

Document
de référence
2018

INNOVATIVE MEDICINE FOR EVERYONE EVERYWHERE

Photo Lotte Meijer

ADOCIA



ADOCIA



des médicaments innovants
pour tous, partout

Société anonyme au capital de 693 124,40 euros

Siège social : 115 avenue Lacassagne

69003 Lyon, France

487 647 737 RCS Lyon



AUTORITÉ
DES MARCHÉS FINANCIERS

Le présent document de référence a été déposé auprès de l'Autorité des marchés financiers (l'« AMF ») le 12 avril 2019 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).

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 2090 Dipinto Avenue, Henderson, NV 89052, U.S.A. Etats-Unis d'Amérique.

Les comptes consolidés établis selon les normes IFRS pour l'exercice clos au 31 décembre 2018 figurent aux pages 124 à 156 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 2018 est présenté en pages 157 à 163 du présent document de référence.

Les comptes annuels établis en normes françaises pour l'exercice clos au 31 décembre 2018 figurent en pages 164 à 178 du présent document de référence. Le rapport des commissaires aux comptes relatif aux comptes annuels établis en normes françaises pour l'exercice clos au 31 décembre 2018 est présenté en pages 179 à 184.

En application de l'article 28 du règlement (CE) n°809/2004 du 29 avril 2004,

- les comptes consolidés relatif à l'exercice clos le 31 décembre 2017 et les rapports d'audit correspondant figurant respectivement aux paragraphes 4.1 et 4.2 du document de référence de l'exercice 2017 déposé auprès de l'AMF en date du 19 avril 2018 sous le n° D.18-0347.
- les comptes consolidés relatif à l'exercice clos le 31 décembre 2016 et les rapports d'audit correspondant figurant au paragraphe 20.A du document de référence de l'exercice 2016 déposé auprès de l'AMF en date du 11 avril 2017 sous le n° D.17-0363.

sont incorporés par référence dans le présent document de référence

Les parties non incluses de ce (ou ces) document(s) sont soit sans objet pour l'investisseur, soit couvertes à un autre endroit du 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 paragraphe 6.6. 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 paragraphe 1.3 « Description 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 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 paragraphe 1.5 « 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 du présent document de référence, pourraient également avoir un effet défavorable significatif.



SOMMAIRE

1	PRESENTATION D'ADOCIA ET DE SES ACTIVITES	10	5	INFORMATIONS SUR LA SOCIETE ET SUR SON CAPITAL	188
1.1	Informations financières sélectionnées	10	5.1	Capital social	188
1.2	Présentation Adocia et évolution de la Société	11	5.2	Capital autorisé	195
1.3	Description des activités	15	5.3	Actes constitutifs et statuts	198
1.4	Analyse et commentaires sur les activités de l'exercice	55	5.4	Principaux actionnaires	205
1.5	Facteurs de risques	62	5.5	Conventions réglementées	207
2	INFORMATION EN MATIERE SOCIALE, ENVIRONNEMENTALE ET SOCIETALE	82	6	INFORMATIONS COMPLEMENTAIRES	214
2.1	Note méthodologique	82	6.1	Personnes responsables	214
2.2	Informations sociales	83	6.2	Responsables du contrôle des comptes	215
2.3	Informations environnementales	88	6.3	Informations provenant des tiers, déclarations d'experts et déclarations d'intérêts	216
2.4	Informations sociétales : informations relatives aux engagements sociétaux en faveur du développement durable	90	6.4	Documents accessibles au public	216
3	GOUVERNANCE D'ENTREPRISE	96	6.5	Tables de concordance	216
3.1	Organes d'administration, de direction, de surveillance et de direction générale	96	6.6	Glossaire	221
3.2	Rémunérations et avantages des dirigeants et des administrateurs	109			
3.3	Procédures de gestion des risques et de contrôle interne mises en place par la Société	116			
4	COMPTES ANNUELS AU 31 DECEMBRE 2018	124			
4.1	Comptes consolidés	124			
4.2	Rapport des commissaires aux comptes sur les comptes consolidés	157			
4.3	Comptes annuels sociaux	164			
4.4	Rapport des commissaires aux comptes sur les comptes sociaux	179			



1 PRÉSENTATION D'ADOCIA ET DE SES ACTIVITÉS



Chapitre 1

1	PRESENTATION D'ADOCIA ET DE SES ACTIVITES	10
1.1	Informations financières sélectionnées	10
1.2	Présentation Adocia et évolution de la Société	11
1.2.1	Présentation juridique de la Société	11
1.2.2	Présentation générale de la Société	11
1.2.3	Organigramme	13
1.2.4	Investissements et propriétés immobilières	14
1.3	Description des activités	15
1.3.1	La plateforme technologique BioChaperone®	16
1.3.2	Présentation du pipeline	17
1.3.3	Portefeuille BioChaperone pour le traitement du diabète	18
1.3.4	BioChaperone Glucagon GLP-1 pour le traitement de l'obésité	43
1.3.5	BioChaperone Teduglutide pour le traitement du syndrome du grêle court	46
1.3.6	Propriété intellectuelle	47
1.3.7	Légal	51
1.4	Analyse et commentaires sur les activités de l'exercice	55
1.4.1	Principales activités de l'exercice	55
1.4.2	Présentation des comptes	56
1.4.3	Situation financière et affectation du résultat	57
1.4.4	Trésorerie, financement et capitaux	61
1.4.5	Evolution prévisible, perspectives d'avenir et événements significatifs postérieurs à la clôture de l'exercice	62
1.5	Facteurs de risques	62
1.5.1	Risques liés à la mise en œuvre de la stratégie de la Société	63
1.5.2	Risques liés à l'activité de la Société	65
1.5.3	Risques liés à l'organisation de la Société	68
1.5.4	Risques règlementaires et juridiques	70
1.5.5	Risques financiers	74
1.5.6	Risques de marché	77
1.5.7	Assurance et couverture de risque	78
1.5.8	Faits exceptionnels et litiges	79

1 PRESENTATION D'ADOCIA ET DE SES ACTIVITES

1.1 Informations financières sélectionnées

Compte de résultat simplifié

En milliers d'euros, comptes consolidés, normes IAS/IFRS

	Exercice 2018 (12 mois)	Exercice 2017 (12 mois)
Total des produits opérationnel	53 930	27 177
Dont chiffre d'affaires	47 389	19 469
RESULTAT OPERATIONNEL COURANT	9 707	(8 180)
Résultat financier	2 051	(335)
Résultat courant avant impôt	11 758	(8 516)
Impôt sur les sociétés	(4 144)	(35)
Résultat net	7 615	(8 550)
RESULTAT GLOBAL	7 458	(8 741)

Bilan simplifié

En milliers d'euros, comptes consolidés, normes IAS/IFRS

	Exercice 2018 (12 mois)	Exercice 2017 (12 mois)
Actif non courant	9 058	9 069
dont terrains, bâtiments et agencements	7 399	7 327
dont matériel de laboratoire	942	1 253
Actif courant	60 984	44 692
dont trésorerie et équivalents	39 841	34 778
TOTAL ACTIF	70 043	53 761
Capitaux propres	45 848	36 857
Passif non courant	9 340	8 022
dont dettes financières à long terme	4 892	5 781
Passif courant	14 854	8 882
TOTAL PASSIF	70 043	53 761

Flux de trésorerie simplifié

En milliers d'euros, comptes consolidés, normes IAS/IFRS

	Exercice 2018 (12 mois)	Exercice 2017 (12 mois)
Flux net de trésorerie généré par l'activité	6 313	(22 227)
Flux net de trésorerie lié aux opérations d'investissement	(1 034)	(1 685)
Flux net de trésorerie lié aux opérations de financement	(216)	653
Variation de la trésorerie nette	5 063	(23 259)
Trésorerie et équivalents à l'ouverture	34 778	58 037
Trésorerie et équivalents à la clôture	39 841	34 778

1.2 Présentation Adocia et évolution de la Société

1.2.1 Présentation juridique de la Société

La Société a pour dénomination sociale : Adocia.

Elle est immatriculée au registre du commerce et des Sociétés de Lyon sous le numéro 487 647 737.

Elle 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.

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

1.2.2 Présentation générale de la Société

1.2.2.1 Mission

Adocia a pour but de développer "Des médicaments innovants pour tous, partout."

Adocia est une société de biotechnologie au stade clinique spécialisée dans le développement de formulations innovantes de protéines et de peptides déjà approuvées. Dans le domaine du diabète, le portefeuille de produits injectables d'Adocia est l'un des plus larges et des plus différenciés de l'industrie et comprend six produits en phase clinique et un produit en phase préclinique, Adocia a également étendu son portefeuille au développement de traitements pour l'obésité et le syndrome du grêle court.

La plateforme technologique brevetée BioChaperone® vise à améliorer l'efficacité et/ou la sécurité des protéines thérapeutiques tout en facilitant leur utilisation par les patients. Adocia adapte BioChaperone à chaque protéine pour une application donnée.

Le pipeline clinique d'Adocia comprend cinq formulations innovantes d'insuline pour le traitement du diabète : deux formulations ultra-rapides d'insuline analogue lispro (BioChaperone Lispro U100 et U200), une formulation à action rapide d'insuline humaine (HinsBet U100), une combinaison de l'insuline lente glargine et de l'insuline à action rapide lispro (BioChaperone Combo) et une combinaison prandiale d'insuline humaine avec du pramlintide, un analogue de l'amyline (BioChaperone Pram Insuline).

Il inclut également une formulation aqueuse de glucagon humain (BioChaperone Glucagon) pour le traitement de l'hypoglycémie. Le pipeline préclinique d'Adocia comprend des combinaisons d'insuline glargine avec des agonistes du récepteur au GLP- 1 (BioChaperone Glargine GLP-1) pour le traitement du diabète, une combinaison prête à l'emploi de glucagon et d'un agoniste du récepteur au GLP-1 (BioChaperone Glucagon GLP-1) pour le traitement de l'obésité et une formulation aqueuse prête à l'emploi de teduglutide (BioChaperone Teduglutide) pour le traitement du syndrome du grêle court.

Adocia et le leader chinois de l'insuline Tonghua Dongbao Pharmaceuticals Co. Ltd ont conclu une alliance stratégique. En avril 2018, Adocia a accordé à Tonghua Dongbao Pharmaceuticals Co. Ltd deux licences pour le développement et la commercialisation de BioChaperone Lispro et de BioChaperone Combo en Chine et dans d'autres territoires d'Asie et du Moyen-Orient. Les licences incluent un paiement initial total de 50 millions de dollars, des paiements d'étape de développement pouvant atteindre un montant maximum de 85 millions de dollars et des redevances à deux chiffres sur les ventes. En juin 2018, Tonghua Dongbao Pharmaceuticals Co. Ltd a convenu de produire et d'approvisionner Adocia en ingrédients pharmaceutiques insuline lispro et en insuline glargine dans le monde entier, à l'exception de la Chine, pour soutenir le développement du portefeuille d'Adocia sur ces territoires. Des informations plus détaillées sur ce partenariat et la société Tonghua Dongbao Pharmaceuticals Co. Ltd figurent sont disponibles dans la section 1.3.7 du présent document.

1.2.2.2 Evènements importants dans le développement des activités de la Société

1

L'aboutissement des activités de recherches menées par la Société et le développement commercial des résultats de ces dernières s'inscrivant dans la durée, les comptes annuels de la Société ont reflété pendant les dix premières années 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, le 16 décembre 2005, 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 d'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'Eli Lilly mettait un terme à la collaboration sur BioChaperone Lispro. Adocia a regagné l'ensemble de ses droits sur ce produit et a lancé des recherches de partenaire pour poursuivre le développement en Phase 3.

Au cours de l'année 2017, Adocia a atteint des étapes clefs dans le développement de ses produits en démontrant un meilleur profil fast-off pour BioChaperone Lispro que l'insuline ultra rapide de Novo Nordisk, Fiasp®, en réalisant avec succès la première étude clinique du projet BioChaperone Glucagon, et en démontrant la dose linéarité de BioChaperone Combo. La Société a aussi annoncé l'extension de son portefeuille à de nouvelles aires thérapeutiques hors diabète, avec le lancement de deux nouveaux projets pour le traitement de l'obésité et le traitement du syndrome du grêle court.

En avril 2018, Adocia a signé une alliance stratégique avec la société chinoise Tonghua Dongbao Pharmaceuticals Co. Ltd portant sur le développement et la commercialisation de BioChaperone Lispro et BioChaperone Combo en Chine et dans certains autres pays. Ces accords de licence portent sur une valeur potentielle totale de 135 millions de dollars plus des redevances à deux chiffres sur les ventes futures des produits, dont 50 millions de dollars à la signature. En juin 2018, les deux sociétés ont également signé deux accords globaux d'approvisionnement en insuline lispro et en

insuline glargine permettant à Adocia de mener à bien ses projets BioChaperone Lispro et BioChaperone Combo sur les zones Europe, US et Japon.

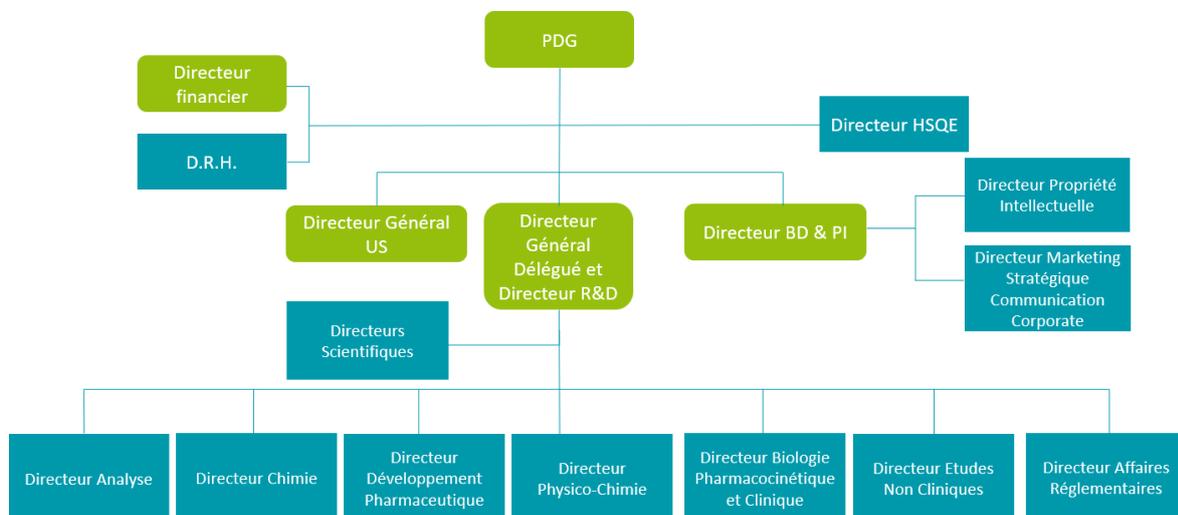
En 2018, Adocia a poursuivi le développement de ces produits dans le cadre de ce nouveau partenariat. La Société a également avancé le développement de son portefeuille et a notamment mené avec succès la première étude clinique du projet BioChaperone Pramlintide Insuline chez des personnes avec un diabète de type 1.

L'année 2018 a également été marquée sur le plan juridique par les deux procédures d'arbitrages lancées à l'encontre de Lilly et détaillées au paragraphe 1.3.7.3.

1.2.3 Organigramme

1.2.3.1 Organisation de la Société

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



1.2.3.2 Liste des filiales et succursales et établissements secondaires

La Société a créé en février 2015 Adocia Inc., une filiale aux Etats Unis, société de droit de l'Etat du Delaware, dont le siège social est situé 2090 Dipinto Avenue, Henderson, NV 89052, U.S.A. Adocia détient 100% de sa filiale Adocia Inc. qui comprend, à la date du présent document de référence, deux collaborateurs : un directeur marketing et un responsable business development. 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. Monsieur Stephen Daly est le Directeur Général de la filiale américaine.

Stephen Daly dispose de 30 ans d'expérience dans le domaine de la commercialisation et du business développement de produits pharmaceutiques et biotechnologiques, dans plusieurs domaines thérapeutiques. Avant de rejoindre Adocia, il fut vice-président commercial chez Halozyme Therapeutics pour le programme d'insuline ultra-rapide. L'expérience de Stephen Daly dans le domaine du diabète inclut également plusieurs années passées chez Amylin Pharmaceuticals en charge du marketing et de la gestion des marques Byetta® et Symlin®.

A la date du présent document de référence, la Société ne détient ni succursale ni établissement secondaire.

1.2.3.3 Comité de Direction

ADOCIA est gérée par un comité de direction composé de quatre personnes : Gérard Soula, président directeur général, Valérie Danaguezian, directeur administratif et financier, Olivier Soula, directeur général délégué – directeur R&D et Rémi Soula, directeur du business développement et legal.

Ils 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.

Dr. Gérard Soula, PhD, MBA – Président Directeur Général : cf. paragraphe 3.1.4 du présent document de référence

Dr. Olivier Soula, PhD, MBA – Directeur Général Délégué, Directeur R&D : cf. paragraphe 3.1.4 du présent document de référence

Dr. Rémi Soula, PhD, MBA – Directeur Business Development et Affaires juridiques

Rémi Soula a obtenu un Doctorat en Science des polymères et a réalisé son Post-Doctorat à l'Institut Max-Planck de Postdam. Il est titulaire d'un MBA délivré par HEC Paris. Rémi Soula a commencé sa carrière chez Flamel Technologies en tant que Chercheur Senior en synthèse des polymères. Après 3 ans passés chez Flamel, il a co-fondé Adocia avec Gérard et Olivier Soula.

Aujourd'hui, Directeur Business Développement et Affaires Juridiques chez Adocia, il est co-auteur de plus de 30 brevets et de 6 publications scientifiques.

Mme Valérie Danaguezian : Directeur Administratif et 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. En 1991, elle rejoint Sanofi Pasteur où elle est en charge de la consolidation financière du groupe. Elle est ensuite promue Directeur de contrôle de gestion des dépenses R&D. En 2003, elle occupe le poste de Directeur administratif et Financier chez Flamel Technologies durant 3 ans. Valérie Danaguezian rejoint alors Adocia en 2006 comme Directeur Financier et membre de l'équipe de Direction. 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.

1.2.4 Investissements et propriétés immobilières

La Société fait appel à la sous-traitance pour une part importante de ses activités de recherche et développement. Par conséquent, les investissements en actifs corporels sont relativement faibles en valeur comparés aux dépenses de recherche et développement, si l'on fait exception des investissements immobiliers décrits dans le paragraphe ci-après.

Les investissements réalisés sur les deux années sont les suivants :

En milliers d'euros	Exercice 2018 (12 mois)	Exercice 2017 (12 mois)
Immobilisations incorporelles	70	77
Terrains et constructions	5	861
Autres immobilisations corporelles	764	709
Immobilisations financières	250	0
TOTAL	1 089	1 648

1.2.4.1 Principaux investissements réalisés

▪ Descriptif des propriétés immobilières

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) puis en tant que propriétaire. En effet, 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 des emplacements de parkings. L'acquisition de cet ensemble immobilier pour un montant total de 5,5 millions d'euros, a été financé par emprunt bancaire. Au cours de l'année 2017, la Société a complété son installation sur le site en acquérant un hangar attenant au bâtiment principal pour 0,5 million d'euros et en aménageant un espace vert dans la cour intérieure pour 0,3 million d'euros.

En 2018, suite à la signature du partenariat avec la société chinoise Tonghua Dongbao Pharmaceuticals Co. Ltd, la Société a lancé des travaux de rénovation de deux plateaux de 450 m² destinés principalement aux activités du département analyse.

▪ Autres immobilisations corporelles

Les principales immobilisations corporelles détenues par la Société sont décrites à la note 2 de l'annexe aux comptes consolidés établis aux normes IFRS figurant au chapitre 4 du présent document de référence.

1.2.4.2 Principaux investissements en cours et futurs

Sur l'année 2019, la Société prévoit de finaliser l'aménagement des 900 m² supplémentaires destinés aux nouveaux laboratoires et bureaux du département analyse.

Elle prévoit également d'acquérir les matériels scientifiques indispensables aux activités de recherche et au développement de ses projets en cours et futurs.

La poursuite de la rénovation du bâtiment sera conditionnée à de nouvelles rentrées financières.

1.3 Description des activités

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 et d'autres maladies métaboliques, à partir de protéines et peptides thérapeutiques déjà approuvés, grâce à sa technologie BioChaperone®. Le portefeuille de formulations de protéines thérapeutiques d'Adocia, qui comprend six produits en clinique et plusieurs produits en préclinique, est l'un des plus larges et des plus différenciés de l'industrie.

La mission d'Adocia est de « délivrer aux personnes atteintes de diabète et d'autres maladies métaboliques 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 2017 plus de 425 millions de personnes dont le monde¹. Malgré des progrès significatifs dans le traitement du diabète au cours de 30 dernières années, le besoin médical reste important, et on estime que 79% des personnes souffrant de diabète sont atteintes de complications sévères². 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).

Pour les mêmes raisons, la question se pose 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 dépenses de santé. En 2012, aux Etats-Unis, les coûts associés au diabète s'élevaient à 245 milliards de dollars, dont 29 milliards de dollars pour les médicaments et les dispositifs médicaux³. Novo Nordisk annonce dans sa présentation des résultats de 2017 que le coût des médicaments et des dispositifs médicaux pour le diabète dépasse les 80 milliards de dollars dans le monde.

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

¹ Fédération Internationale du diabète, 2017

² Hazel-Fernandez & al; American Journal of Managed Care. 2015

³ American Diabetes Association, "Economic Costs of Diabetes in the US in 2012", 2013.

- **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 et peptides thérapeutiques déjà approuvés 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. Ce business-modèle basé sur la reformulation est relativement économe et permet de développer des traitements innovants aux performances améliorées tout en proposant un niveau de prix attractif dans un environnement extrêmement compétitif.

1

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. 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 et d'autres maladies métaboliques, qu'il s'agisse de l'un des leaders établis de l'aire thérapeutiques considérée ou de nouveaux entrants souhaitant se positionner immédiatement avec des bio-betters différenciés plutôt que de simples biosimilaires.

Depuis avril 2018, Adocia est en partenariat avec la société chinoise Tonghua Dongbao Pharmaceuticals Co. Ltd Pharmaceuticals Co. Ltd à laquelle elle a concédé deux licences de développement et de commercialisation des programmes insuline BioChaperone Lispro et BioChaperone Combo pour le territoire chinois et d'autres territoires d'Asie et du Moyen Orient.

