditeur.

Il est rappelé que la Société n'a pas distribué de dividende au titre des trois derniers exercices clos.

5. Dépenses non déductible 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 15 553 euros au titre des comptes de l'exercice clos le 31 décembre 2016.

6. Engagement hors bilan

6.1 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 1,7 million d'euros au 31 décembre 2016 contre 1.1 million d'euros au 31 décembre 2015. (Se référer à la note 3.11 des annexes aux comptes consolidés établis en normes IFRS, présente dans le paragraphe 20.A du présent document de référence).

6.2 Signature de crédits baux

La Société possède plusieurs biens financés par crédit-bail. Fin décembre 2016, elle est détentrice de cinq contrats. Le premier porte sur un bien dont la valeur d'acquisition est de 0,01 million d'euros financé sur 3 ans et les quatre autres portent sur des équipements dont la valeur totale d'acquisition est de 0,9 million d'euros financés sur 4 ans.

6.3 Cautions données

Dans le cadre des emprunts souscrits pour l'acquisition du bâtiment et des parkings, la Société a consenti les garanties suivantes :

- une inscription d'un privilège de prêteur de deniers et subrogation dans le privilège de vendeur sur le montant de l'acquisition du bâtiment,

- une hypothèque sur l'enveloppe travaux

6.4 Actions gratuites, bons de souscription d'actions, BSA et BSPCE

Les informations relatives aux attributions d'actions gratuites, de bons de souscriptions de parts de créateur d'entreprise, d'options de souscriptions d'actions et de bons de souscription d'actions sont détaillées au chapitre 21.A.5 du présent document de référence.

7. Evènements postérieurs à la clôture

Le 26 janvier 2017, Adocia a annoncé que la société Eli Lilly avait décidé de mettre un terme au contrat de collaboration et de licence signé en décembre 2014 pour le développement de BioChaperone Lispro. Le contrat prend fin à l'issue d'une période de 4 mois pendant laquelle les données et les matériels fabriqués seront transférés à Adocia. La société regagne ainsi ses droits et va poursuivre le développement de ce produit.

4. Rapport des commissaires aux comptes sur les comptes sociaux établis pour l'exercice clos au 31 décembre 2016

ODICEO

ERNST & YOUNG et Autres

Adocia

Exercice clos le 31 décembre 2016

ODICEO	ERNST & YOUNG et Autres
115, boulevard de Stalingrad	Tour Oxygène
C.S. 52038	10-12, boulevard Marius Vivier Merle
69616 Villeurbanne Cedex	69393 Lyon Cedex 03
S.A. au capital de € 275.000	S.A.S. à capital variable
Commissaire aux Comptes	Commissaire aux Comptes
Membre de la compagnie régionale de Lyon	Membre de la compagnie régionale de Versailles

Adocia

Exercice clos le 31 décembre 2016

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 2016, 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 « 1.6 Chiffre d'affaires » de l'annexe aux comptes annuels expose les règles et les méthodes comptables relatives à la reconnaissance des revenus. 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 ou des droits de vote vous ont été communiquées dans le rapport de gestion.

Villeurbanne et Lyon, le 10 avril 2017

Les Commissaires aux Comptes

ODICEO

ERNST & YOUNG et Autres

Sylvain Boccon-Gibod

Sylvain Lauria

5. Tableau des résultats des cinq derniers exercices (en milliers d'euros)

<i>En milliers d'euros normes françaises</i>	31/12/2016	31/12/2015	31/12/2014	31/12/2013	31/12/2012
Capital de l'exercice (en euros)					
Capital social	685 976	684 636	621 608	621 188	619 788
Nombre des actions ordinaires existantes	6 859 763	6 846 363	6 216 076	6 211 876	6 197 876
Nombre des actions à dividendes ordinaires existantes	6 859 763	6 846 363	6 216 076	6 211 876	6 197 876
Nombre maximal d'actions futures à créer					
- par conversion d'obligations					
- par exercice de droit à souscription	105 755	61 750	2 800	7 000	23 100
Operations et résultats de l'exercice (en milliers d'euros)					
Chiffre d'affaires hors taxes	11 976	26 189	41 043	(26)	2 013
Résultat avant impôts, participation des salariés et dot. aux amort. et prov.	(21 096)	(2 131)	24 994	(12 540)	(10 732)
Impôts sur les bénéfices	(7 812)	(7 101)	617	(3 218)	(3 069)
Participation des salariés due aux titres de l'exercice			421		
Résultat après impôts, participation des salariés et dot. aux amort. et prov.	(13 993)	4 478	23 733	(9 689)	(8 029)
Résultat distribué	0	0	0	0	0
Résultats par action (en euros par action)					
Résultat après impôts, participation des salariés, mais avant dot. aux amort. et prov.	(19,4)	0,7	3,9	(1,5)	(1,2)
Résultat après impôts, participation des salariés, et dot. aux amort. et prov.	(2,0)	0,7	3,8	(1,6)	(1,3)
Dividende attribué à chaque action					
Personnel (en milliers d'euros)					
Effectif moyen des salariés employés pendant l'exercice	120	95	77	72	64
Montant de la masse salariale de l'exercice	7 622	6 410	4 982	3 745	3 531
Montant des sommes versés au titre des avantages sociaux de l'ex (Sécurité sociale, œuvres sociales)	3 502	2 953	2 329	1 669	1 380

C. POLITIQUE DE DISTRIBUTION DES DIVIDENDES

1. Dividendes versés au cours des trois derniers exercices

Néant.

2. Politique de distribution des dividendes

La Société se positionne en tant que valeur de croissance et n'entend pas, à la date de dépôt du présent document de référence, adopter une politique de versement de dividendes réguliers.

D. PROCEDURES JUDICIAIRES ET D'ARBITRAGE

La Société n'a été impliquée, au cours de la période de 12 mois précédant la date de dépôt 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 de dépôt du présent document de référence.

E. CHANGEMENT SIGNIFICATIF DE LA SITUATION FINANCIERE OU COMMERCIALE

Néant.

21. INFORMATIONS COMPLEMENTAIRES

A. CAPITAL SOCIAL

1. Montant du capital social

À la date de dépôt du présent document de référence, le capital de la Société s'élève à 685.976,30 euros divisé en 6.859 763 actions ordinaires de 0,10 euro de nominal chacune, entièrement libérées.

2. Titres non représentatifs du capital

Néant.

3. Etat des nantissements, garanties et sûretés pesant sur les actions de la Société

Néant.

4. Acquisition par la Société de ses propres actions

L'assemblée générale mixte de la Société réunie le 21 juin 2016 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. Cette autorisation a remplacé l'autorisation, ayant le même objet, consentie le 27 mai 2015, les conditions définies par cette dernière étant identiques à celles consenties le 21 juin 2016.