1.3.1 La plateforme technologique BioChaperone®

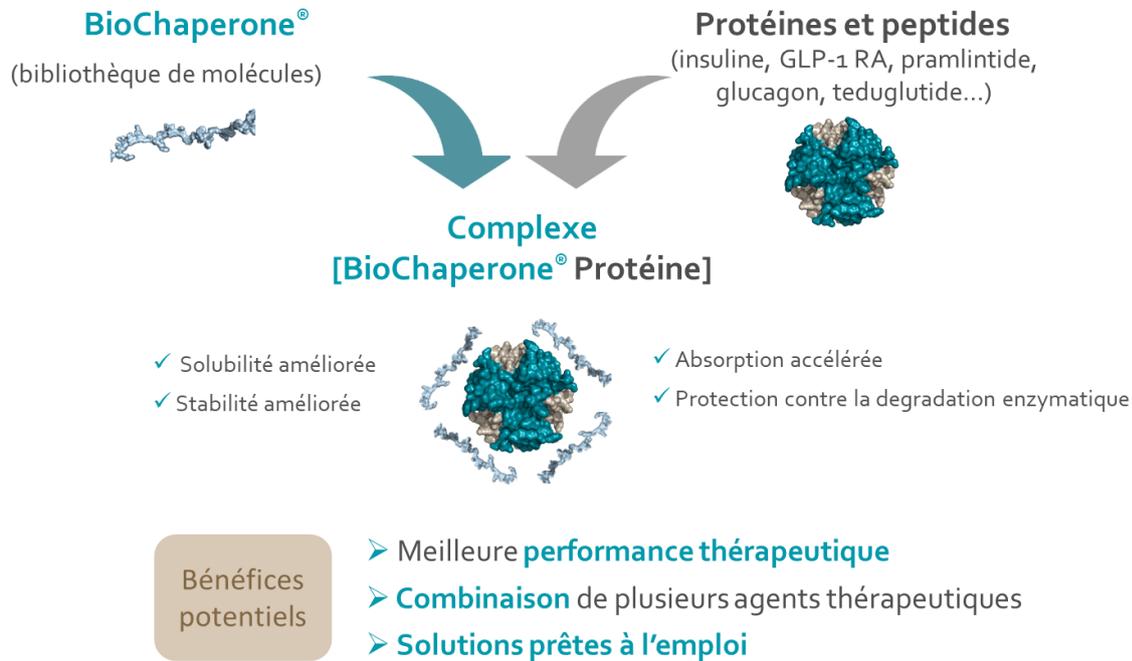
Adocia a conçu et développé une plateforme technologique à partir de polymères, oligomères et petites molécules innovants, baptisés BioChaperone®. Ces composés ont la propriété de s'associer spontanément avec certaines protéines thérapeutiques. Cette association, non covalente, peut permettre d'augmenter 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 complexant 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 procédés 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 des formulations BioChaperone équivalent à celui des formulations originelles.



1

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 plateforme technologique BioChaperone ont ainsi vocation à être plus efficaces, plus simples à utiliser 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 cinq 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 39 familles de brevets sur les molécules BioChaperone et les formulations. Le premier des brevets protégeant les formulations testées en étude cliniques expirera en 2033.

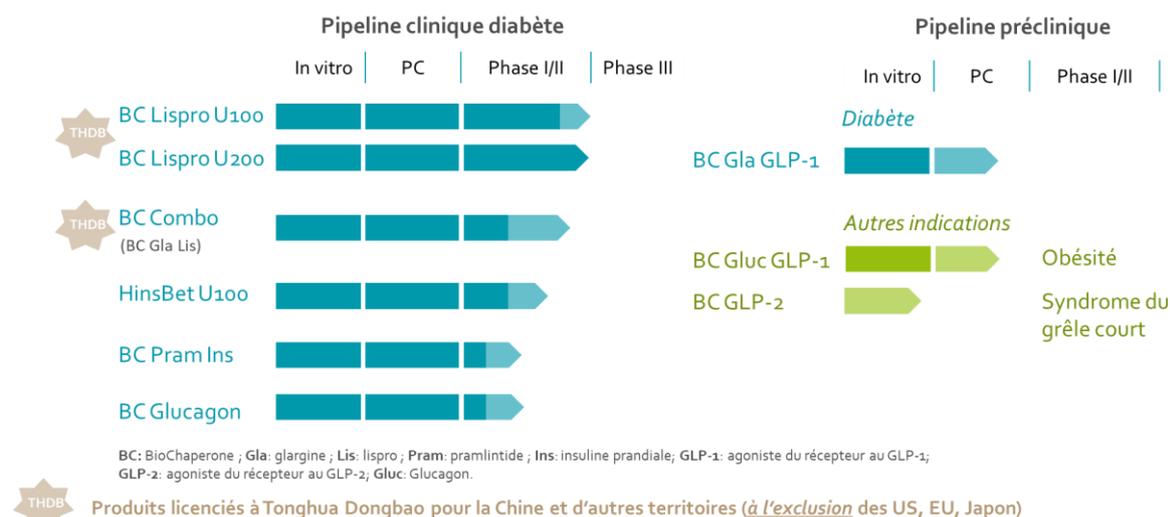
1.3.2 Présentation du pipeline

Depuis sa création, Adocia a développé un large portefeuille de traitements injectables pour les diabétiques de type 1 et 2 basés sur la technologie BioChaperone®. En janvier 2018, Adocia a souhaité étendre son portefeuille à de nouvelles indications thérapeutiques pouvant bénéficier de la technologie BioChaperone et de la connaissance accumulée par la Société au cours des 12 dernières années.

A ce jour, le **portefeuille clinique** d'Adocia comprend cinq 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), une combinaison d'insuline lente glargine et d'insuline à action rapide lispro (BioChaperone Combo), une combinaison d'insuline humaine avec un analogue de l'amyline, hormone synergique de l'insuline prandiale (BioChaperone Pramlintide Insuline), ainsi qu'une formulation aqueuse de glucagon humain prête-à-l'emploi (BioChaperone Glucagon).

Adocia a accordé en 2018 deux licences de développement et de commercialisation pour les programmes BioChaperone Lispro et BioChaperone Combo à la société chinoise Tonghua Dongbao Pharmaceuticals Co. Lt. Ces accords portent sur le territoire chinois et d'autres territoire d'Asie et du Moyen-Orient. Adocia conserve les droits de développement et de commercialisation de ces produits sur tous les autres territoires, en particulier les Etats-Unis, l'Europe, le Japon et l'Amérique Latine.

Adocia développe également en **préclinique** deux combinaisons d'insuline glargine avec des GLP-1 (BioChaperone Glargine Dulaglutide et BioChaperone Glargine Liraglutide), une formulation aqueuse prête-à-l'emploi de teduglutide, un analogue du GLP-2 pour le traitement du syndrome du grêle court (BioChaperone Teduglutide) et une combinaison de glucagon et d'analogue au récepteur du GLP-1 pour le traitement de l'obésité (BioChaperone Glucagon GLP-1).



1.3.3 Portefeuille BioChaperone pour le traitement du diabète

1.3.3.1 Le diabète

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

Adocia développe 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.

- **Epidémiologie**

Le diabète est un groupe de maladies chroniques de dimension mondiale et dont le taux d'expansion reste très élevé, en particulier dans les pays émergents. La Fédération Internationale du Diabète⁴ estime qu'entre 2017 et 2045 le nombre de personnes avec un diabète dans le monde devrait croître de près de 48% (au sein de la population âgée de 20 à 79 ans) et ainsi passer de 425 millions de personnes à 629 millions. Si l'Europe (+ 15%) et l'Amérique du Nord (+

⁴ Diabetes Atlas 8th edition (2017), Fédération Internationale du Diabète

36%) 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 aigüe du nombre de personnes avec un diabète.

A l'horizon 2045, la proportion de personnes avec un diabète devrait dépasser les 8% dans l'ensemble des régions du monde à l'exception de l'Afrique.

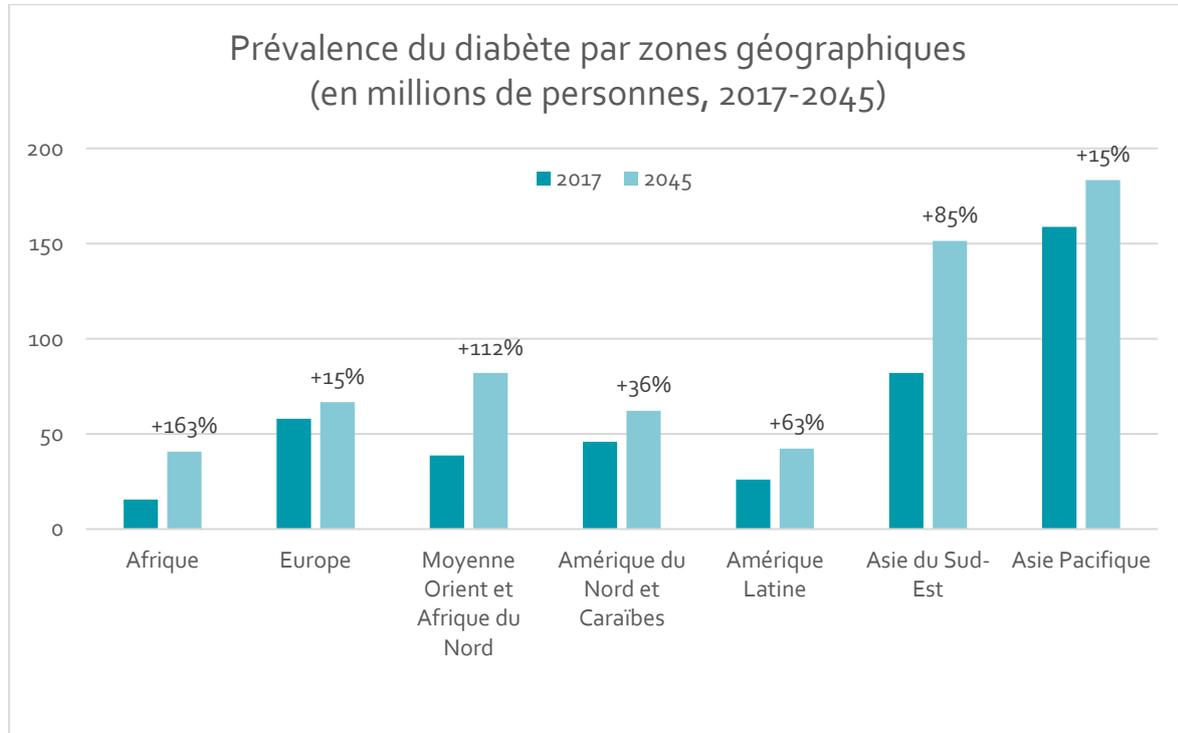


Figure 1 : Estimations du nombre de diabétiques (en millions) au sein de la population âgée de 20 à 79 ans au niveau mondial en 2017 et prévisions pour 2045. Les pourcentages indiquent le taux de croissance entre 2017 et 2045 par région. Source : Fédération Internationale du Diabète, 2017

■ Pathologie et complications

Le diabète est une maladie chronique dans laquelle le patient souffre d'un taux de sucre dans le sang élevé (hyperglycémie) lié à une déficience ou à l'absence totale d'insuline, une hormone pancréatique.

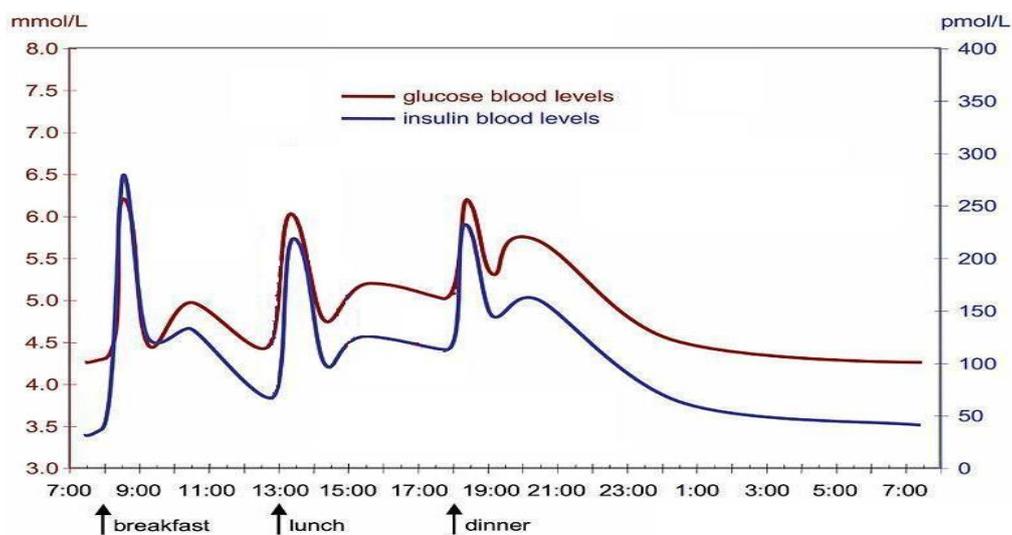


Figure 2 : Représentation schématique de l'évolution de la glycémie (en rouge) et de la sécrétion d'insuline (en bleu) chez le sujet sain pendant une journée.

L'insuline joue un rôle majeur dans le contrôle de la glycémie, en promouvant le captage par les cellules du glucose circulant. Chez le sujet sain, la montée soudaine de la glycémie suite à l'ingestion d'un repas est ainsi immédiatement associée à une augmentation également soudaine de la concentration en insuline endogène dans le sang, ce qui permet le captage cellulaire du glucose et a pour effet de maintenir la glycémie sanguine 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.

En revanche, si la concentration en glucose passe en dessous de la valeur de 0,80 g/L, l'individu entre en régime hypoglycémique (qui fait encourir au patient un risque mortel) et lorsque cette concentration dépasse de 1,4 g/L, il entre en régime hyperglycémique (qui peut conduire à une ketoacidose 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. Avec le temps, l'hyperglycémie chronique est responsable de complications microvasculaires et macro-vasculaires.

On distingue deux principaux types de diabète, dits de type 1 et de type 2.

1

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%⁵. 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 de 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%⁶.

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%⁷. 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 la sensibilité à l'insuline, diabète dû à une pancréatite ou un cancer du pancréas, diabète induit par un médicament... 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.

Un dérèglement hormonal complexe

Bien que le traitement par insuline permette de sauver la vie des personnes avec un diabète de type 1, en leur permettant de métaboliser le glucose ingéré, la réalité des dérèglements hormonaux associés au diabète est plus complexe qu'un simple manque d'insuline.

En effet, chez une personne sans diabète, la régulation de la glycémie est assurée par une multitude d'hormones métaboliques, dont l'insuline, qui agissent en synergie pour maintenir la glycémie dans une gamme très précise.

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

⁶ Service de diabétologie du Pr Altman de l'Hôpital européen Georges Pompidou (<http://www.hegp.fr/diabeto/causetype1.html>)

⁷ Business Insights - The Diabetes Market Outlook to 2016 - mai 2011

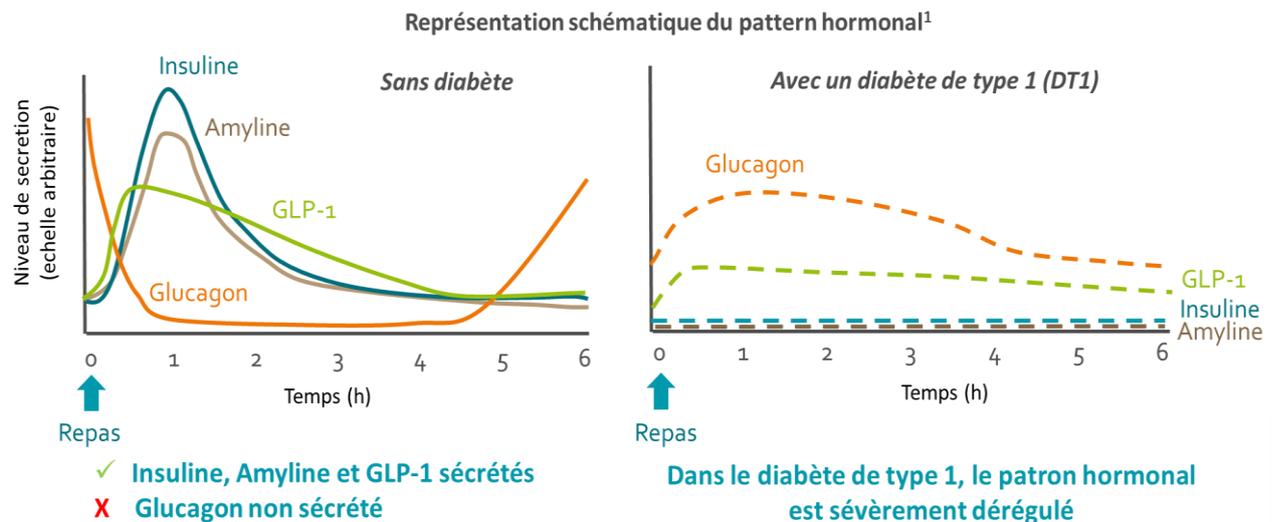


Figure 3: Représentation schématique de la sécrétion d'hormones métaboliques clés au moment d'un repas : l'insuline, l'amyline, le GLP-1 et le glucagon. Source : Adocia, adapté d'après Toff-Neilsen et al, *J. Clin Endocrinol Metab* 2001;86:3717-3723; Cummings DE et al, *Diabetes* 2001;50:1714-1719; Aronoff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

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 (cf. Figure 3).

- **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 principalement 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 sévères⁸.

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 : insuline recombinante humaine (aussi appelée « rHI », plusieurs marques dans le monde) ou analogues : insuline lispro (Humalog®, Eli Lilly ou Admelog®, Sanofi), insuline aspart (Novolog/NovoRapid®, Novo Nordisk) ; insuline glulisine (Apidra®, Sanofi)
- Le pramlintide (Symlin®, AstraZeneca), analogue de l'amyline ;

⁸ D.Nathan et al, *Diabetes Care* 2014 Jan; 37(1): 9-16 (overview of the Diabetes Control and Complications Trial)

- Les agonistes au récepteur du GLP-1 : exenatide (Byetta[®], AstraZeneca), lixisenatide (Lyxumia[®], Sanofi)⁹
- 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 (cf. Figure 3) : 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 au moins trois causes : la sécrétion de glucagon, qui conduit à un relargage des sucres avant même que la personne ne s'alimente, une vidange gastrique trop rapide, qui conduit à un apport rapide et massif de glucose et l'absence d'insuline, qui empêche de capter ces sucres endogènes et exogènes. 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.

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^{10,11} :

- 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.

1.3.3.2 Les traitements du diabète – l'insulinothérapie

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. 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.

Selon Novo Nordisk, le marché mondial du traitement du diabète par produits injectables (insuline, analogues de GLP-1, glucagon) a crû entre 2008 et 2018 de 18,1% par an pour représenter plus de 29 milliards de dollars¹², soit plus de 50% du total du marché des produits antidiabétiques (cf. Figure 4).

⁹ 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 Ozempic[®] (Semaglutide, Novo Nordisk, injection hebdomadaire) 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).

¹⁰ Service de diabétologie du Pr Altman de l'Hôpital européen Georges Pompidou (<http://www.hegp.fr/diabeto/causetype1.html>)

¹¹ Etude DTTC, NEJM, 1993, 329(14); Etude EDIC NEJM, 2005, 353(25)

¹² Estimations à partir des rapports annuels. Sur le schéma ci-dessous, ce marché est évalué à 49 milliards de dollars selon les données IMS, rapportées par Novo Nordisk, qui ne tiennent pas compte des réductions consenties aux payeurs

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 absolument requise pour le contrôle de la glycémie des patients diabétiques de type 1 et qu'à terme, l'utilisation d'insuline devient aussi incontournable pour les patients diabétiques de type 2.

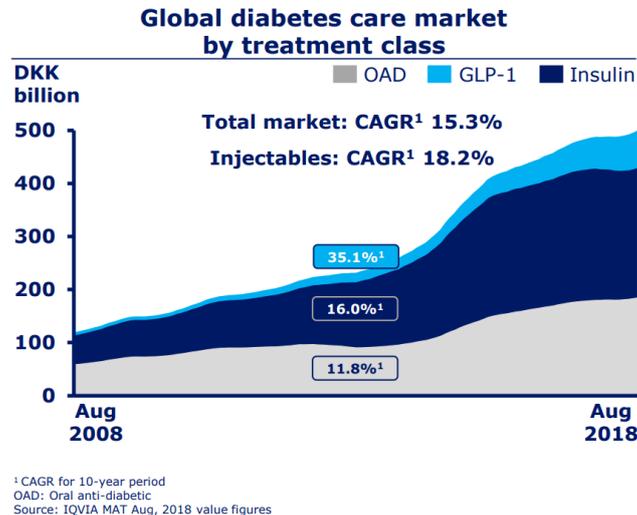


Figure 4 : Marché total du diabète par classe thérapeutique et évolution entre 2008 et 2018. OAD : Anti-diabétiques oraux ; GLP-1 : agonistes du récepteur au GLP-1 ; Insulin : Insuline ; CAGR : taux de croissance annuel composé, sur 10 ans. Le taux de change DKK-USD au 31 Août 2008 était de 1DKK pour 0,198 \$. Au 31 Août 2018, le taux de change était de 1DKK pour 0,156 \$. (Source: Novo Nordisk, Investors Presentation First Nine Months of 2018, Novembre 2018).

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 les cellules bêta du pancréas sont détruites et la production d'insuline est donc inexistante. 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 « prémix », 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 coprécipitation 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, la première insulinothérapie (introduite au début du XX^{ème} siècle) consistait en l'administration d'insuline animale purifiée, puis, à partir des années 1980, d'insuline recombinante humaine (Humulin[®], Lilly ; Novolin[®], Novo Nordisk ; Insuman[®], Sanofi...) et depuis la fin des années 1990, d'analogues d'insuline modifiés soit dans le but d'accélérer leur action prandiale (insuline lispro : Humalog[®], Lilly et Admelog[®], Sanofi ; insuline aspart : Novolog[®]/NovoRapid[®], 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 prémix à base d'insuline humaine recombinante ou 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 basale et prandiale ou prémix).

1.3.3.3 Le marché des traitements injectables du diabète : enjeux et tendances

Malgré le traitement par insuline des personnes avec un diabète de type 1 et une plus large gamme de traitements pour les personnes avec un diabète de type 2, le besoin médical dans ces deux indications reste très important.

Tendance 1 : Améliorer la qualité de vie et la durée de vie des patients en se focalisant sur des critères plus précis

Il est démontré qu'un meilleur contrôle glycémique permet de limiter les conséquences à court et à long terme de la maladie¹³. 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 (HbA1c), qui ne reflète qu'une moyenne de la glycémie sur 3 mois.

Par exemple, il a été proposé¹⁴ de porter plus d'attention :

- au temps passé dans une gamme de glycémie cible (« time-in-range », typiquement 70-140mg/mL) : la notion de time-in-range permet une représentation beaucoup plus précise des variations de glycémie auxquelles sont soumis les patients, et de leur impact sur la qualité de vie ;
- au risque d'hypoglycémie (dont la définition a été revue récemment par plusieurs sociétés savantes) : l'hypoglycémie est un risque majeur pour les patients traités pour le diabète et présente des risques connexes ;
- aux bénéfices de certains médicaments sur le long terme ; comme par exemple les bénéfices cardiovasculaires observés suite au traitement avec certaines catégories de traitements comme les GLP-1 ou les SGLT-2.

Plus généralement, il s'agit également de favoriser l'engagement des patients pour lutter contre la mauvaise utilisation des traitements, voire leur interruption.

Tendance 2 : Intégrer les technologies et les traitements médicamenteux

L'intérêt porté à des indicateurs plus fins de la variabilité glycémique a, entre autres, été rendu possible 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. Depuis peu, des sociétés comme Eli Lilly ou BigFoot en partenariat avec d'autres sociétés (comme Dexcom) développent des solutions complètes (aussi appelées « pancréas artificiel » ou « systèmes à boucle fermée ») comprenant un système de suivi de la glycémie en continu (CGM), une pompe à insuline et un algorithme permettant automatiquement de prendre en compte les mesures de glycémies et d'injecter la bonne dose d'insuline.

Des systèmes similaires utilisant des stylos « intelligents » plutôt que des pompes sont aussi en cours de développement. Plus généralement, les différents acteurs majeurs de l'insuline se sont récemment associés à des sociétés spécialistes du Big Data pour développer de nouvelles solutions de suivi et de gestion du diabète (partenariats Sanofi-Google ; Medtronic-IBM Watson ; Novo Nordisk-Glooko...), Le développement de ces nouvelles solutions pourrait avoir un impact significatif sur le marché dans les années à venir.

Tendance 3 : Commoditisation du marché

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) a récemment fait 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). Lors du troisième trimestre de 2018, Basaglar représentait 11% de part de marché de l'insuline basale au niveau mondial, marché qui a perdu 4% de sa valeur totale en 2017 suite à la pression sur les prix induit par l'entrée de ce biosimilaire.

Sanofi a par ailleurs lancé sur le marché américain Admelog®, le premier biosimilaire d'insuline lispro, en avril 2018. Plusieurs nouveaux entrants et acteurs historiques de l'insuline se positionnent globalement sur le marché des biosimilaires d'insulines analogues, tels Mylan et Biocon (Semglee®, insuline glargine, approuvé en Europe et lancé sur

¹³ Etude DTTC, NEJM, 1993, 329(14); Etude EDIC NEJM, 2005, 353(25)

¹⁴ Travaux de consensus de l'ADA (American Diabetes Association) et de l'EASD (European Association for the study of diabetes), Travaux de l'EMA (European Medical Agency), interventions d'associations comme le JDRF (Juvenile Diabetes Research Foundation) ou DiaTribe...

le marché anglais en novembre 2018 et au Japon en 2017, en phase d'enregistrement aux Etats-Unis), ou Sandoz et Gan&Lee qui ont signé fin 2018 un partenariat pour développer et commercialiser des biosimilaires d'insuline glargine, d'insuline lispro et d'insuline aspart pour plusieurs marchés dont les Etats Unis et l'Europe.

A des niveaux régionaux, on peut aussi citer TUL, Fosun WangBang ou Tonghua Dongbao Pharmaceuticals Co. Ltd en Chine ou 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 a commencé à impacter à la baisse les revenus des produits historiques, en particulier pour les insulines basales, mais pousse également à l'innovation, afin de développer des produits « à l'abri » de la concurrence des biosimilaires. Ainsi, Novo Nordisk et Eli Lilly, leaders mondiaux des insulines prandiales avec les produits Novolog et Humalog, ont'ils développé deux insulines ultra-rapides, Fiasp® (approuvée en 2018) et LY900014 (en Phase 3). De même, Novo Nordisk et Sanofi ont développé une nouvelle génération d'insulines basales, Degludec® et Toujeo®, aux performances supérieures aux produits historiques Lantus® et Detemir®.

En développant de l'innovation à partir de produits déjà approuvés, Adocia répond à ces tendances de fond du marché du diabète en développant de nouvelles générations de traitements plus performants, compatibles avec les nouvelles technologies et financièrement accessibles au plus grand nombre.

1

1.3.3.4 BioChaperone Lispro U100 et U200

▪ 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. Aujourd'hui, 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. A l'inverse, chez une personne en bonne santé, la sécrétion d'insuline est immédiate et proportionnée au repas, ce qui permet de limiter l'excursion glycémique résultant d'un repas et ses conséquences délétères sur le long terme. Pour s'approcher de ce profil d'action « physiologique », les insulines prandiales injectées devraient idéalement agir quasi-immédiatement et sur une durée limitée à quelques heures (pour éviter un décalage entre la présence d'insuline et celle de sucre dans le sang).

Une injection au moment du repas, voire juste après, 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 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 », « systèmes à boucle fermée » ou « systèmes d'injection d'insuline automatisés ») 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 des besoins élevés en insuline** : 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.

▪ Résultats cliniques obtenus par BC Lispro U100 & U200

A ce jour, BioChaperone Lispro a été testée avec succès dans 9 études cliniques, sur plus de 250 personnes avec un diabète de type 1 ou 2. BioChaperone Lispro a ainsi confirmé son profil ultra-rapide par rapport aux insulines prandiales de référence lispro et aspart, à la fois injectée en seringue ou en pompe, et a également montré une supériorité sur certains paramètres pharmacocinétiques et pharmacodynamiques par rapport à Fiasp®, la seule insuline ultra-rapide déjà sur le marché.

Résultats cliniques de Phase 2a – Etude de pharmacocinétique et pharmacodynamique chez des personnes avec un diabète de type 1 (n=36)

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 personnes avec un diabète 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.

1

Résultats cliniques de Phase 2a – Deuxième étude de pharmacocinétique et pharmacodynamique, dose-réponse, chez des personnes avec un diabète de type 1. (n=37)

Adocia a initié, dès mai 2014, une deuxième étude clinique 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 UI/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 deuxième collaboration avec Adocia (après celle de 2011). 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, d'une valeur totale potentielle de 570 millions de dollars, portait sur le développement de deux formulations : BioChaperone Lispro U100 et BioChaperone Lispro U200. Pendant la durée du partenariat, 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 2017¹⁵.

Résultats cliniques de Phase 2a – Etude de la réponse à un repas standardisé chez des personnes avec un diabète de type 1. (n=38)

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 1b/2a 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.

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).

¹⁵ Pour plus d'informations sur les litiges qui opposent Adocia et Eli Lilly, suite à la rupture de ce contrat, veuillez vous reporter à la section « Litige » 1.3.7.3 du présent document

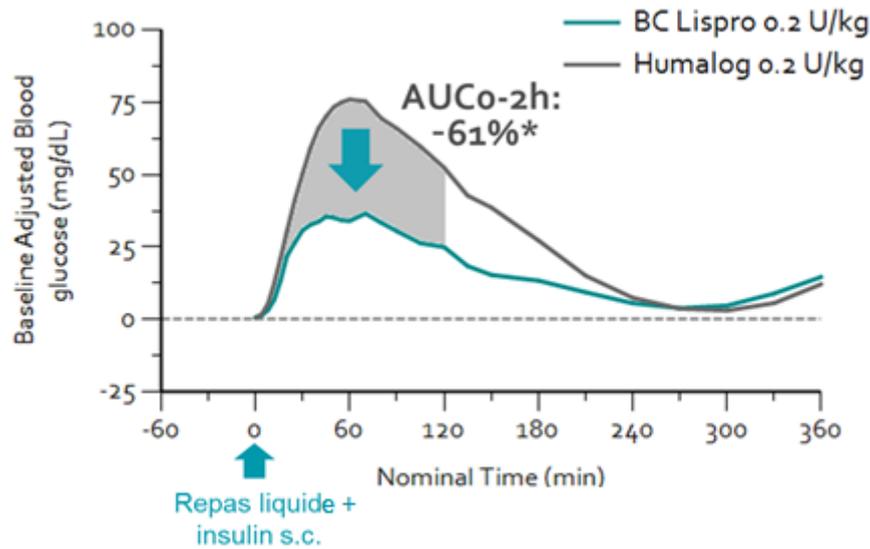


Figure 5 : Comparaison de l'effet sur la glycémie postprandiale de BioChaperone Lispro U100 vs. Humalog U100 chez 38 personnes avec un diabète de type 1. La glycémie est mesurée pendant 6 heures après injection du traitement au moment de la prise d'un repas liquide standardisé.

Résultats cliniques de Phase 1b – 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 (n= 26)

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 $AUC_{Lispro(0-infini)}$), 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.

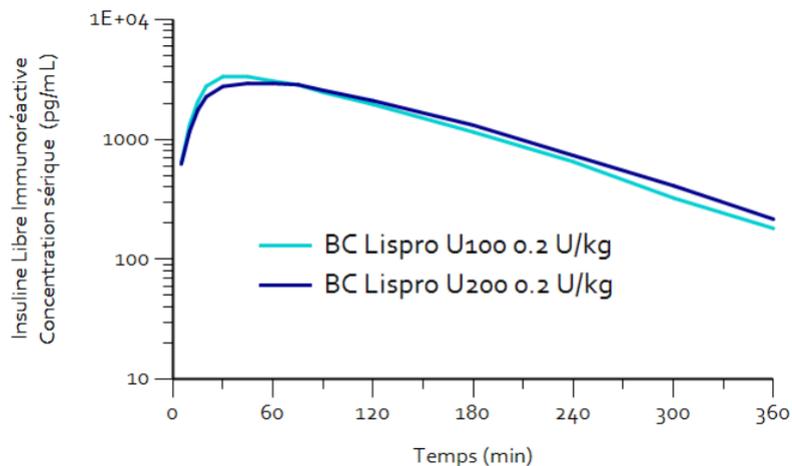


Figure 6 : Profils pharmacocinétiques moyens (variation du taux d'insuline dans le sang) de BioChaperone Lispro U100 (courbe bleu clair) et de BioChaperone Lispro U200 (courbe bleu foncé) obtenus chez 26 volontaires sains.

1

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 1b : administration répétée de BioChaperone Lispro U100 chez des personnes avec un diabète de type 1 (n= 36)

En mars 2016, Adocia et Lilly ont annoncé conjointement les résultats positifs d'un essai clinique de Phase 1b 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. Cette étude a fait l'objet de présentations à plusieurs congrès et d'une publication dans une revue à comité de lecture¹⁶.

Résultats principaux positifs d'une étude clinique de Phase 1b : administration répétée de BioChaperone Lispro U100 chez des personnes avec un diabète de type 2 (n=51)

En avril 2016 Adocia et Lilly ont annoncé conjointement les résultats positifs d'un essai clinique de Phase 1b 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.

Les résultats de cette étude ont fait l'objet d'un abstract publié dans la revue scientifique Diabetes Care à l'occasion des 77èmes Sessions Scientifiques de l'American Diabetes Association (juin 2017, San Diego, USA).

Résultats principaux positifs d'une étude clinique de Phase 1 : évaluation de BioChaperone Lispro U100 chez des sujets sains Japonais (n= 15)

En mai 2016 Adocia et Lilly ont annoncé conjointement les résultats positifs d'un essai clinique de Phase 1 évaluant l'insuline ultra-rapide BioChaperone Lispro U100 chez des sujets japonais. Cette étude visait à comparer les profils

¹⁶ Andersen G, Meiffren G, Lamers D, DeVries JH, Ranson A, Seroussi C, Alluis B, Gaudier M, Soula O, Heise T. Ultra-rapid BioChaperone Lispro improves postprandial blood glucose excursions vs insulin lispro in a 14-day crossover treatment study in people with type 1 diabetes. Diabetes Obes Metab. 2018 Nov;20(11):2627-2632

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 1b : évaluation de BioChaperone Lispro U100 chez des personnes avec un diabète de type 1 utilisant une pompe à insuline vs. Humalog® (n=44)

En décembre 2016, Adocia et Lilly ont annoncé conjointement le succès d'un essai clinique de Phase 1b comparant les effets de BioChaperone Lispro et d'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).

Résultats principaux positifs d'une étude clinique de Phase 1b : évaluation de BioChaperone Lispro U100 chez des personnes avec un diabète de type 1 utilisant une pompe à insuline vs. Fiasp® et Novolog® (n= 42)

En décembre 2017, Adocia a annoncé le succès d'un essai clinique de Phase 1b comparant BioChaperone Lispro à l'insuline rapide Novolog® (Novo Nordisk), et à la formulation ultra-rapide d'insuline aspart récemment approuvée Fiasp® (Novo Nordisk) chez des patients avec un diabète de type 1. Cette étude était la première comparaison directe de deux formulations d'insuline à action ultra-rapide. 42 participants ont reçu, sous clamp euglycémique, des doses uniques de ces trois produits grâce à une pompe à insuline lors de trois visites séparées. Les objectifs de l'étude incluaient la comparaison des effets glucodynamiques et des profils pharmacocinétiques obtenus avec les trois traitements.

BioChaperone Lispro a rempli le critère principal d'évaluation, en démontrant une augmentation statistiquement significative de 63% de l'effet métabolique pendant la première heure, par rapport à Novolog®. Ce résultat confirme le profil ultra-rapide observé dans des études précédentes par rapport à Humalog®. De plus, BioChaperone Lispro a montré un profil métabolique « faster-off » significativement plus rapide que ceux des deux autres produits, en atteignant le Tmax tardif 18 minutes avant Fiasp® et 22 minutes avant Novolog®. BioChaperone Lispro a aussi démontré un effet métabolique précoce similaire à celui de Fiasp® pendant la première heure.

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

Cette étude a fait l'objet d'un abstract publié dans la revue scientifique Diabetes Care à l'occasion des 78èmes Sessions Scientifiques de l'American Diabetes Association (juin 2018, Orlando, USA), d'une présentation orale lors de la 54^{ème} conférence annuelle de l'European Association for the Study of Diabetes (octobre 2018, Berlin, Allemagne) ainsi que d'une publication dans une revue à comité de lecture¹⁷.

- **Etude en cours dans le système iLet de Beta Bionics (n=30)**

En janvier 2019, Adocia a annoncé l'initiation du premier essai testant l'insuline BioChaperone Lispro dans le système autonome de délivrance d'insuline de Beta Bionics, le iLet™, en ambulatoire.

L'iLet est un système dit « de boucle fermée hybride », consistant en une pompe à insuline qui embarque des algorithmes mathématiques de dosage cliniquement testés, utilisant l'apprentissage automatique pour calculer et administrer de manière autonome la dose d'insuline selon les besoins du patient, sur la base d'un système de surveillance continu de la glycémie. L'iLet qui sera utilisé dans cette étude sera configuré pour ne délivrer que de l'insuline (une autre version permettant la co-infusion de glucagon).

¹⁷ Heise T, Meiffren G, Alluis B, Seroussi C, Ranson A, Arrubla J, Correia J, Gaudier M, Soula O, Soula R, DeVries JH, Klein O, Bode BW. Pharmacodynamic and pharmacokinetic properties of BioChaperone Lispro vs faster aspart and insulin aspart in patients with type 1 diabetes on continuous subcutaneous insulin infusion. A randomized euglycemic clamp study. Diabetes Obes Metab. 2018 Dec 18. [Epub ahead of print]

L'utilisation d'une insuline ultra-rapide dans un système semi-autonome devrait permettre d'améliorer la réactivité et donc la performance de ce dispositif en termes de contrôle glycémique.

Cette étude clinique à plusieurs bras, en cross-over, réalisée aux Etats-Unis, recrutera jusqu'à 30 personnes avec un diabète de type 1 pour comparer, entre sujets et intra-sujet, les profils pharmacocinétiques et pharmacodynamiques des insulines lispro, aspart et BioChaperone Lispro lorsqu'ils sont administrés avec l'iLet pendant 7 jours chacun. Les co-objectifs primaires seront la glycémie continue moyenne (CGMG) et la fraction du temps passée en hypoglycémie sévère.

Les résultats sont attendus au cours de l'année 2019.

▪ Partenariat avec Tonghua Dongbao Pharmaceuticals Co. Ltd

Adocia et le leader chinois de l'insuline Tonghua Dongbao Pharmaceuticals Co. Ltd ont conclu en avril 2018 une alliance stratégique. En avril 2018, Adocia a accordé à Tonghua Dongbao Pharmaceuticals Co. Ltd deux licences pour le développement et la commercialisation de BioChaperone Lispro et de BioChaperone Combo en Chine et dans d'autres territoires d'Asie et du Moyen-Orient.

La licence concernant BioChaperone Lispro prévoit un paiement initial de 10 millions de dollars, des paiements d'étape de développement pouvant atteindre 35 millions de dollars et des redevances à deux chiffres sur les ventes de ce produit sur les territoires concernés. Tonghua Dongbao Pharmaceuticals Co. Ltd remboursera Adocia de certaines dépenses de recherche et développement pendant la durée du contrat.

Adocia conserve les droits de développer et de licencier BioChaperone Lispro au niveau mondial dans tous les territoires non couverts par ledit accord, notamment aux Etats-Unis, en Europe et au Japon. Adocia reste responsable du développement et de la fabrication des excipients pharmaceutiques BioChaperone®.

En juin 2018, Tonghua Dongbao Pharmaceuticals Co. Ltd a également convenu de produire et d'approvisionner Adocia en ingrédients pharmaceutiques insuline lispro et en insuline glargine dans le monde entier, à l'exception de la Chine, pour soutenir le développement du portefeuille d'Adocia sur ces territoires. Cet accord donne à Adocia la pleine maîtrise de la suite du développement du programmes BioChaperone Lispro. Il ouvre également d'autres opportunités de collaborer avec des sociétés biopharmaceutiques du domaine du diabète qui ne disposent pas de capacité de production d'insuline ainsi qu'avec des sociétés de dispositifs médicaux qui intègrent les synergies entre médicaments innovants, dispositifs et systèmes de gestion des soins.

Des informations plus détaillées sur ces contrats et la société Tonghua Dongbao Pharmaceuticals Co. Ltd sont disponibles dans la section 1.3.7 du présent document.

Partenariats antérieurs achevés avec Eli Lilly :

Le programme BioChaperone Lispro a été licencié à deux reprises à la société américaine Eli Lilly : d'abord entre décembre 2011 et janvier 2013 (partenariat arrêté d'un commun accord) puis entre décembre 2014 et janvier 2017 (partenariat arrêté sur décision de Lilly, qui a donné la priorité à un projet concurrent interne, LY90014). Plusieurs procédures légales sont en cours opposant Adocia à Lilly : elles sont détaillées dans la section « Litiges » 1.3.7.3 du présent document.

A la suite de la rupture du deuxième partenariat, Adocia a repris la pleine propriété des droits qui avaient été licenciés et a poursuivi le développement de son produit.

▪ Prochaines étapes

Sur la base du solide dossier clinique de BioChaperone Lispro, Adocia recherche un nouveau partenaire, pour l'entrée en Phase 3 et la commercialisation du produit, sur les territoires non couverts par l'accord avec Tonghua Dongbao Pharmaceuticals Co. Ltd. (THDB), à savoir principalement pour les marchés américains, européens, latino-américains et japonais.

Adocia prévoit de réaliser en 2019 une étude dite de « bridging » permettant de montrer la comparabilité de l'API lispro de THDB avec la lispro utilisée dans les formulations précédentes de BioChaperone Lispro (lispro Humalog). Ceci permettra de verser au dossier de phase 3 tous les résultats cliniques obtenus sur BioChaperone Lispro à ce jour.

▪ 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.

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. A la suite d'une demande d'informations complémentaires de la part de la FDA (Complete Response Letter), Novo Nordisk a resoumis son dossier début 2017 et Fiasp a été approuvé par la FDA en septembre 2017. Fiasp est disponible aux Etats-Unis depuis janvier 2018 à un prix similaire à celui de Novolog. Au troisième trimestre de 2018, Fiasp a enregistré 26 millions de dollars de ventes en Europe et aux Etats Unis.

Une étude de Phase 1b de Fiasp chez 52 patients diabétiques de type 1 a montré que le produit a des profils pharmacocinétiques et pharmacodynamiques précoces 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 plusieurs études 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 cependant 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, LY900014 (insuline lispro formulée avec du treprostinil et du citrate, entre autres excipients). Les premiers résultats ont été présentés lors de la conférence annuelle de l'ADA en juin 2017. LY900014 présente des profils pharmacocinétiques et pharmacodynamiques plus rapides que ceux d'Humalog (insuline lispro) dans les premières minutes suivant l'injection. Néanmoins, Lilly n'a pas démontré un effet « fast-out/fast-off » plus rapide que l'insuline lispro, contrairement à BioChaperone Lispro. Lilly a annoncé en 2018 avoir atteint les objectifs primaires des deux essais de Phase 3 engagés chez les personnes avec un diabète de type 1 ou de type 2. Ainsi, par rapport à Humalog, LY900014 a satisfait au critère de non-infériorité pour la réduction d'hémoglobine glyquée (HbA1c), et a démontré un meilleur contrôle du glucose après un repas. Lilly a annoncé que les résultats détaillés seront présentés au cours d'une prochaine conférence et que le dossier réglementaire serait soumis à la FDA en 2019.

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. La FDA a approuvé le 27 juin 2014 l'usage d'Afrezza pour améliorer le contrôle de la glycémie chez l'adulte diabétique. Cette approbation était toutefois accompagnée de restrictions sur les populations de patients (non recommandé aux fumeurs et aux patients souffrant de cétoacidose) 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. Par ailleurs, la FDA a requis que Mannkind réalise quatre études cliniques complémentaires post-commercialisation. Un contrat de commercialisation d'Afrezza conclu avec Sanofi en 2014 a été rompu le 4 avril 2016. Depuis, la société Mannkind poursuit la commercialisation d'Afrezza par ses propres moyens. Les ventes d'Afrezza pour les années 2016 à 2018 sont restées très faibles, bien qu'en légère croissance.

Enfin, en janvier 2019, la société **Arecor** a annoncé l'initiation de sa première étude chez l'homme de son insuline ultra-rapide (AT-247).

D'autres projets concurrents ont été abandonnés, en particulier l'association entre insuline humaine et hyaluronidase développée par la société Halozyme (qui a recentré ses activités sur les applications de la hyaluronidase en oncologie fin 2014) 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 » par la société Albireo, ce qui a résulté en la dépriorisation des activités historiques de Bidel).

1.3.3.5 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 glycémique¹⁸.

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

¹⁸ Communication de Sanofi – Présentation Q3 2015

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 certains marchés 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.

En combinant réellement une insuline basale et une insuline prandiale sans altérer leurs profils pharmacodynamiques individuels, BioChaperone Combo pourrait remplacer avantageusement les prémix dans les populations qui les utilisent.

■ Résultats cliniques obtenus par BioChaperone Combo

A ce jour, BioChaperone Combo a été testé avec succès dans 5 études cliniques chez 143 personnes avec un diabète de type 1 ou de type 2 et a montré de manière répétée un profil prandial plus rapide et basal plus long qu'un prémix d'insuline analogue (HumalogMix 75/25).

Résultats cliniques de Phase 1b – Première étude de pharmacocinétique et pharmacodynamique chez les personnes avec un diabète de type 1 (n= 20)

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 tolérance aux traitements.

Résultats cliniques de Phase 1b – Evaluation des effets de BioChaperone Combo sur le contrôle glycémique post-prandial chez les personnes avec un diabète de type 1 (n=28)

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 ($\Delta AUC_{BG(0-2h)}$). Le niveau de glycémie minimal observé durant la période était également significativement mieux contrôlé avec BioChaperone Combo vs. Humalog Mix™ 75/25. 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® Mix™ 75/25.

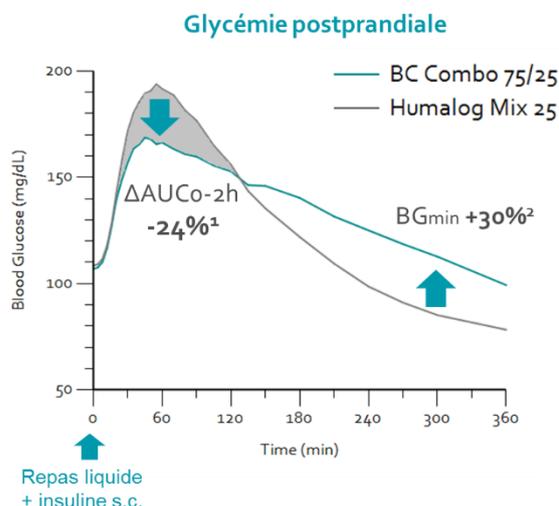


Figure 7: Profils pharmacodynamiques de BioChaperone Combo 75/25 et HumalogMix 25 après un repas liquide obtenus chez 28 personnes avec un diabète de type 1 (NCT#02514954). 1 p=3.10-3;2 p=8.10-3.

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).