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, dans les termes de la huitième résolution adoptée par l'assemblée générale du 21 juin 2016.

Prix d'achat maximum : 200 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 autorisation ;

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 : 5.000.000 euros

Les actions ainsi rachetées pourront être annulées.

Le 5 mai 2014, la Société a annoncé qu'elle mettait fin, en date du 30 avril 2014, au contrat de liquidité en date du 14 mars 2012 confié à DSF MARKETS (anciennement BIL Finance). Les moyens qui figuraient alors au compte de liquidité à cette date étaient constitués de 15.026 titres Adocia et de 502.312,46 euros en espèces.

Le 19 mai 2014, la Société a annoncé la signature d'un contrat de liquidité avec Kepler Capital Markets et a alloué 15.026 titres Adocia et 300.000 euros en espèces.

Fin décembre 2014, 2.323 titres Adocia et 778.747,18 euros en espèces figuraient au compte du contrat conclu entre la Société et Kepler Capital Markets.

Conformément aux termes du contrat de liquidité, la Société a décidé le 10 février 2015 de procéder à une reprise partielle des moyens affectés à ce contrat à hauteur d'un montant de 700.000 euros. Le 10 septembre 2015, les moyens mis à disposition dans le cadre du contrat de liquidité confié à Kepler Capital Markets S.A ont été augmentés de 200.000 euros. Fin décembre 2015, la Société détenait dans le cadre de ce contrat 4.185 actions et 132 740 euros en espèce

Au cours de l'exercice 2016, le programme de rachat d'actions a 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 2016, la Société détenait dans le cadre de ce contrat 760 actions (représentant 0,01% du capital), d'une valeur nominale de 0,10 euro chacune, et d'une valeur comptable totale de 39 592,40 euros évaluée au cours d'achat des actions. Ces actions ont été achetées à un prix moyen de 52,10 euros. Au cours de l'exercice 2016, 54 700 actions ont été achetées et 58 125 actions ont été vendues dans le cadre desdits contrats. Le cours moyen d'achat était de 54,98 euros et le cours moyen de vente était de 55,23 euros. Les frais de négociation se sont élevés à 22 500 euros pour l'année 2016. Hors contrat de liquidité, la Société n'a acquis aucune action propre.

Au 31 décembre 2016, la Société détenait dans le cadre de ce contrat 760 actions et 335 365,88 euros en espèces

5. Capital potentiel

A la date de dépôt du présent document de référence, les titres donnant accès au capital sont de trois natures différentes. Le détail figure ci-dessous :

5.1 Plan de bons de souscription d'actions (BSA)

	BSA 06-2011	BSA 09-2011	BSA 12-2013
Date d'assemblée	17 juin 2011	17 juin 2011	18 juin 2013
Date décision du président / conseil d'administration	Par AG	27 sept 2011	13 déc 2013
Nombre de BSA autorisés	140	70	30 000
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 mandataires sociaux			D.Takizawa K.Smirnyagina
Point de départ d'exercice des BSA	17/06/2011	27/09/2011	13/12/2013
Date d'expiration des BSA	17/06/2021	27/09/2021	13/12/2023
Prix d'émission des 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 de dépôt du présent document de référence	0	700	0
Nombre cumulé de BSA caduques ou annulés à la date de dépôt du présent document de référence	0	0	
BSA restantes à la date de dépôt du présent document de référence	140	0	20 000
Nombre total d'actions pouvant être souscrites à la date de dépôt du présent document de référence	1 400 ⁽¹⁾	0 ⁽¹⁾	20 000

(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) Les BSA₁₂₋₂₀₁₃ sont exerçables en totalité à la date du présent document de référence et pendant une période de 10 ans. A la date de dépôt du présent document de référence, l'exercice intégral de l'ensemble des BSA attribués pourrait conduire à la création de 21.400 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).

5.2 Actions gratuites

Date des CA ayant décidé l'attribution	23/01/2008	06/06/2008	15/12/2009	05/03/2010	07/12/2010	10/12/2015	16/12/2015	15/03/2016	13/12/2016	Total
Nombre d'actions gratuites attribuées	42 000	5 600	5 600	5 600	5 600	39 150	22 600	20 000	40 000	186 150
Actions annulées	2 100	0	0	0	0	1 495	1 800	0	0	5 395
Actions acquises et disponibles	39 900	5 600	5 600	4 200	4 200	0	0	0	0	59 500
Actions cédées	12 100		410	400	0	0	0	0	0	12 910
Actions acquises et restant disponibles	27 800	5 600	5 190	3 800	4 200	0	0	0	0	46 590
Actions acquises en cours de conservation	0	0	0	1 400	1 400	0	12 700	0	0	15 500
Actions attribuées mais non encore acquises	0	0	0	0	0	37 655	8 100	20 000	40 000	105 755

En 2016, deux plans d'actions gratuites ont été décidés :

- Un premier plan, décidé par le conseil du 15 mars 2016 portant sur un nombre total de 20 000 actions, a été mis en place au bénéfice d'Olivier Soula, directeur général délégué. Sur le nombre total d'actions attribué, 12 000 actions sont soumises à des conditions de performance définies sur 2 ans et seront donc définitivement acquises en tout ou partie au 15 mars 2018. Le reste, soit 8 000 actions, sera définitivement acquis par quart, à l'expiration de chaque année écoulée, avec un premier quart le 15 mars 2017. L'acquisition définitive des actions est subordonnée à la présence d'Olivier Soula dans le groupe Adocia jusqu'à l'expiration de chaque période considérée. La période de conservation a été fixée à un an commençant à courir à compter de l'expiration de chaque période d'acquisition.

- Un deuxième plan, décidé par le conseil du 13 décembre 2016 et portant sur 40 000 actions a été mis en place au bénéfice des salariés relevant d'une des catégories suivantes : directeurs, chef de service, chef de projet sénior et/ou expert, chercheur sénior / expert, technicien sénior / expert et cadre administratif sénior / expert. Un quart des actions ainsi attribuées sera définitivement acquis à l'expiration de chaque année écoulée à compter du 13 décembre 2016, avec un premier quart le 13 décembre 2017. L'acquisition définitive des actions est conditionnée à la présence du bénéficiaire concerné dans le groupe Adocia jusqu'à l'issue de chaque période d'acquisition considérée. La période de conservation a été fixée à un an commençant à courir à compter de l'expiration de chaque période d'acquisition

5.3 Bons de souscription de parts de créateurs d'entreprise (BSPCE)

Date d'attribution	13/12/2013	13/12/2013	25/09/2014	25/09/2014	25/09/2014	16/12/2015	15/03/2016	TOTAL
	Plan 2013 n°1	Plan 2013 n°2	Plan 2014 n°1	Plan 2014 n°2	Plan 2014 Dirigeants	Plan 2015 Dirigeants	Plan 2016 Dirigeants	
Nombre de BSPCE attribués (2)	28 000	22 400	14 000	5 600	100 000	40 000	40 000	250 000
Nombre de BSPCE annulés	-	-	2 800	5 600	-	-	16 000	24 400
Nombre de Bons soucrits restants	28 000	22 400	11 200		100 000	40 000	24 000	225 600
Nombre de BSPCE exercés	4 900	700	-	-	-	-	-	5 600
Nombre de BSPCE restant à exercer	23 100	21 700	11 200		100 000	40 000	24 000	220 000

(2) Le calendrier d'exercice des plans de BSPCE est détaillé au paragraphe 9.2.

A la date de dépôt du présent document de référence, 220 000 BSPCE attribués au titre des Plans 2013, 2014, 2015 et 2016 sont exerçables et l'exercice intégral de ces BSPCE pourrait conduire à la création de 220 000 actions de 0,10 euro de nominal.

5.4 Options de Souscription d'Actions (Stock-options)

	Options de souscription d'actions	
Date d'assemblée	18 juin 2013	12 novembre 2015
Conseil d'administration ayant attribué les options	31 mars 2015	16 décembre 2015
Nombre total d'options attribuées	20 000	4 000
<i>Dont le nombre pouvant être souscrits par les certains salariés ⁽¹⁾</i>	20 000	4 000
<i>Dont le nombre pouvant être souscrits par certains mandataires sociaux</i>	0	0
Point de départ d'exercice des options	01/01/2016	01/01/2017
Date d'expiration des options	31/03/2025	16/12/2025
Prix d'exercice	55,64€	71,12€
Modalités d'exercice	¼ exerçable à compter du 01/01/2016, puis chaque quart supplémentaire à l'expiration de chaque année écoulée à compter du 01/01/2016	¼ exerçable à compter du 01/01/2017, puis chaque quart supplémentaire à l'expiration de chaque année écoulée à compter du 01/01/2017

Nombre d'actions souscrites à la date de dépôt du présent document de référence	0	0
Nombre total d'options restantes à la date du dépôt du présent document de référence	20 000	4 000
Nombre total d'actions pouvant être souscrites à la date de dépôt du présent document de référence	0	0

(1) les options ont été attribuées au bénéfice de deux salariés d'Adocia Inc.

B. CAPITAL AUTORISE

1. Délégations en cours et utilisations faites

	Durée de validité / Expiration	Plafond (valeur nominale)	Modalités de détermination du prix	Date et modalités d'utilisation par le conseil d'administration
Assemblée générale du 21 juin 2016				
Délégation consentie 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	21 décembre 2017 ou (ii) la date à laquelle les conditions prévues à l'article 163 bis G du Code général des impôts cesseraient d'être satisfaites	150.000 actions	Se référer au (1)	Le conseil n'a pas fait usage de cette délégation
Délégation consentie au conseil d'administration à l'effet de procéder à l'augmentation du capital par émission d'actions ordinaires ou toutes valeurs mobilières donnant accès au capital avec suppression du droit préférentiel de souscription au profit d'une catégorie de personnes dans le cadre d'une ligne de financement en fonds propres,	18 mois / 21 décembre 2017	65.000 €	Se référer au (2)	Le conseil n'a pas fait usage de cette délégation au cours de l'exercice
Assemblée générale du 12 novembre 2015				
Autorisation donnée au conseil de consentir des options de souscription ou d'achat d'actions de la Société	38 mois / 12 janvier 2019	200.000 actions (3)	Se référer au (4)	Le conseil a fait usage de cette autorisation en attribuant 4.000 options de souscription

				d'actions le 16 décembre 2015
Autorisation donnée au conseil de procéder à l'attribution gratuite d'actions existantes ou à émettre	38 mois/ 12 janvier 2019	200.000 actions et dans la limite de 10% du capital existant au moment de l'attribution (3)	N/A	Le conseil a fait usage de cette autorisation en attribuant : - 39.150 actions le 10 décembre 2015, 22.600 actions le 16 décembre 2015, 20 000 actions le 15 mars 2016 et 40 000 actions le 13 décembre 2016.
Délégation consentie au conseil d'administration à l'effet d'émettre des 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 a mis ou viendrait à mettre en place	18 mois/ 12 mai 2017	40.000 BSA donnant droit à 40.000 actions (3)	Se référer au (5)	Le conseil n'a pas fait usage de cette délégation au cours de l'exercice
Assemblée générale du 27 mai 2015				
Délégation consentie au conseil d'administration à l'effet de procéder à l'émission, 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	26 mois/ 27 juillet 2017	210.000 € (6)		Le conseil n'a pas fait usage de cette délégation
Délégation consentie au conseil d'administration à l'effet de procéder à l'émission avec suppression du droit préférentiel de souscription, par une offre	26 mois/ 27 juillet 2017	135.000 € (6)	Se référer au (7)	Le conseil n'a pas fait usage de cette délégation

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				
Délégation consentie au conseil d'administration à l'effet de procéder à l'augmentation du 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)	26 mois/ 27 juillet 2017	135.000 € (3) et dans la limite de 20% du capital social existant à la date de l'opération et par an	Se référer au (7)	Le conseil n'a pas fait usage de cette délégation au cours de l'exercice
Autorisation donnée 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	26 mois/ 27 juillet 2017	dans la limite de 10% du capital social par an	Se référer au (8)	Le conseil n'a pas fait usage de cette autorisation au cours de l'exercice
Délégation de compétence donnée au conseil à l'effet d'augmenter le nombre de titres à émettre en cas d'augmentation de capital avec ou sans droit préférentiel de souscription	26 mois/ 27 juillet 2017	15% de l'émission initiale (6) (9)	Même prix que l'émission initiale	Le conseil n'a pas fait usage de cette délégation au cours de l'exercice
Délégation de compétence consentie au conseil à l'effet de procéder à l'émission 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	26 mois/ 27 juillet 2017	68.000 € (6)		Le conseil n'a pas fait usage de cette délégation au cours de l'exercice

composante d'échange initiée par la Société.				
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/ 27 juillet 2017	68.000 € et dans la limite de 10% du capital social par an (6)		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/ 27 juillet 2017	100.000 €		Le conseil n'a pas fait usage de cette délégation