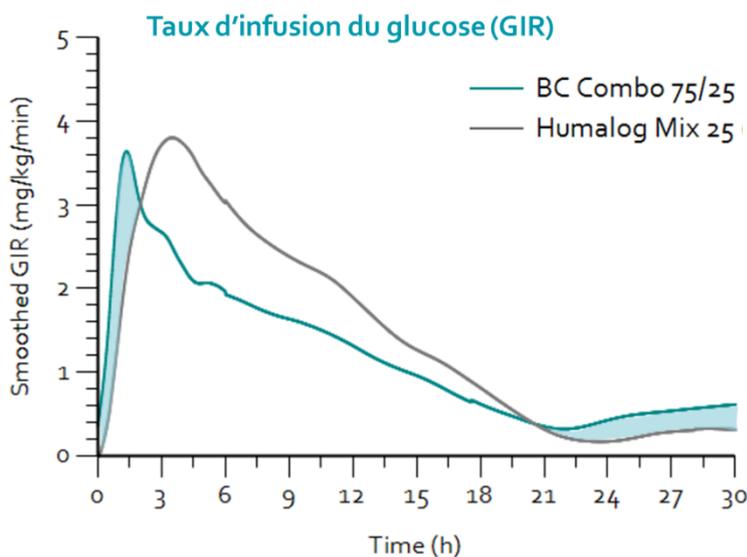
Résultats cliniques de Phase 1b – Etude de pharmacocinétique et pharmacodynamique chez les personnes avec un diabète de type 2, comparant BioChaperone Combo à HumalogMix® 75/25™ et à la double injection de Lantus® et d'Humalog® (n=24)

Fin novembre 2015, Adocia a annoncé les premiers résultats positifs de l'étude de Phase 1b 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 1b, 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 8: 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 52ème conférence annuelle de l'European Association for the Study of Diabetes (septembre 2016, Munich, Allemagne).

Résultats cliniques de Phase 1b – Evaluation des effets de BioChaperone Combo sur le contrôle glycémique post-prandial chez les personnes avec un diabète de type 2 (n= 39)

En juin 2017, Adocia a annoncé les résultats principaux positifs d'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).

D'une part, BioChaperone Combo a démontré une réduction statistiquement significative de 18% des excursions de la glycémie sanguine sur les deux premières heures après le repas par rapport à Humalog® Mix25™. Le nombre d'épisodes hypoglycémiques par patient était aussi significativement plus faible avec BioChaperone Combo qu'avec Humalog® Mix25™. Par ailleurs, BioChaperone Combo a conduit à un contrôle de la glycémie postprandiale au moins aussi bon que celui obtenu avec des injections séparées et simultanées de Lantus® et d'Humalog® et à un nombre similaire d'épisodes hypoglycémiques par patient.

Résultats cliniques de Phase 1b – Etude de dose-proportionnalité de BioChaperone Combo chez des personnes diabétiques de type 2 (n= 32)

En janvier 2018, Adocia a annoncé les résultats principaux positifs d'une étude de Phase 1b évaluant les relations de l'exposition à l'insuline et de la réponse hypoglycémiant à la dose de BioChaperone Combo 75/25 pour trois doses différentes chez des personnes atteintes d'un diabète de type 2. Lors de cette étude, 32 participants ont reçu de manière aléatoire une séquence de quatre traitements : une des trois doses de BioChaperone Combo 75/25 (0,6 UI/kg ; 0,8 UI/kg ou 1,0 UI/kg) ou une dose unique de Humalog® Mix25™ à 0,8UI/kg. BioChaperone Combo a présenté une exposition proportionnelle à la dose et une relation linéaire de la réponse hypoglycémiant à la dose quand il a été testé à 0,6 ; 0,8 et 1,0 UI/kg chez des personnes avec un diabète de type 2. Ces résultats sont essentiels pour compléter le dossier réglementaire. L'étude a également confirmé les résultats précédents montrant que BioChaperone Combo agit significativement plus rapidement (effet prandial), et dure significativement plus longtemps (effet basal) que HumalogMix®.

1

▪ Partenariat avec Tonghua Dongbao Pharmaceuticals Co. Ltd

Adocia et le leader chinois de l'insuline Tonghua Dongbao Pharmaceuticals Co. Ltd ont conclu en 2018 une alliance stratégique. En avril 2018, Adocia a accordé à Tonghua Dongbao Pharmaceuticals Co. Ltd deux licences pour le développement et la commercialisation de BioChaperone Lispro et de BioChaperone Combo en Chine et dans d'autres territoires d'Asie et du Moyen-Orient.

La licence concernant BioChaperone Combo prévoit un paiement initial de 40 millions de dollars, des paiements d'étape de développement pouvant atteindre 50 millions de dollars et des redevances à deux chiffres sur les ventes de ce produit sur les territoires concernés. Tonghua Dongbao Pharmaceuticals Co. Ltd remboursera Adocia de certaines dépenses de recherche et développement pendant la durée du contrat.

Adocia conserve les droits de développer et de licencier BioChaperone Combo au niveau mondial dans tous les territoires non couverts par ces accords, notamment aux Etats-Unis, en Europe, en Amérique Latine et au Japon. Adocia reste responsable du développement et de la fabrication des excipients pharmaceutiques BioChaperone®.

En juin 2018, Tonghua Dongbao Pharmaceuticals Co. Ltd a également convenu de produire et d'approvisionner Adocia en ingrédients pharmaceutiques insuline lispro et en insuline glargine dans le monde entier, à l'exception de la Chine, pour soutenir le développement du portefeuille d'Adocia sur ces territoires.

Cet accord donne à Adocia la pleine maîtrise de la suite du développement des programmes BioChaperone Combo. Il ouvre également d'autres opportunités de collaborer avec des sociétés biopharmaceutiques du domaine du diabète qui ne disposent pas de capacité de production d'insuline.

Des informations plus détaillées sur ces contrats et la société Tonghua Dongbao Pharmaceuticals Co. Ltd sont disponibles dans la section 1.3.7 du présent document de référence.

▪ Prochaines étapes

Adocia recherche activement un partenaire pour poursuivre le développement et la commercialisation de BioChaperone Combo pour les territoires non licenciés à Tonghua Dongbao Pharmaceuticals Co. Ltd.

▪ Concurrence

Les **insulines prémix**, qui consistent en une insuline prandiale dont une partie est précipitée par de la protamine doivent 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 utilisées** (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 un chiffre d'affaire combiné estimé, pour les trois plus gros acteurs, à **4 milliards de dollars en 2017**, soit 2,2 milliards de dollars pour les prémix

d'analogues¹⁹ et 1,8 milliards de dollars pour les prémix d'insuline humaine²⁰. Il est à noter qu'en Chine, 65% du volume d'insuline vendu consiste en prémix d'insuline (d'après les données IQVIA sur 2017). Les chiffres d'affaires des sociétés chinoises sur leur marché ne sont pas connus précisément et il est admis que le marché chinois est partiellement 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, en particulier dans les pays émergents où ces produits restent dominants.

Novo Nordisk a développé Ryzodeg[®], le seul autre produit associant réellement une insuline basale (degludec) et une insuline prandiale (aspart) dans un même produit. 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. Tresiba et Ryzodeg n'ont été approuvés aux Etats Unis qu'en septembre 2015, après la publication par Novo Nordisk de résultats intermédiaires 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. Ryzodeg est désormais disponible dans plus de 25 pays. La politique de tarification de Novo Nordisk tient compte de l'investissement consenti pour le développement de Tresiba et Ryzodeg est aujourd'hui vendu avec un premium par rapport à Novomix.

BioChaperone Combo, la formulation développée par Adocia combinant les insulines glargine et lispro, bénéficie de la grande quantité de données positives quant à la sécurité des insulines glargine et lispro (Lantus[®] et Humalog[®]). BioChaperone Combo pourrait également bénéficier d'un avantage compétitif en termes de coûts, le produit étant basé sur deux insulines étant tombées dans le domaine public et bénéficiant de larges infrastructures de production. En 2018, Adocia a sécurisé son approvisionnement en insulines lispro et glargine auprès de la société chinoise Tonghua Dongbao Pharmaceuticals Co. Ltd.

¹⁹ Estimation globale sur le chiffre d'affaires 2017, basé sur les publications dans les rapports annuels de Eli Lilly et Novo Nordisk. NovoMix/NovologMix : CA 2015 rapporté de 10 257 MDKK, estimé à \$1,552 milliards (sur la base du taux de change \$/DKK moyen par trimestre déclaré dans les rapports trimestriels de Novo Nordisk). HumalogMix : CA 2017 pour Humalog (prandial et prémix) rapporté de \$2,865 milliards. Après étude des ratios entre Humalog et HumalogMix en volume calculés sur les données IQVIA de 2017 en Europe, aux US au Japon et en Chine., le CA estimé pour HumalogMix en 2017 est de \$629 millions. Soit un total de \$2,181 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).

²⁰ 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, 10 072 MDKK, soit \$1,526 milliard), Lilly (Humulin, \$1,335 milliard) et Sanofi (Insuman, \$121 millions), on obtient un total de \$1,789 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...).

1.3.3.6 HinsBet

- **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.

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 dollars²¹.

- **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 1b – 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) (n=36)

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 d'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 d'Humalog dans la première heure, ce qui est critique pour le contrôle de la glycémie prandiale.

1

²¹ RED BOOK 2013 – Truven Health Analytics – Thomson Reuters

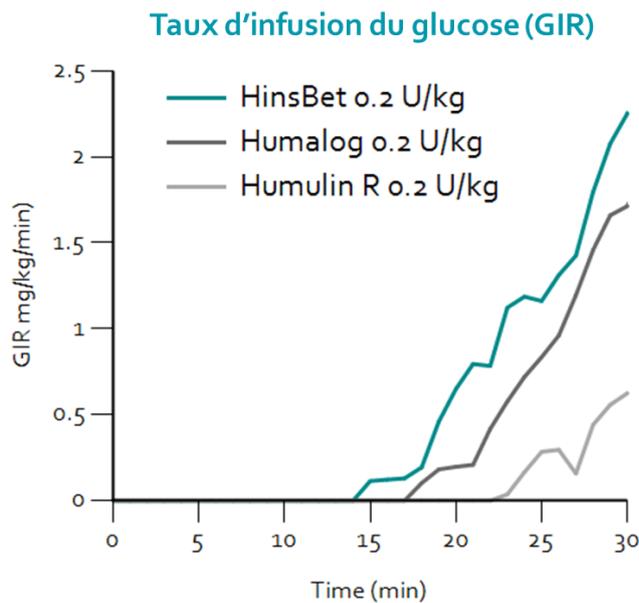


Figure 9 : Profil pharmacodynamique (taux d'infusion de glucose) de HinsBet U100 (0.2 U/kg), Humalog U100 et Humulin U100 pendant les 30 premières minutes après injection chez 36 sujets avec un diabète de type 1 placés sous clamp euglycémique (NCT#02213146).

Résultats cliniques de Phase 1b – Evaluation des effets de HinsBet U100 sur le contrôle glycémique post-prandial chez les personnes avec un diabète de type 1 (n= 36)

Le 27 octobre 2016, Adocia a annoncé les résultats principaux positifs de cette étude, qui comparait l'effet postprandial de HinsBet U100 à ceux d'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 : $BG_{1h}=228$ 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 ($AUC_{BG0-1h}=174$ 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 ($AUC_{BG0-1h}=174$ h*mg/dL avec HinsBet vs. 172 h*mg/dL avec Humalog, LSM ratio 1,0 ; 90% CI, $p=0.5373$).

■ 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.

■ Concurrence

Le marché global de l'insuline prandiale humaine pour les trois acteurs principaux (Novo Nordisk, Sanofi et Eli Lilly) était estimé en 2016 à 1,238 milliards de dollars²². 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 (Admelog®) est commercialisé 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

²² 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 pourrait être sous-estimé.

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.

1.3.3.7 BioChaperone Glucagon

- **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 non diabétique, le glucagon est sécrété en cas d'hypoglycémie ou d'effort, afin de maintenir la glycémie à un niveau normal.

L'hypoglycémie sévère est définie par un niveau de sucre dans le sang inférieur à 50-54 mg/dL. Il s'agit de l'effet secondaire à court terme le plus craint par les patients sous insulinothérapie (en cas de surdosage) et elle peut se manifester par des malaises, des troubles cognitifs, des convulsions voire le coma et la mort dans les cas les plus sévères. En raison de ces troubles, le traitement d'une hypoglycémie sévère requiert fréquemment l'intervention d'une tierce personne.

Dans le domaine thérapeutique, le glucagon humain est le seul traitement approuvé de l'hypoglycémie sévère. 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 recommandée²³.

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 seule²⁴, 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, ou avec des produits en cours de développement qui ne sont pas encore approuvés par une autorité réglementaire. Adocia cherche aussi à développer BioChaperone Glucagon pour d'autres indications, dont l'hyperinsulinisme congénital et l'hypoglycémie chronique consécutive à une chirurgie bariatrique.

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, Zealand Pharma).

- **Résultats cliniques obtenus par BioChaperone Glucagon**

Résultats cliniques de Phase 1 – Evaluation de la sûreté, de la pharmacocinétique et de la pharmacodynamique de BioChaperone Glucagon chez les patients diabétiques de type 1 (n=24)

En novembre 2017, Adocia a annoncé les résultats principaux positifs de cette première étude chez l'homme. L'injection sous-cutanée d'une dose de 1 mg de BioChaperone Glucagon a présenté des profils de sûreté et de tolérabilité acceptables, validant l'objectif principal de l'étude. Dans tous les groupes, l'effet indésirable le plus

²³ Yale et al. Faster use and fewer failures with needle-free nasal glucagon versus injectable glucagon in severe hypoglycemia rescue: a simulation study. *Diabetes Technol Ther.* 2017;19:423-432

²⁴ 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

fréquent était la nausée, avec 8 événements observés chez 25 patients avec BioChaperone Glucagon vs. 5 événements chez 24 patients avec Glucagen Hypokit. Le temps médian pour atteindre un niveau cliniquement sans risque de glucose de 70 mg/dL était de 11 min pour BioChaperone Glucagon et près de 7 min pour le produit commercial reconstitué Glucagen®. Tous les sujets ont atteint une résolution de l'hypoglycémie dans les 35 minutes suivant l'injection.

▪ Prochaines étapes

Adocia planifie d'initier une deuxième étude de Phase 1/2 lors du deuxième trimestre 2019. Cette étude pourrait être la dernière avant l'entrée du programme en Phase 3 de son développement clinique. En parallèle, Adocia sélectionne un dispositif d'injection de haute qualité et facile à utiliser pour BioChaperone Glucagon.

▪ Concurrence

Deux principales applications sont envisagées pour la formulation BioChaperone Glucagon. :

- Traitement de l'hypoglycémie sévère
- Usage chronique (pancréas artificiel bi-hormonal, indications nécessitant une glucagonothérapie)

Pour le traitement de l'hypoglycémie sévère, deux produits sont actuellement sur le marché : Glucagon (**Eli Lilly**) et GlucaGen® Hypokit® (**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 rencontré des difficultés à manipuler le kit d'urgence (GlucaGen Hypokit)²⁵. En raison de la difficulté d'usage de ces produits, ils restent sous-prescrits et sous-utilisés, conduisant à de fréquentes interventions des équipes d'urgence. Le délai d'intervention peut se révéler fatal. Les hypoglycémies sévères entraînent plus de 300 000 hospitalisations aux Etats-Unis chaque année²⁶. Plusieurs sociétés, dont Adocia développent donc des alternatives prêtes à l'emploi 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 acquis par **Eli Lilly**, pour un montant resté confidentiel, en octobre 2015. Eli Lilly a soumis ce produit aux autorités réglementaires européenne et américaine lors du deuxième trimestre 2018. Dans le même temps, Eli Lilly a mis fin au développement d'un analogue soluble de glucagon en 2018.

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, deux études de Phase 3 et une étude de Phase 3b ont été conduites avec succès. Xeris est entrée en phase d'enregistrement aux Etats-Unis au deuxième trimestre 2018. Par ailleurs la société a réalisé une étude de Phase 2 en pompe pour les hypoglycémies consécutives à une chirurgie bariatrique et a débuté en avril 2018 un essai de Phase 2 en pompes chez les diabétiques de type 1 avec une faible perception des hypoglycémies. Xeris a également obtenu une indication « médicament orphelin » de la FDA pour l'usage pour le traitement de l'hyperinsulinisme congénital et a débuté une étude de Phase 2 pour cette indication en décembre 2018.

Zealand Pharma développe un analogue du glucagon, le dasiglucagon, pour trois indications principales : le traitement des hypoglycémies sévères, l'usage dans des pompes bi-hormonales (« pancréas artificiel ») et le traitement chronique de l'hyperinsulinisme congénital (en pompe à glucagon). La société a démarré en fin 2017 des études de Phase 3 en stylo pré-rempli prêt à l'emploi HypoPal® pour le traitement d'urgence des hypoglycémies sévères. Elle a annoncé les premiers résultats positifs en février 2018. Zealand planifie de commercialiser l'HypoPal® en Europe et aux Etats-Unis en 2020/2021. Par ailleurs, la société a récemment démontré une non infériorité comparé au glucagon d'Eli Lilly lors d'une étude de Phase 2b dans le pancréas artificiel de Beta-Bionics, l'iLet™. Une étude pivot de Phase 3 avec ce système est prévue au courant de l'année 2019. La Société a enfin obtenu une indication « médicament orphelin » par

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

26 Rapport de la CDC, 2014

la FDA pour l'utilisation du dasiglucagon pour traiter l'hyperinsulinisme congénital, projet qui est entré en Phase 3 en décembre 2018.

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.

1.3.3.8 BioChaperone Pramlintide Insuline : combinaisons prandiales multi-hormonales pour le traitement du diabète de type 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 (cf. Figure 3, p21). 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. 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 a été approuvé en 2005 pour le traitement du diabète (type 1 et 2) en complément d'une insulinothérapie intensive. Lors d'essais cliniques de Phase 3, il a été démontré que cette molécule, en complément à une insulinothérapie, améliorait l'HbA1c (-0,2% chez des personnes avec un diabète de type 1 après 6 mois) et réduisait la consommation d'insuline prandiale (-22% dans la même étude) et la prise de poids (-3 kg dans la même étude)²⁷.

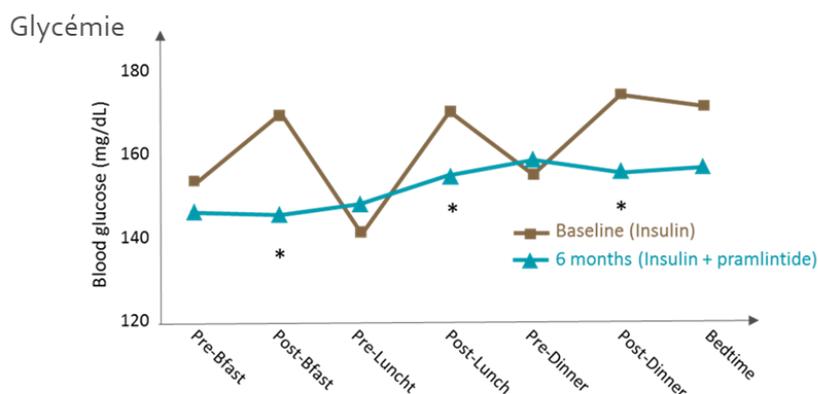


Figure 10: Glycémie pendant la journée chez des personnes avec un diabète de type 1, traitées par insulinothérapie seule (courbe marron) ou par insulinothérapie + Symlin®(pramlintide, courbe bleue), après 6 mois de traitement. D'après Guthrie R et al Diabetes 2005, 54(Suppl 1):A118, *P <.05. Voir aussi Pullman J et al Vasc Health Risk Manag. 2006, 2 (3), 203-212. Et pour le diabète de type 2 : Karl D, et al. Diabetes Technol Ther 2007; 9(2):191-199 et le label de Symlin.

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 quatre injections d'insuline par jour, l'ajout d'au moins trois injections quotidiennes supplémentaires 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 cette molécule 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 une telle combinaison est l'objectif d'Adocia pour le programme BioChaperone Pramlintide Insuline.

²⁷ Guthrie R et al Diabetes 2005, 54(Suppl 1):A118. Voir aussi Pullman J et al Vasc Health Risk Manag. 2006, 2 (3), 203-212

Actuellement, les formulations d'insuline prandiale et de pramlintide ne sont pas compatibles. Adocia a donc utilisé son expertise pour développer des BioChaperones permettant de solubiliser et stabiliser le pramlintide en solution à pH neutre, pour permettre sa combinaison avec une insuline prandiale.

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. Le projet BioChaperone Pramlintide Insuline pourrait également soutenir une stratégie de tarification compétitive, en tirant profit de protéines déjà approuvées et dans le domaine public.

▪ Résultats cliniques obtenus par BioChaperone Pramlintide Insuline

Résultats cliniques de Phase 1 – Evaluation de la sûreté, de la pharmacocinétique et de la pharmacodynamique de BioChaperone Pramlintide Insuline chez des personnes avec un diabète de type 1 (n=24)

En septembre 2018, Adocia a annoncé les résultats préliminaires positifs de pharmacodynamie et de sécurité pour une étude de Phase 1 de BioChaperone Pramlintide Insuline, sa co-formulation prête à l'emploi de pramlintide et d'insuline humaine. Dans cet essai randomisé, en double aveugle, contrôlé par un comparateur actif, à trois périodes en cross-over, 24 participants avec un diabète de type 1 ont reçu de manière aléatoire une séquence de trois traitements, administrés au moment de la prise d'un repas mixte standardisé. L'objectif de cette étude était d'investiguer les profils pharmacocinétique, pharmacodynamique et la sécurité et la tolérabilité d'une administration en dose unique de BioChaperone Pramlintide Insuline (contenant 7,5 unités d'insuline and 45 µg de pramlintide), comparés d'une part, à ceux obtenus après des injections séparées et simultanées d'insuline humaine (7,5 unités, Humulin[®], Eli Lilly) et de pramlintide (45 µg, Symlin[®], AstraZeneca), et d'autre part à ceux obtenus après une injection de l'analogue d'insuline à action rapide lispro (7,5 unités, Humalog[®], Eli Lilly).

Le traitement avec BioChaperone Pramlintide Insuline a résulté en une réduction statistiquement significative de 97% de l'excursion glycémique pendant les deux premières heures, comparé à Humalog (Mean(±SD) DeltaAUC_{GIR_0_2h} = 4 (63) mg*h/dL vs. 126 (74) mg*h/dL; p<0.0001) et à un contrôle glycémique postprandial similaire à celui des injections séparées de Humulin et Symlin (LS- Mean DeltaAUC_{GIR_0_2h} = 21 (66) mg*h/dL, n.s.).

Tous les traitements ont été bien tolérés. Notamment, le nombre global d'hypoglycémies était similaire entre les traitements (BC Pramlintide Insuline: n=4; Symlin + Humulin: n=3; Humalog: n=3) et aucune alerte quant à des effets secondaires gastro-intestinaux n'a été rapportée. A titre de rappel, des hypoglycémies et des effets secondaires gastro-intestinaux ont été précédemment associés à l'utilisation clinique de Symlin[®].

▪ Prochaines étapes

Adocia prévoit d'initier une deuxième étude de Phase 1/2 lors du premier semestre 2019.

▪ Concurrence

A ce jour et à notre connaissance, seule **Biozeus**, une jeune entreprise de biotechnologie brésilienne, et **Xeris**, Pharmaceuticals, une entreprise de biotechnologie connue pour son programme proposant un glucagon prêt à l'emploi pour différentes indications, développent au niveau pré-clinique une combinaison d'insuline et d'amyline.

AstraZeneca, qui est propriétaire du produit commercial Symlin (pramlintide), a conduit avec succès des études cliniques de Phase 1 sur l'administration conjointe, à l'aide de deux pompes indépendantes, d'insuline prandiale et de pramlintide. Ces essais ont été partiellement financés par le JDRF (Juvenile Diabetes Research Foundation). Ces résultats sont en ligne avec la démarche d'Adocia qui consiste à associer dans une même formulation les deux produits pour de meilleurs résultats.²⁸

Novo Nordisk développe également un nouvel analogue d'amyline à action longue, actuellement testé dans deux études cliniques en cours de Phase 1, seul et en combinaison avec la dernière génération de GLP-1 de Novo Nordisk, le semaglutide. Ce produit a pour objectif de traiter les patients obèses ou en surpoids et non les patients diabétiques.