(1) Le prix de souscription sera déterminé par le conseil d'administration au moment de l'attribution des BSPCE et devra être au moins égal à la plus élevée des trois valeurs suivantes :

- le prix de vente d'une action à la clôture sur le 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 ;

(2) le prix d'émission des actions émises sera déterminé par le conseil d'administration et sera au moins égal à la moyenne des cours moyens pondérés par les volumes des 3 dernières séances de bourse précédant la fixation du prix de l'émission éventuellement diminué d'une décote maximale de 20 %, en tenant compte s'il y a lieu de leur date de jouissance ; étant précisé que (i) dans l'hypothèse de l'émission de valeurs mobilières donnant accès au capital, le prix d'émission des actions susceptibles de résulter de leur exercice, de leur conversion ou de leur échange pourra le cas échéant être fixé, à la discrétion du conseil d'administration, par référence à une formule de calcul définie par celui-ci et applicable postérieurement à l'émission desdites valeurs mobilières (par exemple lors de leur exercice, conversion ou échange) auquel cas la décote maximale susvisée pourra être appréciée, si le conseil le juge opportun, à la date d'application de ladite formule (et non à la date de fixation du prix de l'émission), et (ii) le prix d'émission des valeurs mobilières donnant accès au capital le cas échéant émises en vertu de la présente résolution sera tel que la somme le cas échéant perçue immédiatement par la Société, majorée de celle susceptible d'être perçue par elle lors de l'exercice ou de la conversion desdites valeurs mobilières, soit, pour chaque action émise en conséquence de l'émission de ces valeurs mobilières, au moins égale au montant minimum susvisé,

(3) La somme (i) des actions susceptibles d'être émises ou acquises sur exercice des options attribuées, (ii) des actions qui seraient attribuées gratuitement, (iii) des actions susceptibles d'être émises sur exercice des bons de souscription de parts de créateur d'entreprise et (iv) des actions susceptibles d'être émises sur exercice des bons de souscription d'actions ne pourra excéder 250.000 actions, étant précisé que s'ajoutera à ce plafond le montant supplémentaire des actions à émettre pour préserver, conformément aux stipulations contractuelles applicables, les droits des porteurs de valeurs mobilières et autres droits donnant accès à des actions

(4) Le prix d'achat ou de souscription par action sera fixé par le conseil d'administration au jour où l'option est consentie dans les limites prévues la loi et la présente résolution sans pouvoir 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 arrondi à l'euro inférieur, ni, s'agissant des options d'achat d'actions, à 80 % du cours moyen d'achat des actions auto-détenues par la Société arrondi à l'euro inférieur.

(5) Le prix d'émission d'un BSA sera déterminé par le conseil d'administration au jour de l'émission dudit BSA en fonction des caractéristiques de ce dernier et sera au moins égal à 5% de la moyenne des cours moyens pondérés par les volumes des cinq (5) dernières séances de bourse sur le marché réglementée d'Euronext paris précédant la date d'attribution dudit BSA par le conseil. Le prix de souscription d'une action ordinaire de la Société sur exercice d'un BSA, sera déterminé par le conseil d'administration au moment de l'attribution des BSA et devra être au moins égal à la plus élevée des deux valeurs suivantes :

- le prix de vente d'une action à la clôture sur le marché réglementé le jour précédant celui de la décision du conseil d'attribuer les BSA ; et
- la moyenne pondérée des cours cotés aux vingt séances de bourse précédant le jour de la décision du conseil d'attribuer les BSA ;

(6) Ces montants ne sont pas cumulatifs. Le plafond cumulé maximum autorisé pour les augmentations de capital en valeur nominale est fixé à 210.000 €. 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 € ;

(7) 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 ;

(8) 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, étant précisé que dans l'hypothèse de l'émission de valeurs mobilières donnant accès au capital, le prix d'émission des actions susceptibles de résulter de leur exercice, de leur conversion ou de leur échange pourra le cas échéant être fixé, à la discrétion du conseil d'administration, par référence à une formule de calcul définie par celui-ci et applicable postérieurement à l'émission desdites valeurs mobilières (par exemple lors de leur exercice, conversion ou échange) auquel cas la décote maximale susvisée pourra être appréciée, si le conseil le juge opportun, à la date d'application de ladite formule (et non à la date de fixation du prix de l'émission), et
- 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,

(9) 15% ou toute autre fraction qui aurait été déterminée par décret.

2. 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.

3. Historique du capital social

3.1 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€
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	43.056 €	3.647.273,76 €	43.056	323.063	1	323.063 €	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
	d'actions de préférence de catégorie A à BSA Tranche 2 et BSA Ratchet attachés							
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€
07 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
02 04 2014	Acquisition définitive	140€	-	1.400	6.213.276	0,10	621.327,60€	N/A

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
	d'actions gratuites							
16 12 2014	Acquisition définitive d'actions gratuites	280€	-	2.800	6.216.076	0,10	621.607,60€	N/A
26 03 2015	Exercice de BSA et BSCPE	280€	11 815	2 800	6.218. 876	0,10	621.887,60€	N/A
26 03 2015	Placement privé	62.188,70	31.902.803,10	621.887	6.840.763	0,10	684.076,30€	N/A
31 03 2015	Acquisition définitive d'actions gratuites	140€		1 400	6.842.163	0,10	684.216,30€	N/A
28 07 2015	Exercice BSPCE	280€	15 848€	2 800	6.844.963	0,10	684.496,30€	N/A
16 12 2015	Acquisition définitive d'actions gratuites	140€		1 400	6 846 363	0,10	684.636,30€	N/A
21 06 2016	Exercice de BSPCE	70€	3 962	700	6 847 063	0,10	684 706,30€	N/A
16 :12/2016	Acquisition définitive d'actions gratuites	1 270€		12 700	6 859 763	0,10	685 976,30€	N/A

(i) Les 400.000 parts composant le capital social ont été libérées à hauteur du 1/5ème le 16 décembre 2005, puis libérées à hauteur du solde le 20 décembre 2005.

(ii) Réduction de capital par annulation pure et simple de 300.000 parts sociales.

(iii) 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.

3.2 Evolution de la répartition du capital de la Société depuis le 31 décembre 2014 :

	Situation au 31 décembre 2016			Situation au 31 décembre 2015			Situation au 31 décembre 2014		
	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	1 513 933	22,1%	31,4%	1 525 933	22,3%	31,8%	1 540 933	24,8%	32,0%
Gérard Soula	898 463	13,1%	18,8%	898 463	13,1%	18,8%	898 463	14,5%	18,6%
Olivier Soula	297 490	4,34%	6,16%	307 490	4,49%	6,32%	317 490	5,11%	6,60%
Rémi Soula	300 490	4,38%	6,14%	302 490	4,42%	6,32%	307 490	4,95%	6,40%
Laure Soula	17 490	0,3%	0,4%	17 490	0,3%	0,4%	17 490	0,3%	0,4%
Investisseurs financiers	1 168 209	17,0%	24,4%	1 166 639	17,0%	24,4%	1 831 650	29,5%	38,1%
Innobio (<i>Bpifrance Investissement</i>)	625 923	9,1%	13,1%	625 923	9,1%	13,1%	700 020	11,3%	14,6%
Fonds BioAM (<i>Bpifrance Investissement</i>)	112 716	1,6%	2,4%	112 716	1,6%	2,4%	286 256	4,6%	6,0%
<i>Sous total Bpifrance investissement</i>	<i>738 639</i>	<i>10,8%</i>	<i>15,4%</i>	<i>738 639</i>	<i>10,8%</i>	<i>15,4%</i>	<i>986 276</i>	<i>15,9%</i>	<i>20,5%</i>
Fonds IdInvest		0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00
Fonds Amundi	1 570	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00
Fonds Viveris	67 439	1,0%	1,4%	67 439	1,0%	1,4%	364 754	5,9%	7,6%
Oréo Finance	40 561	0,6%	0,8%	40 561	0,6%	0,8%	81 561	1,3%	1,7%
Famille Délégée		0,0%	0,0%	0	0,0%	0,0%	17 090	0,3%	0,4%
SHAM (1)	320 000	4,7%	6,7%	320 000	4,7%	6,7%	381 969	6,1%	7,9%
Salariés clés	43 870	0,64%	0,82%	40 270	0,65%	0,76%	50 090	0,8%	0,9%
Comité Scientifique (BSA)	700	0,0%	0,0%	700	0,0%	0,0%	0	0,0%	0,0%
Administrateurs (BSA)	0	0,0%	0,0%	0	0,0%	0,0%	0	0,0%	0,0%
Autocontrôle	760	0,01%	0,0%	4 185	0,06%	0,0%	2 323	0,0%	0,0%
Autres actionnaires *	4 132 291	60,2%	43,4%	4 108 636	60,0%	43,1%	2 791 080	44,9%	29,1%
Total	6 859 763	100,0%	100,0%	6 846 363	100,0%	100,0%	6 216 076	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) **105 755** 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 se trouvent en période d'acquisition tel que plus amplement décrit au paragraphe 21.1.7 du présent document de référence et (ii) **1.400** bons de souscription d'actions donnant droit à la souscription de 1.400 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) et (iii) **20 000** bons de souscription d'actions donnant droit à la souscription de 20 000 actions attribués aux administrateurs indépendants (iv) **220 000** bons de souscription de parts de créateur d'entreprise donnant droit à la souscription de 200 000 actions et (v) **24.000** options de souscription d'actions donnant droit à la souscription de 24.000 actions.

(2) En ce compris les actions le cas échéant détenues au porteur par les investisseurs financiers historiques de la Société.

3.3 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 2014, le cours de bourse a atteint son plus bas niveau le 3 janvier 2014 à 5,93 euros et son niveau le haut le 31 décembre 2014 à 48,25 euros.

Au cours de l'exercice 2015, le cours de bourse a atteint son plus bas niveau le 27 mars 2015 à 51,01 euros et son niveau le haut le 20 juillet 2015 à 93,65 euros. Fin décembre 2015, le cours s'établissait à 73,22 euros conduisant à une capitalisation boursière de 501 millions d'euros.

Au cours de l'exercice 2016, le cours de bourse a atteint son plus bas niveau le 11 février 2016 à 44,43 euros et son niveau le haut le 5 janvier 2016 à 71,76 euros. Fin décembre 2016, le cours s'établissait à 61 euros conduisant à une capitalisation boursière de 418 millions d'euros

Sur les premiers mois de l'exercice 2017, suite à l'annonce de la fin de contrat de collaboration avec Eli Lilly, le titre est passé de 61 euros au 1er janvier 2017 à 19,14 euros au 7 avril 2017, faisant ainsi ressortir la capitalisation boursière de la Société à un montant 131 millions euros.

C. ACTE CONSTITUTIF ET STATUTS

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.

2. Organes de direction et de surveillance

2.1 Conseil d'administration

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.

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.

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.

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.

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 à 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.

3. Droits, privilèges et restrictions attachés aux actions de la Société

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.

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, bénéfices 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.

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. (...).

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.

3.5 Limitation des droits de vote

Aucune clause statutaire ne restreint le droit de vote attaché aux actions.

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.

3.7 Rachat par la Société de ses propres actions

Se référer au paragraphe 21.A.4 « Acquisition par la Société de ses propres actions ».

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.

5. Assemblées générales d'actionnaires

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'inscription comptable des titres au nom de l'actionnaire ou de l'intermédiaire inscrit pour son compte au deuxième 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.

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.

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.

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).

A. 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 :

- 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.
- 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.

B. 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 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.

Au cours de la période allant du 1er octobre 2013 au 30 septembre 2014, la Société n'ayant pas engagé de dépenses de prospection sur les marchés visés, le contrat est résilié. Par conséquent, la Société est entrée en période d'amortissement sur les sommes reçues jusqu'alors, c'est-à-dire 91 milliers d'euro et selon les modalités prévues au contrat et figurant ci-dessus. Par courrier reçu le 27 novembre 2014, la Coface a précisé que la période de garantie était prolongée de 2 ans, soit du 1^{er} octobre 2013 au 1^{er} octobre 2018.

C. CONTRAT DE LICENCE ET DE COLLABORATION AVEC ELI LILLY

Se reporter au paragraphe 11.D.2. du présent document de référence.

D. ACQUISITION D'UNE LICENCE EXCLUSIVE SUR UNE NANOTECHNOLOGIE (DRIVEIN®)

Se reporter au paragraphe 11.D.3. du présent document de référence.

23. INFORMATIONS PROVENANT DE TIERS, DECLARATIONS D'EXPERTS ET DECLARATIONS D'INTERETS

A. DESIGNATION DES EXPERTS

Néant

B. DESIGNATION 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 de dépôt du présent document de référence, la Société détient 100% d'une filiale Adocia, Inc., basée aux Etats-Unis (se reporter au chapitre 7 du présent document de référence).

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 cutanée
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

27. ANNEXE I - RAPPORT DU PRESIDENT SUR LE CONTROLE INTERNE

ADOCIA

Société anonyme au capital de 685.976,30 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 2016 ainsi que des procédures de contrôle interne et de gestion des risques mises en place par Adocia (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 7 mars 2017.