²⁸ Control of Postprandial Hyperglycemia in Type 1 Diabetes by 24-Hour Fixed-Dose Coadministration of Pramlintide and Regular Human Insulin: A Randomized, Two-Way Crossover Study, Riddle et al., *Diabetes care*, 2018

Zealand Pharma en collaboration avec Boehringer Ingelheim est aussi en train de développer un analogue de l'amylin à action longue pour les patients obèses ainsi que les personnes avec un diabète de type 2. Une étude de phase 1 planifiée en 2017 a été annulée et le projet est enregistré comme étant en développement préclinique.

1.3.3.9 BioChaperone Glargine GLP-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 glycémie²⁹.

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). Deux combinaisons insuline basale – GLP-1 ont été approuvées par la FDA en novembre 2016 : Xultophy® (Novo Nordisk) et Suliqua®/Soliqua® (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 :

- 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, et
- 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.

■ Résultats précliniques et prochaines étapes

Adocia a généré des résultats positifs de stabilité et précliniques pour le programme BioChaperone Glargine GLP-1.

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 à la suite de 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 de la prise de poids, moins de nausées que le GLP-1 utilisé seul. Dans le cas 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'injections à une par jour, et dans

²⁹ Sanofi, JP Morgan Healthcare Conference Presentation, San Francisco, January 12, 2015.

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 lancé leurs produits sur le marché Américain début 2017. Tandis que Novo Nordisk a fixé 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 fixant 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 Glargine 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 Phase 1) 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 (qui est entrée en Phase 3 pour sa version à injection hebdomadaire 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. Cette combinaison d'insuline et de GLP-1 est actuellement en développement pré-clinique.

1

1.3.4 BioChaperone Glucagon GLP-1 pour le traitement de l'obésité

- **Proposer un traitement multi-hormonal performant et facile à utiliser**

L'obésité est définie comme une accumulation trop importante de graisse dans le tissu adipeux impactant négativement le bien-être et la santé de la personne. Une personne est diagnostiquée comme obèse quand son indice de masse corporelle (IMC) est supérieur à 30 kg/m². L'augmentation du poids est la conséquence d'un déséquilibre entre l'apport et la dépense énergétique. Ce déséquilibre résulte d'une combinaison complexe de facteurs environnementaux, comportementaux et génétiques.

L'Organisation Mondiale de la Santé (OMS) estime qu'il y avait 650 millions d'adultes obèses dans le monde en 2016, soit 13% de la population mondiale. Ce nombre a presque triplé depuis 1975 et continue d'augmenter³⁰. Le taux d'obésité est très variable d'un pays à un autre avec par exemple 39,2% d'adultes obèses (et 65% en surpoids) aux Etats-Unis³¹.

L'obésité augmente le risque de développer de nombreuses autres pathologies, dont notamment le diabète de type 2, la stéato-hépatite non-alcoolique (NASH), la dyslipidémie, l'apnée du sommeil, les maladies cardiovasculaires et plusieurs types de cancers. Ces risques s'accroissent pour les personnes en surpoids (IMC > 25 kg/m²) et s'amplifient avec la prise de poids. La Fédération Mondiale de l'Obésité estime que l'obésité et ses complications ont généré près de 800 milliards de dollars de dépenses de santé en 2017 au niveau mondial. Ces dépenses pourraient être portées à 1 200 milliards de dollars en 2025³².

30 Principaux faits sur l'obésité et le surpoids, OMS, octobre 2017

31 NCHS Data Brief, Prevalence of obesity among adults and youth: United States, 2015-2016

32 World obesity federation, 2017

Il est généralement admis qu'une perte de 10 à 15% de la masse corporelle permet de réduire significativement les comorbidités associées à l'obésité³³. Pour perdre du poids, la première recommandation est d'avoir une activité physique régulière suffisante et de suivre un régime alimentaire spécifique. Cependant, la perte de poids est souvent difficile à maintenir, d'une part car elle nécessite des modifications comportementales souvent importantes, et d'autre part parce que l'organisme a tendance à revenir au poids d'origine, pour différentes raisons physiologiques, ce qui résulte en un découragement des personnes obèses. Le traitement médicamenteux est prescrit aux patients ayant un IMC supérieur à 30 kg/m² ou ayant un IMC > 27 kg/m² avec un à deux facteurs de risque cardiovasculaire. En cas d'obésité morbide, une chirurgie bariatrique peut être prescrite. Celle-ci consiste à diminuer le volume de l'estomac et/ou à créer un circuit de dérivation du tube digestif.

Aujourd'hui, seulement 2% des patients obèses ont recours à un traitement médicamenteux. Ce faible pourcentage est dû au faible nombre de médicaments disponibles, à leur efficacité parfois limitée et au manque de persistance de leurs effets dans le temps. Ces traitements, oraux ou injectés en sous-cutané permettent une perte rapide de 3 à 10% de la masse corporelle, mais cette perte est rarement stabilisée sur le long terme. Certains de ces traitements sont aussi associés à des effets secondaires (nausées, risque cardiaque, diarrhées...). Les mécanismes d'action incluent une diminution du bolus alimentaire, une limitation de l'absorption des nutriments ou une augmentation de la dépense énergétique.

1

Parmi les traitements disponibles, l'un des plus efficaces est **Saxenda**[®] (liraglutide, agoniste au récepteur du GLP-1, Novo Nordisk)³⁴. Saxenda[®] est actuellement le seul GLP-1 prescrit pour le traitement de l'obésité et a rencontré un succès important.

Des études récentes ont montré qu'une approche multi-hormonale ciblant à la fois les récepteurs au GLP-1 et d'autres récepteurs d'hormones métaboliques, comme le glucagon ou le GIP pourraient augmenter la dépense énergétique, favoriser une perte de poids importante et améliorer le contrôle de la glycémie chez les personnes obèses³⁵. Sur la base de ces résultats, plusieurs sociétés ont initié le développement de multi-agonistes ou de combinaisons permettant cette approche multi-hormonale.

Sur la base de ces recherches prometteuses et de sa formulation BioChaperone Glucagon, Adocia a développé BioChaperone Glucagon GLP-1, une combinaison deux-en-un de glucagon humain et d'exenatide (Byetta[®], AstraZeneca), un agoniste du récepteur au GLP-1. Il a été préalablement montré que l'association de glucagon et de GLP-1 agit en augmentant la satiété, en ralentissant la vidange gastrique et en augmentant la consommation d'énergie (Figure 11). Contrairement aux approches pluri-agonistes, l'approche par la formulation d'Adocia permet de s'appuyer sur les profils d'efficacité et de sécurité de deux molécules approuvées, tout en favorisant le choix du meilleur ratio entre ces deux molécules pour optimiser le profil du produit.

33 Glandt & Raz, J. *Obes*, 2011;2011:636181

34 Le liraglutide est également le principe actif utilisé, à plus faible dose, dans le traitement hypoglycémiant Victoza[®] (Novo Nordisk) pour le traitement du diabète de type 2.

35 Cegla G. et al, *Diabetes* 2014;63:3711-3720 ; Henderson SJ. et al, *Diabetes, Obesity and Metabolism* 2016; 18: 1176-1190; Evers A. et al, *J Med Chem.* 2017 May 25;60(10):4293-4303.

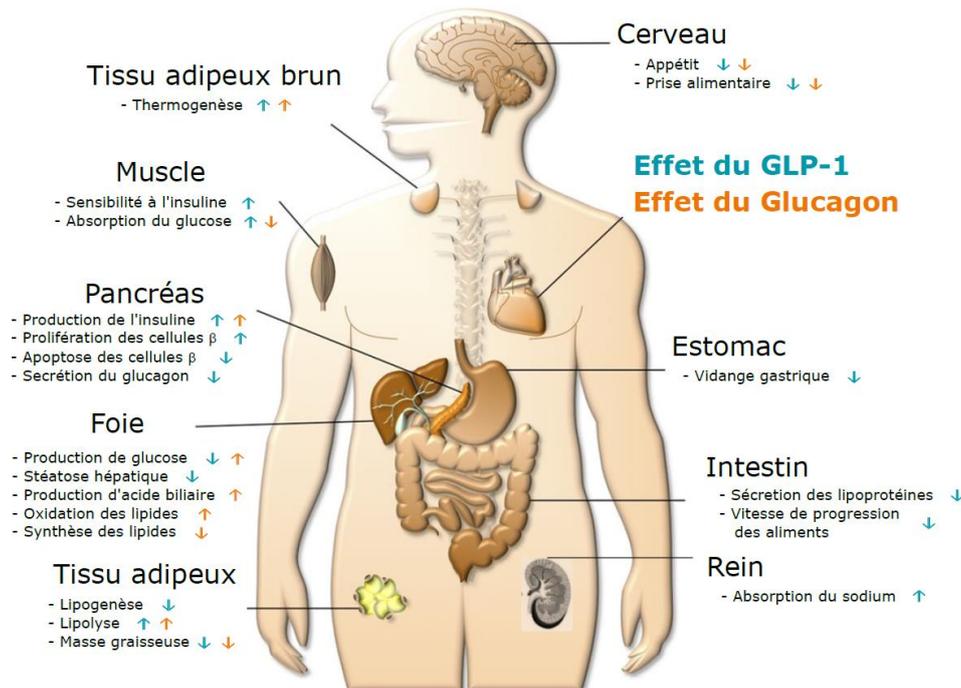


Figure 11 : Effets combinés du glucagon et du GLP-1 sur le corps humain

▪ Résultats in vitro et prochaines étapes

Sur la base de résultats in vitro prometteurs de stabilité, BioChaperone Glucagon GLP-1 est actuellement en phase de développement préclinique, avec pour objectif de débiter le premier essai clinique chez l'homme lors du deuxième semestre de 2019.

▪ Concurrence

La concurrence inclut d'une part les produits déjà approuvés pour le traitement de l'obésité, et d'autre part les traitements multi-hormonaux actuellement en développement.

Le marché du traitement de l'obésité est en forte croissance (+120% par an depuis fin 2015), du fait de l'augmentation rapide de la population obèse, de l'apparition de produits plus efficaces comme Saxenda® et de la prise de conscience de l'intérêt des approches médicamenteuses. Cinq produits sont actuellement approuvés pour le traitement de l'obésité, pour un marché global encore relativement limité, à 500 millions de dollars en 2017.

- Saxenda® (liraglutide, Novo Nordisk) est le seul traitement injectable, approuvé aux Etats-Unis depuis 2015. Il représente actuellement 75% de la valeur du marché américain³⁶. Lors d'essais cliniques de Phase 3, Saxenda a montré une diminution de la masse corporelle de 5 à 7,5% sur 12 mois.
- BelviQ® (API, Arena/Eisai) est un coupe faim oral permettant une perte de poids limitée (autour de 3%). Ce traitement est disponible uniquement aux Etats Unis.
- Qsymia® (phentermine et topiramate, Vivus) est une combinaison orale montrant la meilleure efficacité en termes de perte de poids parmi les traitements oraux, mais dont l'effet disparaît en moyenne moins d'un an après le début du traitement.
- Xenical® (API, Roche) bloque l'absorption des triglycérides.
- Contrave® (bupropion et naltrexone, Nalpropion) est une combinaison orale permettant de réduire l'appétit et d'augmenter la dépense énergétique. Suite à la faillite de la société Orexigen, la société Nalpropion en a acquis les actifs (dont Contrave) en avril 2018.

36 Analyse des ventes du troisième trimestre 2017. \$101M de ventes pour Saxenda sur un marché de \$139M (BelviQ + Saxenda + Qsymia + Contrave)

Actuellement 33 produits sont en phase de développement clinique pour traiter l'obésité, avec des approches diverses en termes de mécanisme d'action et d'efficacité attendue, y compris des molécules co-agonistes des récepteurs au GLP-1, au glucagon et au GIP.

Parmi les produits en développement, le semaglutide de Novo Nordisk, un nouvel agoniste au GLP-1 déjà approuvé pour le traitement du diabète, a montré des résultats significatifs en termes de perte de poids dans des études de Phase 2. Ce produit récemment approuvé pour les personnes avec un diabète de type 2 est entré dans un programme de Phase 3 pour traiter les patients obèses.

Eli Lilly a aussi présenté des résultats très promettant d'un co-agoniste GLP-1 et GIP (le tirzepatide) chez les personnes avec un diabète de type 2 lors de la conférence internationale EASD en octobre 2018. Eli Lilly a prévu de commencer prochainement le développement clinique de ce produit pour les personnes obèses.

1.3.5 BioChaperone Teduglutide pour le traitement du syndrome du grêle court

- Simplifier l'injection pour une meilleure qualité de vie au quotidien

Le syndrome du grêle court (SGC) est une maladie grave causée soit par un défaut congénital, une obstruction intestinale ou une résection chirurgicale étendue du tractus intestinal, qui résulte en un intestin grêle fonctionnel de moins de 200 cm de long (la longueur moyenne de l'intestin grêle est de 6,1 m chez une personne saine.). Les personnes atteintes ont un intestin trop court pour pouvoir absorber en quantité suffisante les aliments ingérés, conduisant à une sous-nutrition et une perte de poids mais aussi des déshydratations, d'importantes diarrhées, des douleurs abdominales et de la fatigue. A long terme, des complications variées peuvent apparaître dont l'anémie ou l'hyperkératose. Le syndrome du grêle court résulte le plus souvent d'opérations de résection de l'intestin grêle, elles-mêmes consécutives à des maladies inflammatoires ou des tumeurs de l'intestin. Plus rarement, on observe des cas de syndrome du grêle court congénital (naissance avec un intestin grêle de moins de 75cm de long).

Dans ses formes les plus sévères (intestin inférieur à 1m), le SGC requiert une alimentation parentérale ou entérale complémentaire pour compenser les effets de la diarrhée, de la malabsorption des nutriments, de la dilatation intestinale et de la dysmotilité intestinale. Cette alimentation complémentaire peut elle-même conduire à des complications parfois sévères, en particulier au niveau hépatique. Environ 20 000 personnes avec un SGC aux Etats-Unis et en Europe ont besoin d'une nutrition parentérale. Chez ces personnes, Gattex® / Revestive® (teduglutide, analogue du GLP-2, Shire) peut être prescrit pour améliorer l'absorption intestinale et réduire le besoin de nutrition parentérale, qui perturbe gravement la vie des patients. En effet, le GLP-2 favorise la croissance des villosités intestinales, réduit le débit intestinal et réduit les sécrétions acides dans l'estomac. Cependant, le teduglutide est instable en solution aqueuse et n'est disponible que sous la forme d'une poudre lyophilisée à reconstituer avant chaque injection quotidienne. La reconstitution du produit avant injection nécessite 22 étapes et l'utilisation de 6 objets différents (seringues, aiguille, vial, Figure 13). Cette procédure compliquée requiert du temps et peut résulter en des erreurs de manipulation, des problèmes lors de l'injection, voire des blessures. Une solution prête à l'emploi pourrait donc présenter des avantages significatifs pour les personnes vivant avec un syndrome du grêle court.



Figure 13 Détail du matériel nécessaire à la reconstitution de Gattex® / Revestive® avant injection. (Extrait de la notice d'utilisation : Vial de Gattex® - Compresses d'alcool - Diluant pour seringue (capuchon blanc) - diluant pour seringue (capuchon gris)- aiguille - seringue de dosage en plastique).

▪ Résultats in vitro et prochaines étapes

Sur la base de résultats in vitro prometteurs, BioChaperone® Teduglutide est actuellement en phase de développement préclinique, avec pour objectif de débiter le premier essai clinique chez l'homme lors du deuxième semestre 2019.

▪ Concurrence

Aujourd'hui, le seul produit concurrent sur le marché est le teduglutide lui-même, qui a récemment répondu à un besoin médical important. Ces ventes représentaient 219,4 millions de dollars sur l'année 2016 et 335 millions de dollars en 2017. Le marché est en fort développement depuis le lancement de Gattex et est annoncé comme devant atteindre plus de 500 millions de dollars à son pic. Ce médicament est vendu autour de 350 000 dollars par an aux Etats Unis et autour de 240 000 euros par an en France.

Deux projets de développement d'analogues du GLP-2 sont actuellement en développement clinique pour le traitement du syndrome de grêle court. Zealand Pharma développe le glepaglutide, un analogue du GLP-2 stable sous forme liquide. Le glepaglutide est entré en Phase 3 en octobre 2018. Par ailleurs, Therachon a acquis en septembre 2018 l'apraglutide développé précédemment par Glypharma. L'apraglutide est un analogue du GLP-2 à action prolongée ayant le potentiel de réduire les injections à une à deux fois par semaine. Cette molécule présente le même désavantage que le teduglutide de ne pas être stable sous forme liquide et d'être développé sous forme de poudre à reconstituer. Glypharma avait annoncé des résultats de toxicité et de sécurité positifs lors d'une première étude clinique de Phase 1 chez les sujets sains. Enfin, Hanmi a annoncé en janvier 2019 l'entrée en Phase 1 durant le premier trimestre 2019 d'un nouvel analogue du GLP-2.

1

1.3.6 Propriété intellectuelle

1.3.6.1 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 orientées 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, en particulier 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 15 ans d'expérience dans la direction de la R&D, au sein de Flamel Technologies puis au sein d'Adocia.

1.3.6.2 Procédures pour la protection de la propriété intellectuelle

- **Direction de la propriété intellectuelle (« PI ») et cabinet de conseil en propriété intellectuelle externe**

Le département Propriété Intellectuelle est rattaché au département Business Development et Legal sous la responsabilité de Rémi Soula, Directeur BD & L. Le service Propriété Intellectuelle est dirigé par Walter Roger, Directeur de la PI et comprend 3 personnes à la date du présent document de référence.

Le département Propriété Intellectuelle, en lien avec un cabinet de Conseil en Propriété Intellectuelle, 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. Les dépôts de demandes de brevet et les procédures d'examen sont effectués en collaboration avec ce cabinet.

Ce cabinet de propriété intellectuelle, le Cabinet Tripoz, est garant du portefeuille de brevets de la Société.

- **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 inventeur(s), 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.

- **Communication et confidentialité**

Pour une société d'innovation, comme Adocia, 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 Intellectuelle et, le cas échéant, font l'objet de contrats adaptés à la situation (voir chapitre Contrats ci-après)

1.3.6.3 Brevets et demande de brevets

- **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, un dépôt prioritaire aux Etats-Unis d'Amérique n'étant désormais plus nécessaire pour entrer dans l'état de l'art dans ce pays. 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.

Il est néanmoins fréquent que des extensions directes aux Etats-Unis d'Amérique soient effectuées concomitamment aux extensions par voie PCT pour avoir des procédures américaines directes et rapides.

- **Stratégie 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). De manière schématique, les demandes de brevet sont respectivement qualifiées de (i) protection cœur de métier, (ii) protection de solutions alternatives, et (iii) dépôts défensifs.

▪ 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, voire des Etats supplémentaires selon le marché envisagé

▪ Demandes de brevets au seul nom d'Adocia

Les demandes de brevets déposées par la Société sont déposées au nom de la Société dans la mesure où leurs inventeurs sont tous salariés, à l'exception de Monsieur Gérard Soula. 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.

▪ Types de demandes de brevets

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.

▪ Portefeuille

Une revue du portefeuille a été effectuée en 2018 et a notamment conduit à l'arrêt du maintien en vigueur de certains brevets délivrés qui n'étaient plus pertinents vis-à-vis de projets en cours. Ceci explique la diminution du nombre de brevets délivrés par rapport aux derniers chiffres communiqués.

A ce jour, les inventions sont protégées par des dépôts de demandes de brevets constituant 47 familles distinctes. Le portefeuille d'ADOCIA est ainsi constitué de plus de 200 brevets et demandes de brevets appartenant à la Société, dont 157 sont 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 2018 :

Territoires	Brevets	Demande de brevets en cours
France	14	25
Etats-Unis	14	27
Europe (Brevet Européen)	8	21
Afrique du Sud	0	4
Arabie Saoudite	2	3
Australie	1	5
Brésil	0	8
Cambodge	0	1
Canada	0	4
Chine	4	6
Corée du Sud	0	4
Egypte	0	1
Eurasie (Brevet Eurasien)	0	4
Hong Kong	1	3
Inde	0	6
Indonésie	0	1
Israël	0	3
Japon	2	4
Malaisie	0	1
Mexique	1	6
Nouvelle Zélande	0	2
Pakistan	0	2
Philippines	0	1
Russie	1	0
Singapour	1	5
Taiwan	0	2
PCT	NA	14
TOTAL	49	163

1

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 amylinines RA (« receptor agonist ») et sur le glucagon revendiquent des polymères, des composés et/ou des compositions, voire des dispositifs

Le projet insuline FAST (BC lispro et HinsBet), comprend 13 familles de brevet parmi lesquelles de nombreux brevets ont été délivrés.

Il comprend en particulier, les familles WO2014076422 et WO2014076423 en cours d'examen qui ont fait l'objet de dépôts de demandes de brevet dans les Etats 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). La demande WO2014076423 ayant conduit à la délivrance de brevets notamment aux Etats-Unis US9700599, en Chine CN104902922, en Europe EP2918804 et au Japon JP6322642

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 pour sa part 14 familles de brevets.

Parmi celles-ci, on peut citer les demandes WO2017211916 et WO201721903 déposées en 2017, portant sur de nouveaux composés et de nouvelles compositions combinant une insuline basale, comme l'insuline glargine, et une insuline prandiale. Ces familles comprennent des demandes de brevets dans les Etats/régions suivants Afrique du Sud, Arabie Saoudite, Brésil, Cambodge, Chine, Egypte, Europe, Inde, Indonésie, Japon, Mexique, Eurasie, Philippines, Singapour et Etats-Unis. Sous réserve du paiement des annuités, lesdits brevets de cette famille conféreront une durée de protection allant jusqu'en 2037.

Le projet glucagon comprend notamment les demandes WO2017211917 et WO2017211917 déposées en 2017. Celles-ci ont générées des demandes de brevets dans les Etats/régions suivants, Australie, Brésil, Canada, Chine, Corée du Sud, Europe, Japon, Mexique, Nouvelle-Zélande, et Singapour. Sous réserve du paiement des annuités, lesdits brevets de cette famille conféreront une durée de protection allant jusqu'en 2037.

ADOCIA développe encore un projet portant sur une composition comprenant de l'amyline, un agoniste de l'amyline ou un agoniste du récepteur de l'amyline, en particulier le Pramlintide, formulé à pH physiologique. Ce projet comprend notamment la demande WO2018122278.

Enfin, le projet portant sur des combinaisons d'insulines prandiales avec des GLP-1 RA comprend la demande WO2019020820.

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

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

1.3.7 Légal

1.3.7.1 Contrats importants

- **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.

- **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 co-propriété 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 soit intégralement pris en charge par les sociétés, soit partagées entre la société partenaire et ADOCIA.

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.

1.3.7.2 Licences

▪ Licences concédées 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 signé un accord de licence global portant sur le développement d'une insuline ultra-rapide, à base d'insuline lispro (produit commercial d'Eli Lilly, Humalog®) avec la technologie BioChaperone® (« BioChaperone Lispro »).

L'objectif d'Adocia et de Eli Lilly étaient de développer 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 incluaient 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 était 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.

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 a repris sans frais la pleine propriété des droits qui avaient été licenciés (Cf communiqué de presse Adocia du 27 janvier 2017).

▪ Licences concédées par Adocia à Tonghua Dongbao Pharmaceuticals Co. Ltd

Le 26 avril 2018, Adocia et Tonghua Dongbao Pharmaceuticals Co. Ltd Pharmaceuticals ont annoncé un partenariat stratégique selon lequel Adocia a accordé les droits exclusifs de développement et de commercialisation à Tonghua Dongbao Pharmaceuticals Co. Ltd sur la combinaison à ratio fixe d'insuline glargine et d'insuline lispro, BioChaperone® Combo, et sur l'insuline ultra-rapide BioChaperone® Lispro en Chine et dans certains autres pays d'Asie et du Moyen Orient.