A. GOUVERNEMENT D'ENTREPRISE

1.1 Modalités du gouvernement d'entreprise

Jusqu'au 24 octobre 2011, la Société 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 et révisé en septembre 2016 par MiddleNext et validé en tant que code de référence par l'Autorité des marchés financiers (le « Code MiddleNext »).

Lors de sa séance du 7 mars 2017, le conseil d'administration, conformément à la recommandation n°19 a pris connaissance des points de vigilance du code et s'engage à les revoir régulièrement.

Le Conseil a initié une démarche visant à se mettre progressivement en conformité avec les recommandations du code MiddleNext tel que revu dans son édition de septembre 2016 et a, à cet effet, modifié son règlement intérieur, lors du conseil d'administration du 7 mars 2017.

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.

1.2 Composition du Conseil d'administration

Au 31 décembre 2016, le conseil d'administration de la Société était constitué de six administrateurs, dont 2 indépendants :

Nom	Mandat	Administrateur indépendant	Année de première nomination	Echéance du mandat	Comités
Monsieur Gérard Soula	Président du conseil d'administration	Non	AG du 24/10/2011	AG devant statuer sur les comptes de l'exercice clos le 31/12/2016	-
Monsieur Olivier Soula	Directeur général délégué, Administrateur	Non	AG du 24/10/2011.	AG devant statuer sur les comptes de l'exercice clos le 31/12/2016	-
Monsieur Olivier Martinez	Administrateur	Non	AG du 24/10/2011	AG devant statuer sur les comptes de l'exercice clos le 31/12/2016	Membre du Comité d'Audit
Bpifrance Investissement représenté par Monsieur Laurent Arthaud	Administrateur	Non	AG du 24/10/2011	AG devant statuer sur les comptes de l'exercice clos le 31/12/2016	Président du Comité des Rémunérations
Madame Dominique Takizawa	Administrateur	Oui	AG du 24/10/2011	AG devant statuer sur les comptes de l'exercice clos le 31/12/2016	Présidente du Comité d'Audit

Madame Ekaterina Smirnyagina	Administrateur	Oui	AG du 18/06/2013.	AG devant statuer sur les comptes de l'exercice clos le 31/12/2018	Membre du Comité des Rémunérations
------------------------------	----------------	-----	-------------------	--	------------------------------------

Conformément à la recommandation n°1 du code Middlednext, les administrateurs dirigeants n'exercent pas plus de deux autres mandats.

1.2.1 Représentation équilibrée des hommes et des femmes

Le conseil compte deux femmes parmi ses six membres, en conformité avec la loi du 27 janvier 2011 sur la représentation équilibrée des hommes et des femmes au sein des conseils, l'écart entre le nombre d'administrateur de chaque sexe n'étant pas supérieur à deux.

1.2.2 Administrateurs indépendants

Conformément à son règlement intérieur, le conseil d'administration a décidé de retenir la définition de l'indépendance proposée par le Code Middlednext en sa recommandation n°3 « Composition du Conseil », laquelle se caractérise par les cinq critères suivants :

- n'être ni salarié ou mandataire social dirigeant de la Société, ni salarié ou mandataire social dirigeant de l'une des sociétés de son groupe et ne pas l'avoir été au cours des cinq dernières années ;
- ne pas être, et ne pas avoir été au cours des deux dernières années, en relation d'affaires significatives avec la Société ou son groupe (client, fournisseur, concurrent, prestataire, créancier, banquier etc ...) ;
- ne pas être actionnaire de référence de la Société ou détenir un pourcentage de droit de vote significatif ;
- ne pas avoir de relation de proximité ou de lien familial proche avec un mandataire social ou un actionnaire de référence de la Société ; et
- ne pas avoir été commissaires aux comptes de la Société au cours des six dernières années.

Dans sa séance du 7 mars 2017, le conseil d'administration a validé que deux de ses membres remplissaient tous les critères, à savoir Mme Dominique Takizawa et Mme Ekaterina Smirnyagina. Tous les ans, le Conseil d'Administration examine au cas par cas la situation de ses membres vis-à-vis des critères ci-dessus.

1.2.3 Durée des mandats

Les membres du conseil d'administration sont nommés par l'assemblée générale ordinaire pour une durée de 3 ans. Le renouvellement des administrateurs n'est pas échelonné, comme le recommande le code Middlednext. En effet, 5 membres sur six sont renouvelés à la même échéance.

La Société réfléchit à modifier ses statuts et à s'organiser afin de mettre en place un renouvellement des mandats, comme le prévoit la recommandation n°9, avec renouvellement des sièges par tiers chaque année.

1.2.4 Règles de déontologie

Le règlement intérieur, le code de déontologie et la charte de communication financière ont été validés par le conseil d'administration. Ces documents rappellent les règles que doivent suivre les membres du Conseil, conformément à la recommandation n°1 du code Middlednext.

1.2.5 Choix des administrateurs

Lors de la nomination ou du renouvellement du mandat de chaque administrateur, une information sur son expérience, sa compétence et la liste des mandats exercés est communiquée dans le document de référence et

à l'assemblée générale. Ces informations sont mises en lignes sur le site internet de la Société, comme le prévoit le code Middlednext dans sa recommandation n°8. La nomination ou le renouvellement de chaque administrateur fait l'objet d'une résolution distincte soumise au vote des actionnaires.

1.3 Conditions de préparation et d'organisation des travaux du conseil

Le Conseil d'administration de la Société s'est doté d'un **règlement intérieur**, conformément à la recommandation n°7 du code Middlednext. Ce document, validé par le conseil d'administration dans sa séance du 24 octobre 2011 et modifié par le conseil d'administration dans sa séance du 7 mars 2017 et disponible sur le site internet de la Société.

En conformité avec la recommandation n°2, ce règlement intérieur prévoit dans l'article « obligation de révélation » relatif à prévention des conflits d'intérêts l'obligation pour un administrateur se trouvant dans une telle situation d'en informer les membres du conseil et d'identifier s'il doit s'abstenir de voter et/ou prendre part aux débats.

Préalablement à la tenue des séances du conseil d'administration, et comme le prévoit le règlement intérieur, **l'ordre du jour de la réunion et les documents préparatoires** sont adressés aux membres du Conseil, dans un délai raisonnable, de nature à les informer sur l'agenda et sur toutes questions qui sont soumises à l'examen du conseil. En conformité avec la recommandation n°4 du code Middlednext, en dehors des séances du conseil et lorsque l'actualité de la Société le justifie, les administrateurs reçoivent régulièrement toutes les informations importantes de la société, susceptibles d'avoir un impact sur ses engagements et sa situation financière. Ils peuvent solliciter toute explication ou la production d'informations complémentaires, et plus généralement formuler toute demande d'accès à l'information qui leur semblerait utile.