Aux termes des accords de licences conclus dans le cadre de ce partenariat, Tonghua Dongbao Pharmaceuticals Co. Ltd sera responsable des futurs développements, production et commercialisation de BioChaperone Combo et BioChaperone Lispro en Chine et dans certains autres pays. Adocia a reçu un paiement initial total de 50 millions de dollars, dont 40 millions de dollars pour BioChaperone Combo et 10 millions de dollars pour BioChaperone Lispro. De plus, Adocia est éligible à recevoir des paiements d'étape pouvant atteindre un montant maximum de 85 millions de dollars, dont 50 millions de dollars pour BioChaperone Combo et 35 millions de dollars pour BioChaperone Lispros. Enfin, Adocia est éligible à des royalties à deux chiffres sur les ventes de ces deux produits sur les territoires concernés. Tonghua Dongbao Pharmaceuticals Co. Ltd remboursera Adocia de certaines dépenses de recherche et développement pendant la durée du contrat.

Adocia conserve les droits de développer et de licencier ces programmes au niveau mondial dans tous les territoires non couverts par ces accords, notamment aux Etats-Unis, en Europe et au Japon. Adocia reste responsable du développement et de la fabrication des excipients pharmaceutiques BioChaperone®.

Tonghua Dongbao Pharmaceuticals Co. Ltd est une société basée en Chine avec plus de 2000 employés, principalement active dans la recherche et le développement, la production et la distribution de produits

pharmaceutiques. La Société commercialise des produits biologiques, des produits de médecine traditionnelle chinoise et des compléments alimentaires chimiques, appliqués au traitement du diabète et des maladies cardiovasculaires et cérébro-vasculaires, entre autres. Tonghua Dongbao Tonghua Dongbao Pharmaceuticals Co. Ltd commercialise 10 différents types de produits, avec 100 références pharmaceutiques en production. Les produits principaux du portefeuille de Tonghua Dongbao Pharmaceuticals Co. Ltd, au moment de la signature des accords avec Adocia, comprennent l'insuline recombinante humaine (API), l'insuline humaine recombinante injectable à action rapide (« regular ») Gansulin R, l'insuline humaine recombinante isophane protamine injectable Gansulin N, le prémix 30/70 injectable à base d'insuline humaine recombinante Gansulin 30R, le prémix 50/50 injectable à base d'insuline humaine recombinante Gansulin 50R, le prémix 40/60 injectable à base d'insuline humaine recombinante Gansulin 40R, les capsules Zhen Nao Ning et les comprimés Dongbao Gantai, entre autres. Tonghua Dongbao Tonghua Dongbao Pharmaceuticals Co. Ltd commercialise également des instruments médicaux. Tonghua Dongbao Pharmaceuticals Co. Ltd distribue ses produits sur le marché local et les marchés étrangers.

1.3.7.3 Litiges

▪ Arbitrages

En octobre 2017, Adocia a annoncé par communiqué de presse avoir entamé à l'encontre d'Eli Lilly & Company une procédure d'arbitrage en lien avec l'accord de recherche et licence signé en 2014. Cette procédure porte sur un montant d'environ 11 millions de dollars, et d'autres réparations spécifiques, relatifs aux changements apportés au plan de développement au cours de la collaboration. Le Tribunal arbitral a statué en faveur d'Adocia dans cette première phase en août 2018. Adocia a annoncé par communiqué de presse le même mois qu'elle soumettrait séparément des demandes de paiement d'intérêts et de remboursement de ses frais et honoraires engagés au titre de ce litige. En octobre 2018, le Tribunal arbitral a accordé à Adocia des intérêts sur la somme susmentionnée, courant depuis le 30 mars 2017.

En février 2018, Adocia a annoncé par communiqué de presse avoir déposé de nouvelles demandes d'arbitrage à l'encontre d'Eli Lilly & Company au titre de l'appropriation et de l'utilisation abusive par Lilly d'informations confidentielles et de découvertes appartenant à Adocia, ainsi qu'au titre de la violation par Lilly de plusieurs accords de collaboration et de confidentialité. Adocia réclame des dommages et intérêts d'un montant d'environ 1,3 milliard de dollars (avant prise en compte des intérêts pré- et post- jugement), ainsi que d'autres réparations spécifiques. Dans le cadre de cette deuxième phase de l'arbitrage, Lilly a déposé des contre-demandes à l'encontre d'Adocia pour un montant d'environ 188 millions de dollars, incluant les intérêts « pré-jugement ». Ces contre-demandes reposent sur l'allégation qu'Adocia aurait dissimulé les découvertes et informations confidentielles sur lesquelles portent ses demandes. Adocia a réfuté les contre-demandes de Lilly. Une audience a eu lieu en décembre 2018. Adocia s'attend à une décision au troisième trimestre 2019 sur cette deuxième phase de l'arbitrage ainsi que sur le remboursement des frais et honoraires engagés à ce titre.

▪ Action civile

Le 9 octobre 2018, Eli Lilly & Company a engagé une action civile contre Adocia auprès de la District Court of the Southern District of Indiana, aux Etats-Unis, en vue d'obtenir un jugement déclarant que « les désignations d'inventeurs qui apparaissent sur les brevets américains [de Lilly] Nos. 9,901,623 and 9,993,555 sont complètes et correctes, en conformité avec le droit des brevets des Etats-Unis d'Amérique. » Le brevet américain US 9,901,623 est intitulé "Compositions ultra-rapides d'insuline" et a été délivré le 27 février 2018. Le brevet américain US 9,993,555 est intitulé "Compositions ultra-rapides d'insuline" et a été délivré le 12 juin 2018. Lilly soutient dans sa plainte que la procédure a été engagée parce qu'Adocia a affirmé que les brevets de Lilly reflètent des contributions inventives d'Adocia. Le calendrier de cette procédure n'est pas connu à la date du présent document de référence (Cf communiqué de presse Adocia du 11 octobre 2018).

1.3.7.4 Contrats d'approvisionnement en insuline

Le 1^{er} juin 2018, Adocia et Tonghua Dongbao Pharmaceuticals Co. Ltd ont annoncé une extension de leur alliance stratégique (voir la section 1.3.7.2 « Licences concédées par Adocia à Tonghua Dongbao Co.Ltd » ci-dessus) en concluant avec cette dernière deux contrats d'approvisionnement en insuline aux termes desquels Tonghua Dongbao Pharmaceuticals Co. Ltd produira et fournira à Adocia les insulines lispro (API) et glargine (API) dans le monde entier, à l'exception de la Chine selon les spécifications d'Adocia et les standards de qualité convenus.

Leader local sur le marché chinois de l'insuline, Tonghua Dongbao Pharmaceuticals Co. Ltd dispose actuellement de capacités de production de plusieurs tonnes d'insulines par an, réparties sur plusieurs installations de production de pointe. Alors qu'elle commercialise déjà des produits à base d'insuline humaine en Chine et sur d'autres marchés, Tonghua Dongbao Pharmaceuticals Co. Ltd développe en parallèle plusieurs analogues d'insuline. Notamment, son insuline glargine est en cours d'approbation commerciale en Chine et son insuline lispro devrait prochainement entrer en essais de Phase 3 dans ce pays. L'insuline lispro de Tonghua Dongbao Pharmaceuticals Co. Ltd est produite dans la même usine que l'insuline humaine utilisées dans ses produits commerciaux ; cette usine a récemment passé avec succès un audit aux standards cGMP permettant l'entrée en Phase 3 en Europe de l'insuline humaine de Tonghua Dongbao Pharmaceuticals Co. Ltd.

1.3.7.5 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 :

- 130.000 euros pour l'année 2017 (32.500 euros par trimestre),
- 150.000 euros pour l'année 2018 (37.500 euros par trimestre),
- 200.000 euros pour l'année 2019, et
- 320.000 euros pour l'année 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 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, correspondant aux échéances des années 2017 et 2018 mentionnées ci-dessus. La Société a procédé aux remboursements prévus sur l'année 2017 et sur l'année 2018.

En cas de non-respect par la Société de ses obligations, OSEO serait en droit d'exiger le remboursement de l'avance accordée.

1.3.7.6 Contrat COFACE – Assurance prospection commerciale internationale en date du 1^{er} octobre 2012

Dans le cadre de sa prospection sur de nouveaux marchés (Inde et Chine), la Société a conclu, moyennant le versement d'une prime de 2% du budget annuel, un contrat d'assurance Prospection avec la COFACE en date du 26 octobre 2012.

Selon les termes du contrat, la Coface garantit le remboursement de 75% du montant des dépenses engagées sur une période de garantie fixée à 4 ans et courant du 1er octobre 2012 au 30 septembre 2016.

La Société s'est engagée à rembourser les sommes reçues de la Coface selon les conditions Générales fixées au contrat, et ce durant une période dite d'amortissement courant jusqu'au 30 septembre 2021 ; Les modalités de remboursement sont les suivantes :

- 14% du montant des facturations de prestations de service
- 30% des sommes obtenues au titre de la cession des droits de propriété intellectuelle

Les sommes versées au titre du remboursement s'imputeront en priorité et à due concurrence sur le montant de l'avance accordée pour la première période garantie, puis sur les périodes suivantes, étant précisé que ces remboursements :

- sont limités dans le temps (remboursement de l'avance sur une période se terminant le 30 septembre 2021),
- seront au maximum du montant en principal de l'avance globale perçue.

Au titre des dépenses engagées sur la première période assurée, soit du 1er octobre 2012 au 30 septembre 2013, la Société a reçu la somme de 91 milliers d'euros le 17 décembre 2013.

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 1er octobre 2013 au 1er octobre 2018.

Sur l'année 2018, et à la suite de la signature du partenariat avec la société chinoise Tonghua Dongbao Pharmaceuticals Co. Ltd, la Société a procédé au remboursement de la totalité de l'avance consentie soit 91 milliers d'euros, conformément aux termes du contrat.

1.4 Analyse et commentaires sur les activités de l'exercice

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 2017 et 2018 ainsi que les notes annexées aux comptes consolidés établis en normes IFRS présentes au chapitre 4.1 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 1.2 « Présentation Adocia et de ses activités ».

Les comptes consolidés retraités en normes IFRS sont présentés au paragraphe 4.1 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.

1.4.1 Principales activités de l'exercice

L'année 2018 a été marquée par la mise en place d'une alliance stratégique avec la société Tonghua Dongbao Pharmaceuticals Co. Ltd (« THDB »), leader chinois de la production et de la commercialisation d'insuline. En avril 2018, Adocia et THDB ont annoncé la mise en place de deux accords de licence pour les produits BioChaperone® Lispro et BioChaperone® Combo pour le marché chinois et d'autres marchés d'Asie et du Moyen-Orient. Selon les termes des accords de Licence, THDB est responsable des futurs développements, production et commercialisation de BioChaperone Combo et BioChaperone Lispro sur les territoires couverts. Adocia a reçu un paiement initial total de 50 millions de dollars et est éligible à recevoir des paiements d'étape pouvant atteindre un montant maximum de 85 millions de dollars ainsi que des redevances à deux chiffres sur les ventes de ces deux produits sur les territoires concernés. Depuis la signature, les deux sociétés ont activement travaillé au transfert de technologie pour permettre la fabrication des deux produits. THDB envisage d'initier une étude clinique de Phase 3 pour BioChaperone Lispro en 2019 et une première étude clinique sur BioChaperone Combo fin 2019.

En juin 2018, le partenariat avec THDB a été renforcé par deux contrats d'approvisionnement en insulines glargine et lispro. Selon les modalités de ces accords THDB produira et fournira à Adocia les insulines lispro (API) et glargine (API) dans le monde entier, à l'exception de la Chine. Ces accords permettent à Adocia de poursuivre le développement des projets BioChaperone Lispro et BioChaperone Combo et ouvrent de nouvelles opportunités de partenariats. Adocia prépare une étude dite « de bridging » afin de qualifier l'insuline lispro fabriquée par THDB comme source équivalente

à l'insuline lispro de Lilly. Cette étude devrait être la seule requise par les agences réglementaires pour permettre l'entrée en phase 3 de BioChaperone Lispro.

D'un point de vue clinique, Adocia a réalisé en 2018 la première étude chez l'homme de BioChaperone Pramlintide Insuline (BC Pram Ins). Cette étude chez les patients diabétiques de type 1, dont les résultats positifs ont été annoncés en septembre 2018, a permis de montrer une diminution de l'excursion glycémique de 97% dans les deux heures suivant un repas avec BC Pram Ins comparé à une insuline prandiale analogue, Humalog®. Le produit a été bien toléré. Adocia prévoit d'initier une deuxième étude, à administration répétée, au deuxième trimestre 2019.

Les développements menés à ce jour sur les différents produits du portefeuille ont mis en valeur des propriétés uniques de la technologie BioChaperone, qui permet notamment d'apporter des améliorations significatives d'agents thérapeutiques isolés et également de combiner plusieurs protéines thérapeutiques. Dans l'optique d'étendre l'application de cette technologie, Adocia a annoncé début 2018 que la technologie BioChaperone serait également déployée à une gamme sélectionnée de thérapies injectables dans plusieurs aires thérapeutiques. Les premiers programmes ajoutés au portefeuille comprennent une version prête à l'emploi du teduglutide pour le traitement du syndrome du grêle court et une combinaison à dose fixe de glucagon et d'exenatide pour le traitement de l'obésité, tous deux en phase préclinique.

Enfin, sur le plan juridique, en août 2018, le premier volet de la procédure d'arbitrage engagée par Adocia à l'encontre de Lilly s'est conclu en faveur d'Adocia. Le Tribunal Arbitral a condamné Lilly à verser le paiement d'étape contesté d'une valeur de 11,6 millions de dollars, ainsi que des intérêts.

La procédure d'arbitrage se poursuit concernant les autres demandes d'Adocia estimées à un montant réévalué de 1,3 milliard de dollars et les contre-demands de Lilly pour un montant de 188 millions de dollars. Une décision du Tribunal arbitral sur ces demandes est attendue au troisième trimestre 2019.

Enfin, en octobre 2018, Lilly a engagé une action civile auprès de la District Court of the Southern District of Indiana en vue d'obtenir un jugement déclaratoire relatif aux désignations d'inventeurs pour deux de ses brevets américains portant sur des formulations d'insuline ultra-rapide (brevets américains de Lilly Nos. 9,901,623 and 9,993,555 intitulés « Formulations ultra-rapides d'insuline »). Lilly précise dans sa plainte que la procédure a été engagée parce qu'Adocia a affirmé que les brevets de Lilly reflètent des contributions inventives d'Adocia. Adocia ne s'attend pas à ce que cette procédure soit résolue dans l'année fiscale en cours.

1.4.2 Présentation des comptes

1.4.2.1 Généralités

L'activité principale de la Société est la recherche et 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.

1.4.2.2 Principaux principes comptables

▪ Reconnaissance des revenus

Adocia génère des revenus d'accords de collaboration et de licence signés avec d'autres sociétés évoluant dans son secteur ainsi que du financement public de dépenses de recherche (subventions et crédit d'impôt recherche).

▪ Dépenses de recherche et développement

Les dépenses de recherche et développement sont comptabilisées en charges au compte de résultat dans l'exercice au cours duquel elles sont encourues. Les dépenses de développement ne sont capitalisées que lorsque les conditions requises par l'IAS 38 sont remplies. A la date du présent document de référence, ces conditions ne sont pas remplies, et par conséquent, la Société ne capitalise pas ses dépenses de développement.

1.4.3 Situation financière et affectation du résultat

1.4.3.1 Formation du résultat

Le tableau ci-dessous résume le compte de résultat de la Société aux normes IFRS pour l'exercice clos au 31 décembre 2018, avec un comparatif par rapport à l'exercice 2017.

En milliers d'euros	Exercice 2018 (12 mois)	Exercice 2017 (12 mois)
Chiffre d'affaires (a)	47 389	19 469
Contrat de recherche et de collaboration	0	650
Revenues des licences	47 389	18 819
Autres Revenus (b)	6 541	7 708
Crédit d'impôt recherche	6 368	7 535
Subventions, financements publics et autres	173	173
Produits opérationnels (a) + (b)	53 930	27 177
Dépenses de recherche et de développement	(25 760)	(27 074)
Frais généraux	(18 463)	(8 284)
Charges opérationnelles	(44 223)	(35 358)
RESULTAT OPERATIONNEL (PERTE)	9 707	(8 180)
RESULTAT FINANCIER NET	2 051	(335)
Charge d'impôt	(4 144)	(35)
RESULTAT NET (PERTE)	7 615	(8 550)
Résultat de base par action (€)	1,1	(1,2)
Résultat dilué par action (€)	1,0	(1,2)
RESULTAT NET PART DU GROUPE	7 615	(8 550)

■ Produits opérationnels

Les produits opérationnels de la Société proviennent des accords de collaboration et de licence ainsi que du financement public des dépenses de recherche. Ils s'élèvent à 53,9 millions d'euros en 2018 contre 27,2 millions d'euros en 2017, selon la répartition suivante :

En milliers d'euros	Exercice 2018 (12 mois)	Exercice 2017 (12 mois)
Chiffre d'affaires (a)	47 389	19 469
Contrat de recherche et de collaboration	0	650
Revenues des licences	47 389	18 819
Subvention, crédit d'impôt recherche et autres (b)	6 541	7 708
PRODUITS OPERATIONNELS (a) + (b)	53 930	27 177

Le chiffre d'affaires 2018 d'un montant de 47,4 millions d'euros provient à hauteur de 37,1 millions d'euros des accords de licences signés avec la société Tonghua Dongbao Pharmaceuticals Co. Ltd (THDB) en avril 2018. Le paiement initial (« *upfront payment* ») non remboursable de 50 millions de dollars prévu à la signature du contrat, soit 41,1 millions d'euros est reconnu partiellement en chiffre d'affaires (37,1 millions d'euros) sur l'année 2018. Il reflète les droits d'utilisation ainsi concédés à THDB pour le développement, la production et la commercialisation de BioChaperone® Lispro et BioChaperone® Combo en Chine et dans d'autres territoires d'Asie et du Moyen-Orient.

Le solde non amorti du paiement initial sera reconnu à l'avancement des prestations de services de recherche et développement fournies par Adocia dans le cadre du transfert et du développement des produits.

A fin décembre 2018, les revenus de licences incluent également un montant de 11,6 millions de dollars (10,3 millions d'euros) au titre d'un paiement d'étape contractuel contesté par Lilly et pour lequel Adocia a obtenu un jugement favorable en août 2018. Le paiement est attendu au cours de 2019.

L'an dernier, le chiffre d'affaires de l'année 2018 avait été impacté par la fin de la collaboration avec Eli Lilly qui avait conduit à la reconnaissance en revenus du solde non encore amorti du paiement initial de 50 millions de dollars reçu en 2014 (élément non cash, le paiement ayant été reçu à la signature en décembre 2014).

Les autres produits opérationnels sont constitués essentiellement du Crédit d'Impôt Recherche qui s'élève à 6,4 millions d'euros au 31 décembre 2018 comparé à 7,5 millions d'euros au 31 décembre 2017. Cette diminution de 1,1 million d'euros est en ligne avec le montant moindre des dépenses de recherche et développement enregistrées cette année.

1

▪ Charges opérationnelles

Le tableau ci-dessous représente les charges opérationnelles par fonction pour les exercices clos au 31 décembre 2017 et 2018 :

<i>En milliers d'euros</i>	Exercice 2018 (12 mois)	Exercice 2017 (12 mois)
Dépenses de recherche et de développement	(25 760)	(27 074)
Frais généraux	(18 463)	(8 284)
CHARGES OPERATIONNELLES	(44 223)	(35 358)

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 essais cliniques), les coûts de propriété intellectuelle, les achats de matériels (réactifs et autres consommables), de produits pharmaceutiques et autres matières premières. Elles s'élèvent à 25,8 millions d'euros en 2018 contre 27,1 millions d'euros en 2017.

Les activités conduites au cours de l'exercice 2018 ont principalement porté sur la préparation des études cliniques et le support au partenaire chinois de la Société pour le développement des deux produits licenciés en avril 2018. Au cours de l'exercice 2017, les dépenses de recherche et développement, et plus particulièrement le poste dépenses cliniques, avaient été impactés par les coûts des trois études cliniques.

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 incluent également les honoraires et dépenses relatives aux procédures d'arbitrages lancées à l'encontre de Lilly.

Ces frais généraux se sont élevés à 18,5 millions d'euros en 2018 contre 8,3 millions d'euros en 2017. Cette hausse de 10,2 millions d'euros s'explique principalement à hauteur de 8,3 millions d'euros, par les dépenses liées aux procédures litiges en-cours, et, à hauteur de 1,5 millions d'euros par l'augmentation des dépenses de personnel, notamment suite au versement de primes de performance aux salariés, suite à la signature du partenariat avec la société chinoise Tonghua Dongbao Pharmaceuticals Co. Ltd. Pour rappel, en 2017, les salaires et les primes avaient été gelés suite à la perte du contrat avec Eli Lilly.

Les dépenses de recherche et de développement, retraitées des coûts liés aux procédures d'arbitrage lancées à l'encontre de Lilly représentent, en 2018, 76,4% des charges opérationnelles contre 81% en 2017.

Le tableau ci-dessous analyse les charges opérationnelles par nature de dépenses, pour les exercices clos aux 31 décembre 2017 et 2018 :

En milliers d'euros	Exercice 2018 (12 mois)	Exercice 2017 (12 mois)
Achats consommés	(2 188)	(1 740)
Charges de personnel	(13 327)	(10 843)
Paievements en actions	(1 574)	(2 525)
Charges externes	(25 537)	(19 019)
Impôts et taxes	(553)	(217)
Dotations aux amortissements et provisions	(1 044)	(1 013)
CHARGES OPERATIONNELLES	(44 223)	(35 358)

Les achats consommés de matières, produits et fournitures ont augmenté entre 2017 et 2018 pour atteindre 2,2 millions d'euros. Cette hausse de 0,5 million d'euros s'explique essentiellement par la hausse des achats de matières premières nécessaires à la fabrication des lots cliniques.

Les charges de personnel se sont élevées à 13,3 millions d'euros en 2018 contre 10,8 millions d'euros en 2017. Compte tenu des embauches réalisées au cours de l'exercice 2018, les effectifs moyens sont passés 126,1 ETP en 2017 à 129,4 Equivalents Temps Plein (ETP) en 2018, soit une augmentation de près de 3%. La hausse de 2,5 millions d'euros des charges de personnel s'explique principalement par le versement de primes de performance aux salariés, suite à la signature du partenariat avec Tonghua Dongbao Pharmaceuticals Co. Ltd.

Le poste paiements en action de 1,6 millions en 2018 intègre principalement l'impact des plans mis en place les années précédentes. La diminution de 0,9 million d'euros de ce poste s'explique par l'arrivée à échéance de plusieurs plans de paiements en action en 2018. En application des normes IFRS 2, ces charges correspondent à la juste valeur de capitaux attribués aux dirigeants et aux salariés. Ces éléments sont sans impact sur les comptes sociaux ni sur la trésorerie de la Société.

Les charges externes comprennent principalement les coûts des études précliniques, des essais cliniques, les dépenses de sous-traitance, les coûts de propriété intellectuelle, les honoraires et les frais généraux. Ces dépenses s'élèvent à 25,5 millions d'euros pour l'année 2018 et ont augmenté de 6,5 millions d'euros par rapport à 2017. Ceci s'explique essentiellement par l'intensification des honoraires d'avocats engagés dans les procédures à l'encontre d'Eli Lilly. Les charges externes retraitées de ces honoraires s'élèvent ainsi à 15 millions d'euros en 2018, contre 16,8 millions en 2017.

Les impôts et taxes s'établissent à 0,6 million d'euros sur l'exercice 2018 contre 0,2 millions en 2017.

Les dotations aux amortissements sont restées stables entre les deux exercices 2017 et 2018 et s'élèvent à plus de 1 million d'euros.

▪ Résultat financier net

Le résultat financier net est bénéficiaire de 2 millions d'euros en 2018, comparé à une perte de 0,3 million d'euros l'an dernier. Ceci s'explique par la comptabilisation des intérêts courus d'un montant de 1,6 million d'euros, calculés sur le paiement d'étape contractuel d'un montant de 11,6 millions de dollars pour lequel l'encaissement est prévu en 2019, à l'issue de la deuxième phase de la procédure d'arbitrage à l'encontre d'Eli Lilly.

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

▪ Impôts sur les Sociétés

Le montant de l'impôt 2018 figurant au compte de résultat consolidé pour un montant de 4,1 millions d'euros correspond principalement à l'impôt sur les sociétés calculé sur le bénéfice fiscal soumis à un taux d'imposition réduit de 15%. Cet impôt sera payé intégralement par l'imputation d'un crédit d'impôt relatif à la retenue à la source appliquée en Chine lors du paiement initial de Tonghua Dongbao Pharmaceuticals Co. Ltd.

Le montant des déficits fiscaux reportables, après imputation du déficit fiscal soumis au taux d'imposition standard relatif à l'exercice 2018, s'élève à 115,5 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.

▪ Résultat net

Le bénéfice net de l'année 2018 s'élève à 7,6 millions d'euros, comparé à une perte nette de 8,6 millions d'euros en 2017. Le résultat net par action s'établit ainsi à 1,10 euro, comparé à une perte nette de 1,25 euros par action en 2017.

1.4.3.2 Analyse du bilan

▪ Actif non courant

Les actifs non courants sont restés stables à 9,1 millions d'euros entre 2017 et 2018. Les investissements de l'exercice 2018, d'un montant de 0,8 million d'euros ont essentiellement porté sur les travaux de rénovation, en cours au 31 décembre 2018, de deux plateaux de 450 m² destinés principalement aux activités du département Analyse (pour 0,4 million d'euros) ainsi que l'achat de matériel scientifique et informatique (pour 0,3 million d'euros). Ces investissements, cumulés à l'augmentation de la valorisation du contrat de liquidité dans les immobilisations financières pour 0,25 million d'euros, sont compensés par les amortissements de l'année qui s'élèvent à 1 million d'euros.

▪ Actifs courants

Les actifs courants s'élèvent à 61 millions d'euros au 31 décembre 2018 comparé à 44,7 millions d'euros au 31 décembre 2017. Ils sont composés des éléments suivants :

- Le poste « Trésorerie et équivalents de trésorerie » est passé de 34,8 millions d'euros au 31 décembre 2017 à 39,8 millions d'euros au 31 décembre 2018. L'amélioration du poste de 5 millions d'euros sur l'exercice reflète l'encaissement du paiement initial de Tonghua Dongbao Pharmaceuticals Co. Ltd pour 37,2 millions d'euros (45 millions de dollars), nets de retenue à la source en Chine, ainsi qu'un niveau de dépenses similaire à celui de l'an dernier, après retraitement des dépenses liées aux procédures juridiques menées à l'encontre d'Eli Lilly.
- Le poste « autres actifs courants » s'élevait au 31 décembre 2017 à 9,8 millions d'euros et était constitué notamment de la créance liée au crédit d'impôt recherche (CIR), à hauteur de 7,5 millions d'euros. Au 31 décembre 2018, ce poste s'élève à 21 millions d'euros. La hausse de 11,2 millions d'euros s'explique essentiellement par l'issue favorable du premier volet de la procédure d'arbitrage engagée par Adocia à l'encontre d'Eli Lilly. Le Tribunal arbitral a ainsi condamné Lilly à verser le paiement d'étape contesté d'une valeur de 11,6 millions de dollars, soit 10,3 millions d'euros, ainsi que des intérêts (lesquels s'élèvent à 1,6 million d'euros au 31 décembre 2018). Le règlement de cette créance totale de 11,9 millions d'euros à fin décembre 2018 devrait intervenir en 2019, après la conclusion du deuxième volet de l'arbitrage. Le CIR s'élève par ailleurs à 6,4 millions d'euros à fin 2018.

▪ Passifs courants et non courants

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 7,5 millions d'euros comparé à 4,9 millions d'euros fin décembre 2017, ce qui reflète l'activité soutenue en fin d'année 2018 et les honoraires engagés dans le cadre des procédures à l'encontre d'Eli Lilly.
- Le poste « dettes financières » d'un montant total de 7,1 millions d'euros à fin décembre 2018 en diminution de 0,5 million d'euros par rapport à l'an dernier. Cette baisse provient essentiellement des remboursements des emprunts contractés pour financer l'achat du bâtiment. La partie court terme, présentée en « dettes financières courant » s'élève à 2,2 millions d'euros au 31 décembre 2018 comparé à 1,8 millions d'euros pour l'exercice précédent.
- Les « provisions à long terme » regroupent principalement les provisions pour indemnités de départ à la retraite qui s'élèvent à 2,8 millions d'euros pour l'exercice 2018 contre 2,2 millions d'euros pour l'exercice 2017.
- Le poste « autres passifs » intègre principalement, à fin 2018, les dettes fiscales et sociales qui s'élèvent à 2,7 millions d'euros, en hausse de 0,6 million d'euros par rapport à l'an dernier en raison de l'augmentation des provisions pour congés payés et pour la cotisation sur la valeur ajoutée des entreprises (CVAE). En 2018, les autres passifs intègrent également 4 millions d'euros de produits constatés d'avance liés aux contrats signés avec Tonghua Dongbao Pharmaceuticals Co. Ltd en avril 2018.

1.4.4 Trésorerie, financement et capitaux

Les lecteurs sont invités à consulter les notes 9 et 10 des annexes aux comptes consolidés établis en normes IFRS pour les exercices clos les 31 décembre 2017 et 2018 présentes au paragraphe 4.1.6 ainsi que le chapitre 5 du présent document de référence.

1.4.4.1 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 4,1 millions d'euros. Au 31 décembre 2018, le montant restant dû au titre de ces avances est de 0,5 million d'euros. Le détail de chacune des avances remboursables reçues et les modalités de remboursement figurent au chapitre 1.3.7 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 au titre de ces contrats de crédit-bail sont de 0,4 million d'euros au 31 décembre 2018.

En 2016, la Société a contracté un emprunt pour financer l'acquisition du bâtiment dans lequel elle est installée depuis sa création ainsi que des parkings attenants. A fin 2018, le capital restant dû s'élève à 4,9 millions d'euros.

Enfin, en 2017, la Société a financé une partie des frais juridiques engagés dans le cadre des arbitrages lancés à l'encontre d'Eli Lilly. Ce financement, obtenu auprès de deux banques prend la forme de deux lignes de trésorerie d'un montant maximal de 1,5 million de dollars chacune. Au 31 décembre 2018, une des deux lignes de trésorerie a été renouvelée et les dettes financières d'Adocia sont impactées à hauteur de 1,3 million d'euros (1,5 million de dollars).

Fin décembre 2018, la dette financière s'élève à 7,1 millions d'euros, avec une partie à moins d'un an de 2,2 millions d'euros.

1.4.4.2 Flux de trésorerie

<i>En milliers d'euros, comptes consolidés, normes IAS/IFRS</i>	Exercice 2018 (12 mois)	Exercice 2017 (12 mois)
Flux net de trésorerie généré par l'activité	6 313	(22 227)
Flux net de trésorerie lié aux opérations d'investissement	(1 034)	(1 685)
Flux net de trésorerie lié aux opérations de financement	(216)	653
Variation de la trésorerie nette	5 063	(23 259)
Trésorerie et équivalents à l'ouverture	34 778	58 037
Trésorerie et équivalents à la clôture	39 841	34 778

▪ Flux net de trésorerie générés par l'activité

Pour l'exercice 2018, l'encaissement net de trésorerie lié aux opérations s'élève à 6,3 millions d'euros comparé à un décaissement net de 22,2 millions d'euros au cours de l'exercice précédent.

Le flux net de trésorerie intègre l'encaissement du paiement initial de Tonghua Dongbao Pharmaceuticals Co. Ltd à hauteur de 37,2 millions d'euros (45 millions de dollars), nets de retenue à la source en Chine.

▪ Flux net de trésorerie liés aux activités d'investissement

La consommation de trésorerie liée aux opérations d'investissement s'élève à 1 million d'euros, comparé à 1,7 million d'euros l'an dernier.

En 2018, la Société a acquis du matériel et réalisé des aménagements pour un montant de 0,8 million d'euros. Elle a également procédé à une augmentation de 0,25 million d'euros des moyens mis à disposition dans le cadre du contrat de liquidité confié à Kepler Cheuvreux.

▪ Flux net de trésorerie liés aux opérations de financement

En 2018, le flux net de trésorerie liée aux opérations de financement résulte principalement du remboursement des deux lignes de trésorerie contractées en 2017 et destinées à financer une partie des frais juridiques engagés pour les demandes d'arbitrages lancées à l'encontre d'Eli Lilly, ainsi que du renouvellement, en décembre 2018, d'une de ses deux lignes de trésorerie. En parallèle, la Société a continué de rembourser ses emprunts immobiliers ainsi que ses avances conditionnées, selon les échéanciers prévus.

1.4.4.3 Sources de financement nécessaires à l'avenir

Avec près de 40 millions d'euros en trésorerie et équivalents de trésorerie au 31 décembre 2018, la Société estime avoir les ressources nécessaires au financement de ses dépenses opérationnelles pendant, au moins, les 12 prochains mois à partir de la date du présent document de référence.

En intégrant les dettes financières, la trésorerie nette à fin 2018 se situe à 32,7 millions d'euros. Ce niveau de trésorerie permet à la Société de financer son programme clinique à venir (voir le paragraphe 1.3.2 du présent document de référence) et le développement de ses nouveaux programmes.

La Société considère 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 2019 à 2,2 millions d'euros et qu'il n'y a pas de remboursements prévus dans le cadre de l'avance Bpifrance (se référer à la note 10 en annexe aux comptes consolidés établis selon les normes IFRS de la Société figurant chapitre 4.1 du présent document de référence).

1.4.5 Evolution prévisible, perspectives d'avenir et événements significatifs postérieurs à la clôture de l'exercice

1.4.5.1 Information sur les tendances

Se référer au paragraphe 1.3 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 tailles de marché attendues.

1.4.5.2 Prévisions ou estimations du bénéfice

La Société n'entend pas faire de prévisions ou d'estimations de bénéfices.

1.4.5.3 Changement significatif de la situation financière ou commerciale

Néant.

1.5 Facteurs de risques

Les investisseurs sont invités à prendre en considération l'ensemble des informations figurant dans le présent document de référence, y compris les facteurs de risques décrits dans le présent chapitre avant de décider d'acquérir ou de souscrire des actions de la Société.

La Société a procédé à une revue des risques qui pourraient avoir un effet défavorable significatif sur la Société, son activité, sa situation financière, ses résultats, ses perspectives ou sur sa capacité à réaliser ses objectifs et considère qu'il n'y a pas d'autres risques significatifs hormis ceux présentés.

L'attention des investisseurs est toutefois attirée sur le fait que d'autres risques, inconnus ou dont la réalisation n'est pas considérée, à la date 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.

Dans chaque section ci-dessous, les facteurs de risques sont présentés par ordre d'importance décroissante, selon l'appréciation de la Société à la date du présent document de référence. La survenance de faits nouveaux, soit internes à la Société, soit externes, est susceptible de modifier cet ordre d'importance dans le futur

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

1.5.1.1 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.

1.5.1.2 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.

1

1.5.1.3 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, au vu des résultats cliniques obtenus, 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 au titre de l'exercice 2018 de l'accord de licence et de collaboration conclu avec la société chinoise Tonghua Dongbao Pharmaceuticals Co. Ltd. A la suite de la signature en avril 2018 de deux contrats portant sur le développement d'une formulation ultra rapide d'insuline baptisée BioChaperone Lispro et d'une formulation d'insuline lente et d'une insuline rapide baptisée BioChapreon Combo, Adocia a perçu un montant initial total de 50 millions de dollars. Selon les termes de cet accord, elle était susceptible de recevoir (i) des versements ultérieurs pouvant totaliser jusqu'à 85 millions de dollars (si le produit passait avec succès certaines phases cliniques et réglementaires majeures) et (ii) des redevances sur les ventes. (pour plus d'information sur ce partenariat, voir la section 1.3.7.2 « Licences concédées par Adocia à Tonghua Dongbao Co.Ltd » ci-avant).

La Société ne peut garantir qu'une collaboration avec un partenaire permettra d'atteindre les étapes cliniques et réglementaires déterminant le versement des revenus escomptés. Ainsi, lorsque la société Eli Lilly a décidé de mettre fin au contrat en janvier 2017, la Société a été confronté à une situation difficile l'obligeant à revoir son plan de développement. 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.

1.5.2 Risques liés à l'activité de la Société

1.5.2.1 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 3, 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 vu 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.

1

1.5.2.2 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.

1.5.2.3 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.

1.5.2.4 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.

1.5.3 Risques liés à l'organisation de la Société

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

Le succès de la Société dépend largement de l'implication et de l'expertise de ses dirigeants et de son personnel scientifique qualifié, 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 1.5.7 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.

1.5.3.2 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.

1.5.3.3 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 Combo et 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.

1.5.3.4 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.

1.5.4 Risques réglementaires et juridiques

1.5.4.1 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.

1

1.5.4.2 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'ANSM*, 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.

1.5.4.3 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 desdites contestations, pourrait réduire leur portée, aboutir à leur invalidité ou permettre leur contournement par des concurrents. En conséquence, les droits de la Société sur ses brevets, ses demandes de brevets, ses marques et ses demandes de marques pourraient ne pas conférer la protection attendue contre la concurrence.

De plus, la Société peut aussi acquérir des licences, comme cela a été le cas pour la technologie Driveln® 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.

1.5.4.4 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.

Ainsi, la Société est actuellement engagée dans une procédure juridique à l'encontre de son ancien partenaire, la société Eli Lilly afin de défendre ses droits suite à l'appropriation et de l'utilisation abusive par Lilly d'informations confidentielles et de découvertes appartenant à Adocia, ainsi qu'au titre de la violation par Lilly de plusieurs accords de collaboration et de confidentialité.

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.

1.5.4.5 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.

1.5.4.6 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 1.5.7 du présent document de référence « 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.

1

1.5.4.7 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.

1.5.4.8 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.

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

Les activités de recherche et de développement 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.

1

1.5.5 Risques financiers

1.5.5.1 Historique des pertes opérationnelles – Risques liés aux pertes prévisionnelles

Depuis sa création en 2005, la Société a enregistré chaque année des pertes opérationnelles. Au 31 décembre 2018, ses pertes nettes cumulées présentées en normes IFRS (report à nouveau inclus) s'élevaient à 41,3 millions d'euros.

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, en France, l'imputation des déficits reportables est plafonnée à 1 million d'euros, majoré de 50 % de la fraction des bénéfices excédant ce plafond. Le solde non utilisé du déficit reste reportable sur les exercices suivants, et est imputable dans les mêmes conditions sans limitation dans le temps. Il ne peut être exclu que les évolutions fiscales à venir en matière de fiscalité des sociétés viennent remettre en cause, pour tout ou partie, l'imputation de ces déficits antérieurs sur les bénéfices futurs ou à la limiter dans le temps.

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.

1.5.5.2 Ressources incertaines en capitaux et financements complémentaires incertains

La Société continuera dans le futur d'avoir des besoins de financement importants pour le développement de ses technologies 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.

1.5.5.3 Risque de dilution

Dans le cadre de sa politique de motivation de ses dirigeants, administrateurs et employés, la Société a, depuis sa création, émis ou attribué des 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 2018 est de 7,3 % 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.

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

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 2018 et depuis sa création en 2005, la Société a bénéficié des aides suivantes :

<i>En milliers d'euros</i>	Montant accordé et encaissé	Montant remboursé	Montant accordé en subvention
Avances remboursables OSEO	3 470	1 900	1 050
Subvention OSEO FEDER	605		605
Avances remboursables COFACE	91	91	
Total Aides	4 166	1 991	1 655

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.

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

Pour financer ses activités, la Société a également opté pour le Crédit d'Impôt Recherche (« CIR »), qui consiste pour l'Etat 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 2018, la Société a reçu la somme de 7,6 millions d'euros en remboursement du CIR déclaré au titre de dépenses générées sur l'année 2017.

Au titre de l'année 2018, la Société a comptabilisé un montant de CIR de 6,5 millions d'euros qui apparaît dans ses créances et pour lequel elle va demander le remboursement en 2019.

Concernant 2018 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.

1.5.6 Risques de marché

1.5.6.1 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 près de 35 millions d'euros au 31 décembre 2017 et à près de 40 millions d'euros au 31 décembre 2018.

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 ses dettes financières et emprunts d'un montant total de 7,1 millions d'euros au 31 décembre 2018, la trésorerie nette à cette même période se situe à 32,7 millions d'euros. Ce niveau de trésorerie permet à la Société de financer son programme clinique à venir (voir le paragraphe 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 qu'il n'y a pas de remboursements prévus au titre de l'année 2019 (se référer à la note 10 en annexe aux comptes consolidés établis selon les normes IFRS de la Société figurant chapitre 4.1 du présent document de référence).

La société accompagne le développement des projets licenciés à Tonghua Dongbao et poursuit ses activités de recherche et développement en focalisant néanmoins ses dépenses sur les projets et les activités prioritaires. L'encaissement des dommages accordés dans le cadre du premier volet de la procédure d'arbitrage lancée contre Lilly (montant de 11,6 millions de dollars plus intérêts) est attendu en 2019, après la conclusion du deuxième volet de l'arbitrage. Dans l'attente de cet encaissement, la possibilité d'anticiper l'encaissement du crédit d'impôt recherche permet à la Société de financer le plan opérationnel défini et ainsi de respecter ses engagements financiers au moins sur les 12 prochains mois. L'hypothèse de la continuité d'exploitation a ainsi été retenue.

1.5.6.2 Risque de change

Le risque de change est le risque que la juste valeur ou les flux de trésorerie futurs d'un instrument financier fluctuent 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 Tonghua Dongbao Pharmaceuticals Co. Ltd en avril 2018, la majeure partie des revenus de la Société, tout comme le versement initial perçu par la Société au titre de ce partenariat, ont été libellés en Dollars US. La Société est par conséquent exposée au risque de fluctuation du taux de change entre l'Euro et le Dollar US.

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.

1.5.6.3 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 35 millions d'euros au 31 décembre 2017 et à près de 40 millions d'euros au 31 décembre 2018. 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.

1.5.6.4 Risques sur actions

Néant.

1.5.6.5 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 2017, l'action de la Société se négociait à un cours de 14,35 euros contre 16,54 euros au 31 décembre 2018. Le volume moyen d'opérations quotidiennes qui était de 36 265 actions négociées par jour en 2017 s'est élevée à 19 615 actions négociées par jour en 2018. La part du flottant est restée stable sur l'année 2018 pour s'établir à près de 60% fin décembre 2018.

Au 9 avril 2019, le cours de l'action s'établissait à 14,14 euros avec un volume moyen de titres échangés depuis le début de l'année de 13 329 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'actionnariat de la Société ;
- l'annonce de la signature de nouveaux partenariats ou la fin d'un partenariat existant ;

1.5.7 Assurance et couverture de risque

La Société a mis en place une politique de couverture de ses principaux risques, chaque fois que cela est possible, avec des montants de garanties qu'elle estime compatibles avec ses impératifs de consommation de trésorerie.

Le montant des dépenses au titre de l'ensemble des polices d'assurances susvisées est resté stable au cours des exercices clos les 31 décembre 2017 et 2018.

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.
- Police d'assurance « Responsabilité Civile Entreprise » qui couvre les risques liés à l'exploitation tous dommages confondus y compris corporels.
- 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.

Pour l'ensemble des polices, la Société et l'assureur déterminent ensemble les plafonds de couverture à un niveau qui leur paraît en adéquation avec les spécificités de la Société et conforme aux pratiques des sociétés actives dans des domaines comparables.

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.

1.5.8 Faits exceptionnels et litiges

À l'exception de ce qui suit, la Société n'a été impliquée, au cours de la période de 12 mois précédant la date 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 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.

Il est précisé qu'en octobre 2017, Adocia a annoncé par communiqué de presse avoir entamé à l'encontre d'Eli Lilly & Co une procédure d'arbitrage en lien avec l'accord de recherche et licence signé en 2014 et résilié en janvier 2017 à l'initiative d'Eli Lilly & Company. En août 2018, le premier volet de la procédure d'arbitrage engagée par Adocia à l'encontre d'Eli Lilly s'est conclu en faveur d'Adocia. Le Tribunal a condamné Lilly à verser le paiement d'étape contesté d'une valeur de 11,6 millions de dollars, ainsi que des intérêts.

La procédure d'arbitrage se poursuit, en particulier concernant les autres demandes d'Adocia, déposées en février 2018, estimées à un montant réévalué de 1,3 milliard de dollars et les contre-demands de Lilly pour un montant de 188 millions de dollars. Une décision du Tribunal arbitral sur ces demandes est attendue au troisième trimestre 2019.

Enfin, en octobre 2018, Lilly a engagé une action civile auprès de la District Court of the Southern District of Indiana en vue d'obtenir un jugement déclaratoire relatif aux désignations d'inventeurs pour deux de ses brevets américains portant sur des formulations d'insuline ultra-rapide (brevets américains de Lilly Nos. 9,901,623 and 9,993,555). Lilly précise dans sa plainte que la procédure a été engagée parce qu'Adocia a affirmé que les brevets de Lilly reflètent des contributions inventives d'Adocia. Adocia ne s'attend pas à ce que cette procédure soit résolue dans l'année fiscale en cours.

A black and white photograph of a young man with dark, curly hair, shown in profile from the chest up. He is laughing heartily, with his eyes closed and his mouth wide open, showing his teeth. The lighting is dramatic, with strong highlights on his face and teeth, and deep shadows on his hair and the background. The overall mood is one of pure joy and happiness.

2 INFORMATION EN MATIÈRE SOCIALE, ENVIRONNEMENTALE ET SOCIÉTALE



Chapitre 2

2	INFORMATION EN MATIERE SOCIALE, ENVIRONNEMENTALE ET SOCIETALE	82
2.1	Note méthodologique	82
2.1.1	Définition des indicateurs sociaux	82
2.1.2	Définition des indicateurs de sécurité	82
2.2	Informations sociales	83
2.2.1	Politique de rémunération au sein du groupe	83
2.2.2	Emploi	83
2.2.3	Effectif	84
2.2.4	Mouvements du personnel au cours de l'année 2018	84
2.2.5	Organisation du travail	85
2.2.6	Relations sociales	85
2.2.7	Santé et sécurité	86
2.2.8	Formation	86
2.2.9	Egalité de traitement	87
2.3	Informations environnementales	88
2.3.1	Politique générale en matière environnementale requises par l'article R225-105-1 du code de commerce	88
2.3.2	Pollution et gestion des déchets	88
2.3.3	Utilisation durable des ressources	89
2.4	Informations sociétales : informations relatives aux engagements sociétaux en faveur du développement durable	90
2.4.1	Impact territorial, économique et social de l'activité	90
2.4.2	Relations avec ses actionnaires et ses investisseurs	91
2.4.3	Sous-traitants et fournisseurs	91
2.4.4	Loyauté des pratiques	92
2.4.5	Enjeux de santé publique	92
2.4.6	Actions engagées en faveur des droits de l'homme	92

2 INFORMATION EN MATIERE SOCIALE, ENVIRONNEMENTALE ET SOCIETALE

2.1 Note méthodologique

Le contenu du rapport est élaboré sur la base d'indicateurs sélectionnés de façon à rendre compte des principaux impacts économiques, sociaux et environnementaux des activités de la Société.