1.4 Organisation des comités

Conformément à la recommandation n°6 du code Middlednext, il est précisé que le conseil d'administration a décidé de s'organiser avec deux comités spécialisés : le comité d'audit et le comité des rémunérations

1.4.1 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 et à la gestion des risques, 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 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 de ce rapport, 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 financière et de secrétaire générale qu'elle a tenus auprès de Sanofi Pasteur, Biomérieux et Institut Mérieux.

Le comité d'audit s'est réuni quatre fois au cours de l'exercice 2016, les 12 janvier, 11 mars, 18 juillet et 20 décembre 2016.

1.4.2 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 la politique de rémunération proposée par la direction générale pour les dirigeants mandataires sociaux de la Société et ses salariés. Il formule auprès du conseil d'administration ses recommandations et propositions concernant ces rémunérations (fixes, variables, exceptionnelles). Il valide les objectifs définis pour l'attribution des *incentives* long terme (AGA, BSPCE, stock - options, BSA) et évalue ensuite la performance réalisée en fin d'année.

Le Comité des rémunérations est 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 rapport, les membres du comité des rémunérations sont :

- Madame Ekaterina Smirnyagina, membre indépendant et administrateur ; et
- Monsieur Laurent Arthaud, administrateur.

Monsieur Laurent Arthaud assure la présidence de ce comité.

Au cours de l'exercice 2016, le comité s'est réuni 3 fois : les 23 février, 14 novembre et 2 décembre 2016.

1.5 Réunions du conseil d'administration

Le fonctionnement du conseil d'administration (convocation, réunions, quorum, information des administrateurs) est conforme aux dispositions légales et statutaires de la société et précisé dans son règlement intérieur.

Le conseil d'administration 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. Il procède également à la nomination du président du conseil, du directeur général et des directeurs généraux délégués et arrête leur rémunération. Il a également pour mission d'arrêter les comptes sociaux et consolidés, de convoquer les actionnaires en assemblée, d'en fixer l'ordre du jour et le texte des résolutions. Enfin, il procède aux contrôles et vérifications qu'il juge opportuns et autorise les conventions relevant des articles L. 225-38 et suivants du Code de commerce.

Au cours de l'exercice écoulé, le conseil d'administration de la Société s'est réuni à six reprises (se conformant ainsi à la recommandation n°5 du code Middlenext) aux dates suivantes : les 15 mars, 28 avril, 21 juin, 20 juillet, 22 septembre, 10 novembre et 13 décembre 2016. Le président du conseil a présidé ces six réunions, le taux de participation de l'ensemble des membres était de 92%.

Lors de ses séances, les principaux points suivants ont été traités :

- Points sur le financement de la Société ;
- Opportunité d'une levée de fonds ;
- Négociation en cours avec partenaires potentiels ;
- Avancement des projets développés sur fonds propres et du projet développé en partenariat ;
- Rénovation du bâtiment et acquisition immobilière complémentaire ;
- Points financiers : révisés trimestriels, plan à 3 ans 2017-2019, examen et arrêté des comptes sociaux et consolidés 2015, présentation et approbation du budget 2017. ;
- Points relatifs aux rémunérations : Approbation des rémunérations pour l'exercice, attribution de bons de souscription de parts de créateur d'entreprise, attribution gratuite d'actions, attributions d'options de souscription d'actions, constatation de l' acquisition définitive d'actions gratuites, fixation des jetons de présence ;
- Convocation de l'assemblée générale des actionnaires : ordre du jour et texte des résolutions ;

Comme le prévoit le code Middlednext dans sa recommandation n°14, la majorité des points sont traités lors des séances du conseil. Néanmoins, les points relatifs à l'hypothèse de l'accident ou de l'indisponibilité brutale du dirigeant n'ont pas été abordés au cours de l'exercice 2016 et seront inscrits à l'ordre du jour d'un prochain conseil.

Les réunions ont été précédées de l'envoi de documents permettant aux administrateurs de préparer les sujets à traiter. Chaque réunion du conseil fait l'objet d'un procès-verbal résumant les débats.

Conformément à la recommandation n°11 du code Middlesex, le conseil a procédé au cours de l'exercice 2016 à l'**autoévaluation** de sa composition, de son organisation et de son mode de fonctionnement. Un questionnaire a été adressé aux membres du conseil et le président doit en donner, lors d'une prochaine séance, les résultats.

Enfin, il est précisé selon la recommandation n°12 que les dirigeants essaient de donner l'opportunité aux actionnaires minoritaires de les rencontrer et d'échanger sur la marche de la Société en 2016. Cela a pu se faire deux fois : lors de l'assemblée générale, qui a été organisée à Paris le 24 juin 2016 et lors du salon Actionnarial en novembre 2016.

1.6 Principes et règles qui déterminent la rémunération des mandataires sociaux

Conformément à la recommandation n°15 du code Middlednext, le conseil d'administration a apprécié l'opportunité d'autoriser le **cumul du contrat de travail** de monsieur Olivier Soula, avec son mandat de directeur général délégué. Cette décision a été motivée par son ancienneté au sein de la Société et par la volonté de pérenniser l'encadrement dirigeant en lui assurant le maintien de sa protection sociale. La Société précise que les dispositions de son contrat de travail ne présentent aucune nature dérogatoire à celui des collaborateurs de l'encadrement (prévoyance, retraite, assurance maladie...etc).

Les administrateurs indépendants, non dirigeants perçoivent des jetons de présence. Ceux-ci sont alloués par l'assemblée générale et répartis par le conseil, sur la base d'un montant forfaitaire, en conformité avec la recommandation n°10 du code Middlednext. Il est précisé que ce montant est différent si l'administrateur est présent physiquement ou s'il assiste à la réunion par téléphone.

La politique de rémunération et avantages de toute nature accordée aux dirigeants mandataires sociaux de la société est conforme à la recommandation n°13 du code Middlednext. En effet, les principes de détermination des rémunérations répondent aux critères d'exhaustivité, d'équilibre, de benchmark, de cohérence, de lisibilité, de mesure et de transparence.

La rémunération des deux dirigeants mandataires sociaux comprend les composantes suivantes :

- La partie fixe est la rémunération de référence du dirigeant. Elle rémunère sa responsabilité, son niveau d'expérience, ses compétences techniques et managériales.
- La partie variable est liée aux performances atteintes. Elle est calculée en fonction du salaire fixe et peut atteindre jusqu'à 100% en cas d'atteinte de l'ensemble des objectifs qualitatifs définis pouvant être liés à la signature de contrat de licence, au développement des collaborations, au lancement d'essais cliniques, à la signature de contrats de faisabilités, au niveau de trésorerie disponible, et, plus généralement, au développement et à la croissance de la Société.
- La partie exceptionnelle vise à rémunérer une performance particulièrement exceptionnelle ayant un impact positif majeur sur le développement de la Société

Les dirigeants mandataires sociaux ne perçoivent pas de jetons de présence au titre de leur mandat social au sein de la Société. Les mandataires sociaux ne bénéficient d'aucune rémunération différée, indemnité de départ ou engagement de retraite, visés aux recommandations N°16 et 17 du code Middlenext.

Contrairement à la recommandation N°18 du code Middlenext, la Société met en œuvre une politique d'attribution de bons de souscription de parts de créateur d'entreprise et actions gratuites à ses deux dirigeants mandataires sociaux. Il est précisé que pour l'attribution des actions gratuites, lorsque les plans ont bénéficié aux dirigeants, ils ont également bénéficié à l'ensemble des salariés du Groupe.

B. PROCEDURES DE GESTION DES RISQUES ET DE CONTROLE INTERNE MISES EN PLACE PAR LA SOCIETE

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.

1. Principes généraux de gestion des risques

1.1 Définition

Adocia poursuit la formalisation de sa démarche de gestion des risques. La société a entamé cette démarche en travaillant tout d'abord sur la gestion des risques financiers qui a conduit à la formalisation d'un certain nombre de procédures et à la mise en place de contrôles clés.

La société s'est fixé pour objectif d'étendre cette démarche à l'ensemble des risques et facteurs de risque pouvant affecter les activités et processus de l'entreprise pour formaliser une cartographie des risques auxquels elle est confrontée et de formaliser les contrôles nécessaires.

1.2 Les objectifs de la gestion des risques

Adocia adopte la définition de la gestion des risques proposée par l'Autorité des marchés financiers¹, 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.

¹ 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

1.3 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 2016.

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 ».

3. Principes généraux de contrôle interne

3.1 Définition

Adocia adopte la définition du contrôle interne proposée par l'Autorité des marchés financiers², selon laquelle le contrôle interne est un dispositif mis en œuvre par la Société qui vise à assurer :

- 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.

En contribuant à prévenir et maîtriser les risques de ne pas atteindre les objectifs que s'est fixés la Société, le dispositif de contrôle interne joue un rôle clé dans la conduite et le pilotage de ses différentes activités.

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 ».

3.2 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. En outre, 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

² 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

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.

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 opérationnels ;
- 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.

3.3 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, si nécessaire, 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 hebdomadaire « Weekly flash ». 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 tous les mois, et qui regroupe les membres du CODIR et l'ensemble des directeurs et 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.

4. Limites de la gestion des risques et du contrôle interne et pistes d'amélioration

En 2017, 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 2016.

Le président du conseil d'administration

28. ANNEXE II – RAPPORT DES COMMISSAIRES AUX COMPTES SUR LE RAPPORT DU PRESIDENT

ODICEO

ERNST & YOUNG et Autres

Adocia

Exercice clos le 31 décembre 2016

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
C.S. 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 2016

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 2016.

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 10 avril 2017

Les Commissaires aux Comptes

ODICEO

ERNST & YOUNG et Autres

Sylvain Boccon-Gibod

Sylvain Lauria

29. ANNEXE III - RAPPORT DE L'ORGANISME TIERS INDEPENDANT SUR LES
INFORMATIONS SOCIALES, ENVIRONNEMENTALES ET SOCIETALES CONSOLIDEES
FIGURANT DANS LE RAPPORT DE GESTION

ODICEO S.A.
115, Boulevard Stalingrad – C.S. 52038
69616 VILLEURBANNE CEDEX

Adocia

Exercice clos le 31 décembre 2016

**Rapport de l'organisme tiers indépendant sur les informations sociales, environnementales et
sociétales figurant dans le rapport de gestion**

ODICEO

Adocia

Exercice clos le 31 décembre 2016

Rapport de l'organisme tiers indépendant sur les informations sociales, environnementales et sociétales figurant dans le rapport de gestion

Aux Actionnaires,

En notre qualité de professionnel de l'expertise comptable désigné organisme tiers indépendant, accrédité par le COFRAC¹ sous le numéro 3-1079, nous vous présentons notre rapport sur les informations sociales, environnementales et sociétales consolidées relatives à l'exercice clos le 31 décembre 2016, présentées dans les points 8.C « questions environnementales requises par l'article R. 225-105 du code de commerce », 8.D « Informations relatives aux engagements sociétaux en faveur du développement durable requises par l'article R. 225-105-1 du code de commerce » et 17.G « informations sociales requises par l'article R. 225-105 du code de commerce » 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, préparées conformément aux référentiels utilisés par la société, (ci-après les « Référentiels ») disponibles sur demande au siège de la société.

Indépendance et contrôle qualité

Notre indépendance est définie par les textes réglementaires, le code de déontologie de la profession inséré dans le décret du 30 mars 2012 relatif à l'exercice de l'activité d'expertise comptable et prend en compte 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).

¹ Portée disponible sur www.cofrac.fr

Nos travaux ont été effectués par une équipe de trois personnes en février et mars 2017 pour une durée de cinq jours au cours de laquelle nous avons conduit six entretiens avec les personnes référentes du processus.

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.

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, 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 des entretiens avec la Directrice Administrative et Financière d'Adocia, la Cadre Développement RH d'Adocia, la Responsable Développement RH, l'assistante de Gestion, le Responsable des services Généraux, achats et Sécurité d'Adocia, ainsi que le Responsable développement pharmaceutique 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 importantes²:

- 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 ;

- Nous avons mené des entretiens pour vérifier la correcte application des procédures et mis en œuvre des tests de détail sur la base d'échantillonnages, consistant à vérifier les calculs effectués et à rapprocher les données des pièces justificatives. L'échantillon ainsi sélectionné représente 100% de l'activité (en termes de chiffre d'affaires) 100% des effectifs et 100% des informations quantitatives environnementales.

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.

Villeurbanne, le 10 avril 2017,

L'Organisme Tiers Indépendant
ODICEO,
représenté par
Sylvain BOCCON-GIBOD

² **Informations environnementales et sociétales** : Consommation d'électricité et consommation d'eau, la gestion des déchets, la prise en compte dans la politique d'achat et les relations avec les fournisseurs et sous-traitants des enjeux sociaux et environnementaux.

Informations sociales : l'emploi (l'effectif total, répartition des employés par sexe, ancienneté), le nombre total d'heures de formation.