Les indicateurs sociaux, environnementaux et sécurité collectés, calculés et consolidés sont susceptibles d'avoir certaines limites inhérentes aux modalités pratiques de collecte et de consolidation de ces informations.

Les données présentées couvrent l'ensemble des activités de la Société et l'ensemble des salariés du groupe, sauf exception dûment mentionnée.

2

2.1.1 Définition des indicateurs sociaux

Effectif : Nombre de salariés inscrits au registre du personnel au 31 décembre de l'année N en contrat à durée indéterminée et à durée déterminée (y compris les contrats d'alternance). Les fins de contrats au 31 décembre ne sont pas prises en compte dans l'effectif. Le calcul ne tient pas compte d'une proratisation au temps partiel.

Embauches : Nombre de salariés recrutés en CDI et en CDD entre le 1er janvier de l'année N et le 31 décembre de l'année N. Le calcul ne tient pas compte d'une proratisation au temps partiel. Les passages CDD-CDI ne sont pas comptabilisés comme des embauches. Le passage d'un contrat d'alternance en CDD ou CDI est comptabilisé comme une embauche.

Départs : Nombre de salariés ayant quitté l'entreprise entre le 1er janvier de l'année N et le 31 décembre de l'année N. Le calcul ne tient pas compte d'une proratisation au temps partiel.

Taux d'absentéisme : Correspond au ratio du nombre de jours d'absence pour cause de maladie, enfant malade et accident du travail rapporté au nombre de jours travaillés théoriques. Il ne concerne que le périmètre France.

Nombre d'heures travaillées : Cet indicateur recouvre uniquement les activités de la Société situées en France entre le 1er janvier et le 31 décembre de l'année N. Il correspond au nombre d'heures de travail effectif. Les stagiaires sont exclus du calcul.

2.1.2 Définition des indicateurs de sécurité

Ces indicateurs recouvrent uniquement les activités du Groupe situées en France.

Taux de fréquence (TF) : correspond au (nombre d'accidents de travail et d'accidents de trajet avec arrêt de travail / heures travaillées) X 1 000 000

Taux de gravité (TG) = correspond au (nombre de journées perdues par incapacité temporaire consécutif à un accident de travail et accident de trajet / heures travaillées) x 1 000

2.2 Informations sociales

2.2.1 Politique de rémunération au sein du groupe

2.2.1.1 Rémunération

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 9,3 millions d'euros (normes françaises) pour 2018 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 2% à 4% (hors mandataires sociaux) et se sont accompagnées de primes liées aux performances collectives et individuelles. Néanmoins, dans un contexte économique plus difficile, la Société se laisse la possibilité de réviser sa politique de rémunération afin de s'adapter aux contraintes et aux enjeux économiques et financiers.

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.

Adocia a complété sa politique de rémunération en mettant en place depuis 2008 des plans d'attribution d'actions gratuites et de BSPCE (Bons de souscription de Parts de Créateur d'Entreprise). Initialement destinée aux managers clés de la Société (directeurs et chefs de service) puis aux chefs de projets, cette politique a été étendue en 2015 aux techniciens et aux cadres reconnus comme expert ou sénior.

2.2.1.2 Participation des salariés dans le capital de la Société

A la connaissance de la Société, au 31 décembre 2018, les salariés de la Société (incluant Olivier Soula et Rémi Soula) détiennent 716 335 actions, soit 10 % du capital et 14,2% des droits de vote de la Société, étant précisé que la proportion du capital que représentent les actions détenues par les salariés de la Société, y compris les dirigeants sociaux, faisant l'objet d'une gestion collective (PEE ou FPCE), calculée conformément aux dispositions de l'article L. 225-102 du Code de commerce, était nulle et que les actions détenues directement par les salariés ou les dirigeants sociaux, à l'issue d'une attribution gratuite en application de l'article L. 225-197 du code de commerce représentaient 1,5% du capital social.

2.2.1.3 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. Au 31 décembre 2018, compte tenu du résultat fiscal déficitaire sur l'exercice 2018, 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.
- 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.

La Société n'a pas signé à ce jour d'accord d'intéressement.

2.2.2 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.

2.2.3 Effectif

A fin décembre 2018, la Société compte 132 salariés (à temps plein et à temps partiel) dont 130 personnes travaillant en France dans la Société mère et 2 travaillant aux Etats-Unis dans la filiale Adocia Inc. Au 31 décembre 2018, la répartition des effectifs par catégories sociales professionnelles et par sexe s'établit comme suit :

<i>Effectif total et répartition des salariés par CSP et par sexe</i>	31/12/2018	31/12/2017
Cadres	74	70
dont CDI	72	68
Non Cadres	58	59
dont CDI	46	46
Effectif (en nombre de collaborateurs)	132	129
Répartition du personnel par sexe H/F (en %)	52/48	50/50
Hommes (nombre)	69	65
Femmes (nombre)	63	64

La Société emploie, à fin décembre 2018, 52 chercheurs titulaires d'un doctorat en science, médecine ou pharmacie, soit plus d'un tiers du personnel total.

Au 31 décembre 2018, près 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 2018, l'âge moyen du personnel est de 36 ans et la répartition de l'effectif par tranche d'âge s'établit comme suit :

<i>Pyramide des âges 2018</i>	Hommes	Femmes	Total	Pourcentage
Moins de 25 ans	7	7	14	11%
de 25 à 34 ans	22	27	49	38%
de 35 à 44 ans	26	16	42	33%
45 ans et +	14	13	27	21%

L'effectif R&D et SG&A de la Société a évolué comme suit :

	31/12/2018	31/12/2017
Effectif R&D	104	101
Effectif SG&A	28	28
Effectif total	132	129

2.2.4 Mouvements du personnel au cours de l'année 2018

Le tableau ci-dessous présente l'évolution de l'effectif entre le 1er janvier et le 31 décembre 2018 :

	31/12/2018	31/12/2017
Nombre total d'embauches	25	22
Nombre total de départs	22	18
Accroissement Effectif Net	+3	+4
dont CDI	0	1
dont CDD Surcroit d'activité	3	0
dont CDD Remplacement	0	3
dont Contrat d'alternance	0	0

La Société a enregistré 22 départs sur l'ensemble de l'année 2018 dont :

- 12 départs résultant de fins de contrats à durée déterminée (dont 7 contrats d'alternance)
- 9 démissions
- 1 licenciement

2

2.2.5 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 36 heures 15 par semaine, avec attribution de jours de RTT pour arriver à un temps de travail moyen de 35 heures hebdomadaires.

Au cours de l'année 2018, 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 2018 ont été la maladie et maternité.

Le taux d'absentéisme s'établit à 1,62 % en 2018 contre 1,95% en 2017. Le nombre de jours ouvrés d'absences pour maladie, accident du travail et enfant malade pour 2018 est de 522 jours, comparé à 613 jours l'an passé. La diminution de 15% s'explique principalement par une diminution des arrêts maladie supérieurs à 40 jours qui avaient impactés 2017. Les absences planifiées comme le congé maternité ou le congé paternité ne rentrent pas dans le calcul.

2.2.6 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 2018, 5 membres titulaires et 5 membres suppléants., dont 5 cadres et 5 techniciens

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.

2.2.7 Santé et sécurité

La Société dispose d'un service Santé et Sécurité et Environnement composé de trois personnes. Ce service s'appuie sur seize personnes, Sauveteurs Secouristes du Travail, réparties dans les différents services de la Société. 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.

Depuis novembre 2016, les missions du CHSCT sont attribuées à la nouvelle délégation unique du personnel.

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 46 accidents sur l'année. Ramené à l'effectif moyen 2018, le taux d'accident de travail est de 0,36 par salarié contre 0,40 l'année précédente et reste à un niveau jugé faible. Quatre de ces accidents ont donné lieu à un arrêt de travail, contre 3 en 2017, d'une durée maximale de 8 Jours, contre 7 jours en 2017.

Pour l'année 2018, le taux de fréquence est de 21,56 et le taux de gravité de 0,09.

	31/12/2018	31/12/2017
Taux de fréquence	21,56	16,22
Taux de gravité	0,09	0,08

Aucune maladie professionnelle ou à caractère professionnel n'a été déclarée en 2018 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 tous les deux ans ; le personnel administratif est examiné au moins tous les cinq 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.

2.2.8 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 bénéficient 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 ».

Le nombre total d'heures de formation s'élève à 1344,50 heures pour l'année 2018.

<i>Nombre de salariés formés en 2018</i>	Hommes	Femmes	Total
Cadres	31	26	57
Non cadres	17	23	40
Effectif total	48	49	97
Répartition par sexe (en %)	49	51	

<i>Personnel présent au 31.12.2018</i>	Hommes	Femmes	Moyenne
Nombre d'actions de formation suivies en moyenne par salarié sur 2018	1,54	1,11	1,33
Volume d'heures moyen de formation par salarié sur 2018	11,67	7,76	9,72

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 2018, Adocia a participé à 43 congrès et séminaires scientifiques (68 participants).

2

2.2.9 Egalité de traitement

2.2.9.1 Mesures prise en faveur de l'égalité entre les hommes et les femmes

Après consultation de la Délégation Unique du Personnel en décembre 2013, un plan d'action est entré en vigueur au 1er 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.

A travers la conduite des entretiens annuels et le suivi des compétences, la Société veille à s'assurer qu'il n'y a pas de discrimination en matière d'emploi et d'évolution professionnelle.

Au 31 décembre 2018, la répartition hommes - femmes en termes d'effectifs est parfaitement équilibrée avec 63 femmes et 69 hommes.

2.2.9.2 Mesures prises en faveur de l'emploi et de l'insertion des travailleurs handicapés

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 2018, la Société comptait, dans ses effectifs, un salarié ayant une reconnaissance RQTH.

La Société a recours à des Etablissements et Service d'Aide par le travail (ESAT) dans le cadre de prestations de fournitures de papeterie, d'entretien et nettoyage des espaces verts mais également, elle fait appel, depuis 2017, à une Entreprise adaptée spécialisée dans le recyclage de papier.

2.3 Informations environnementales

2.3.1 Politique générale en matière environnementale requises par l'article R225-105-1 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. Aucune provision et garantie pour risques en matière d'environnement n'est comptabilisée à ce jour. En effet ses activités ne comprennent ni production industrielle ni distribution, ni rejets significatifs dans l'environnement d'effluents. 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 375m² est occupé par 2 Sociétés à qui Adocia a concédé des baux commerciaux.

Le 28 juin 2017, la Société a finalisé son installation sur le site en achetant un local de stockage avec un quai de livraison d'une surface totale de 2 092 m², dont 1 650 m² environ en sous-sol. Suite à cette acquisition, la Société a aménagé l'ancienne cour intérieure en un jardin arboré.

En 2018, la Société a initié l'aménagement de deux plateaux de 450 m² chacun, précédemment inoccupés. L'un sera destiné à des bureaux et l'autre à des laboratoires pour le département Analyse. Les travaux sont réalisés dans une optique d'amélioration de la consommation énergétique avec une isolation intérieure réalisée avec 45 cm de chanvre, de nouvelles menuiseries extérieures et un éclairage prévu par des luminaires LED.

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.

2.3.2 Pollution et gestion des déchets

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 1 fois par mois, la Société stocke ses déchets, dans ses contenants adaptés, dans un local dédié et respectant les normes de sécurité liées.

En 2018, la quantité de déchets de laboratoire dangereux envoyés dans un centre spécifique (emballages et verrerie souillés, déchets chimiques) s'est élevé à 33,9 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 2018, la quantité de papiers et cartons enlevée s'élevait à environ 5,5 tonnes. Le tri et conditionnement est effectué par la société ELISE pour un recyclage en industrie papetière, ce qui a permis de générer, en 2018, environ 104 heures de travail de salariés en situation de handicap.

Les moyens consacrés aux 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 48 milliers d'euros pour 2018 ;
- 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.

Depuis 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.

2.3.3 Utilisation durable des ressources

La Société est concernée par la gestion de sa consommation en eau et en énergie.

2.3.3.1 Eau

Concernant l'eau de ville, la consommation de la Société correspond principalement à un usage sanitaire.

La Société utilise également de l'eau pour ses activités de recherche et notamment pour le nettoyage du matériel de laboratoire. L'eau est ainsi utilisée pour alimenter les machines à laver et les éviers qui sont installés dans les différents laboratoires et espaces communs de la Société. Elle est rejetée après utilisation dans les circuits d'évacuation traditionnels. Pour certaines de ses activités, la Société consomme également de l'eau pour sa production d'eau distillée.

Jusqu'en 2015, la Société achetait de l'eau en bouteille pour la consommation du personnel. Depuis 2016, afin de réduire son impact environnemental, des fontaines à eau sont disponibles dans la salle d'échange, réduisant ainsi considérablement les achats de bouteilles d'eau et donc les 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 en M ³	31/12/2018	31/12/2017
Eau bouteille	NS	NS
Eau bidistillée	12	12
Eau consommation courante (*)	2 919	3 486
Total Eau	2 931	3 498

(*) au prorata des surfaces occupées par la Société

La baisse significative de la consommation d'eau courante résulte de différentes actions entreprises en 2018 pour identifier les appareils fortement consommateurs et limiter leur utilisation.

2.3.3.2 Electricité, gaz

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 en kWh	31/12/2018	31/12/2017
Total Electricité (*)	1 275 467	1 360 363

(*) au prorata des surfaces occupées par la Société

La baisse de la consommation s'explique par une rationalisation des pratiques malgré un niveau d'activité stable. 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.

2.3.3.3 Changement climatique

Après une première analyse, la Société estime que les émissions de gaz à effet de serre dont elle est à l'origine sont principalement liées à ses achats de matières premières et de consommables. En 2018, la Société a pu obtenir de son prestataire ses émissions liées à ses déplacements professionnels qui s'élèvent à 607 tonnes de CO².

Compte tenu des éléments ci-dessus, les impacts de la Société ont été jugés trop faibles pour justifier la comptabilisation d'une provision et garantie pour risques en matière d'environnement.

2.4 Informations sociétales : informations relatives aux engagements sociétaux en faveur du développement durable

2.4.1 Impact territorial, économique et social de l'activité

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 13 ans, la Société a recruté plus de 130 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 2018) et un certain nombre de stagiaires (10 stagiaires sur l'année 2018) 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 2018 représentent 30,1% des dépenses opérationnelles.

La Société entretient des liens étroits avec les centres de formations. A ce titre, elle parraine la 135ème 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 soit jusqu'en 2020.

2.4.2 Relations avec ses actionnaires et ses 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 2018, la Société a participé au salon Actionaria, qui s'est déroulé à Paris en novembre 2018, ainsi qu'à la conférence Agora Biotech organisée en juin 2018 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.

2.4.3 Sous-traitants 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 environ 22 % 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, ainsi que l'ICB (dépendant de l'Ecole Vétérinaire de Lyon) sont accrédités 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 sociabilisation 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).

2.4.4 Loyauté des pratiques

Concernant les risques de corruption, la Société a mis en place des contrôles visant à prévenir ce phénomène. 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 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.

2

2.4.5 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.

2.4.6 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 2.2 et 2.3 du présent document de référence.

A black and white close-up portrait of a woman with dark, curly hair. She is looking directly at the camera with a neutral expression. She has a small hoop nose ring in her left nostril and is wearing a thin chain necklace. The background is dark and out of focus.

3 GOUVERNANCE D'ENTREPRISE



Chapitre 3

3	GOVERNANCE D'ENTREPRISE	96
3.1	Organes d'administration, de direction, de surveillance et de direction générale	96
3.1.1	Modalités du gouvernement d'entreprise	96
3.1.2	Composition du conseil d'administration	96
3.1.3	Autres mandats sociaux	100
3.1.4	Biographies des administrateurs	101
3.1.5	Fonctionnement des organes d'administration et de direction	102
3.1.6	Conflits d'intérêts au niveau des organes d'administration et de direction	106
3.1.7	Rapport du conseil d'administration sur le gouvernement d'entreprise	106
3.1.8	Éléments susceptibles d'avoir une incidence en cas d'offre publique	107
3.1.9	Conformité aux recommandations de MiddleNext	108
3.2	Rémunérations et avantages des dirigeants et des administrateurs	109
3.2.1	Montant des rémunérations versées aux mandataires sociaux	109
3.2.2	Somme provisionnées par la Société aux fins de versement de pensions, retraites et autres avantages au profit des mandataires sociaux	114
3.2.3	Etat récapitulatif des opérations des dirigeants et des personnes mentionnées à l'article L.621-18-2 du code du monétaire et financier sur les titres de la Société réalisées au cours de l'exercice écoulé	114
3.2.4	Éléments soumis au vote des actionnaires en application des dispositions de l'article L225-37-2 du code de commerce	114
3.3	Procédures de gestion des risques et de contrôle interne mises en place par la Société	116
3.3.1	Principes généraux de gestion des risques	117
3.3.2	Articulation entre la gestion des risques et le contrôle interne	117
3.3.3	Principes généraux de contrôle interne	117
3.3.4	Limites de la gestion des risques et du contrôle interne et pistes d'amélioration	120

3 GOUVERNANCE D'ENTREPRISE

3.1 Organes d'administration, de direction, de surveillance et de direction générale

3.1.1 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.com).

La Société a choisi de se référer, pour organiser sa gouvernance, au code de gouvernement d'entreprise tel qu'il a été publié en septembre 2016 par MiddleNext (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. Cette revue a été faite par le conseil d'administration le 11 mars 2019.

Le Conseil a initié une démarche visant à se mettre progressivement en conformité avec les recommandations du code MiddleNext 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.

Un descriptif résumé des principales stipulations des statuts de la Société et des règlements intérieurs relatifs aux comités spécialisés figure respectivement aux paragraphes 5.3 « Actes constitutifs » et 3.1.5 « Fonctionnement des organes d'administration et de direction » du présent document de référence.

3.1.2 Composition du conseil d'administration

A la date 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	1ère nomination par l'AG du 24 octobre 2011 Renouvelé par l'AGM du 27 juin 2017 pour une durée de trois années expirant à l'issue de l'AG devant statuer sur les comptes de l'exercice clos le 31 décembre 2019. Renouvelé en qualité de président directeur général par le conseil d'administration du 27 juin 2017 pour la durée de son mandat d'administrateur
Monsieur Olivier Soula	Directeur général délégué Administrateur	Vice - Président Directeur R&D	Néant	1ère nomination lors de l'AG du 24 octobre 2011 Renouvelé par l'AGM du 27 juin 2017 pour une durée exceptionnelle de deux ans expirant à l'issue de l'AG devant statuer sur les comptes de l'exercice clos le 31 décembre 2018 Renouvelé en qualité de directeur général délégué par le conseil d'administration du 27 juin 2017 pour la durée de son mandat d'administrateur
Monsieur Olivier Martinez	Administrateur	Membre du Comité d'Audit	Directeur d'investissements chez Bpifrance Investissement	1ère nomination lors de l'AG du 24 octobre 2011 Renouvelé par l'AGM du 27 juin 2017 pour une durée exceptionnelle de deux ans expirant à l'issue de l'AG devant statuer sur les comptes de l'exercice clos le 31 décembre 2018
Bpifrance Investissement représenté par Monsieur Laurent Arthaud	Administrateur	Président du Comité des Rémunérations	Directeur général délégué de Bpifrance Investissement	1ère nomination lors de l'AG du 24 octobre 2011 Renouvelé par l'AGM du 27 juin 2017 pour une durée de trois années expirant à l'issue de l'AG devant statuer sur les comptes de l'exercice clos le 31 décembre 2019.
Madame Dominique Takizawa	Administrateur indépendant	Présidente du Comité d'Audit	Secrétaire générale de l'Institut Mérieux	1ère nomination lors de l'AG du 24 octobre 2011 Renouvelée par l'AGM du 27 juin 2017 pour une durée de trois années expirant à l'issue de l'AG devant statuer sur les comptes de l'exercice clos le 31 décembre 2019.
Madame Ekaterina Smirnyagina	Administrateur indépendant	Membre du Comité des Rémunérations	Directeur d'investissement chez Capricorn Venture Partners	1ère nomination lors de l'AG du 18 juin 2013 Renouvelée par l'AG du 21 juin 2016 pour une durée de trois années expirant à l'issue de l'AG devant statuer sur les comptes de l'exercice clos le 31 décembre 2018

3.1.2.1 Adresse professionnelle

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 ;

3.1.2.2 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.

3

3.1.2.3 Administrateurs indépendants

Conformément à son règlement intérieur, le conseil d'administration a décidé de retenir la définition de l'indépendance proposée par le Code MiddleNext 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 11 mars 2019, 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.

3.1.2.4 Durée des mandats

Les membres du conseil d'administration sont nommés par l'assemblée générale ordinaire pour une durée de 3 ans. Comme le prévoit le code MiddleNext dans sa recommandation n°9, un premier échelonnement du renouvellement des administrateurs a été réalisée l'an dernier à la suite des résolutions adoptées par l'Assemblée générale qui s'est tenue en juin 2017.

3.1.2.5 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 MiddleNext.

3.1.2.6 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 MiddleNext 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. 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 3.1.4 « 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 connaissance de la Société et à la date du présent document de référence, aucun membre du Conseil d'administration n'a fait l'objet :

- D'une condamnation pour fraude prononcée au cours des cinq dernières années au moins ;
- D'une faillite, mise sous séquestre ou liquidation en tant que dirigeant ou mandataire social au cours des cinq dernières années au moins ;
- D'une incrimination et/ou sanction publique officielle prononcée par des autorités statutaires ou réglementaires au cours des cinq dernières années au moins.

Enfin, à la connaissance de la Société et à la date du présent document de référence, aucun membre du Conseil d'administration n'a été empêché par un tribunal d'agir en qualité de membre d'un organe d'administration, de Direction ou de surveillance d'un émetteur ou d'intervenir dans la gestion ou la conduite des affaires d'un émetteur au cours des cinq dernières années au moins.

Il n'existe aucun contrat de service liant les membres de son conseil d'administration et ses dirigeants à la Société.

3.1.3 Autres mandats sociaux

3.1.3.1 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	Représentant permanent Bpifrance Investissement Censeur	POXEL
	Représentant permanent Bpifrance Investissement Administrateur	HalioDx
	Censeur	Innate Pharma
	Censeur	Cerenis Therapeutics
Monsieur Laurent Arthaud	Membre du Conseil de surveillance	Kurma Partners
	Administrateur	Collectis SA
	Président du conseil d'administration	Springvision SA
	Administrateur	Aledia SA
	Administrateur	Calyxt Inc.
	Administrateur	Ribogenics Inc.
Madame Dominique Takizawa	Administrateur, représentant permanent et membre du comité d'audit	Transgène (*)
	Administrateur et présidente du comité d'audit	Mérieux Nutrisciences (USA) (*)
	Administrateur, présidente du comité d'audit et membre du comité d'investissement	April Group
	Administrateur et membre du comité d'audit	ABL Inc. (USA) (*)
	Administrateur et présidente	ElsaLys (*)
	Administrateur et vice-présidente	Lyon Place Financière
	Administrateur	Lyon Pôle Bourse
	Administrateur et membre du comité d'audit	Theradiag
Madame Ekaterina Smirnyagina	Administrateur salarié	Institut Mérieux
	Administrateur	Istar Medical SA (Belgique)
	Administrateur	ConfoTherapeutics NV (Belgique)
	Administrateur	InvestEurope (Belgique)
	Administrateur	HalioDx (France)

(*) Groupe Institut Mérieux

Conformément à la recommandation n°1 du Code MiddleNext, les administrateurs dirigeants n'exercent pas plus de deux autres mandats d'administrateur dans des sociétés cotées, y compris étrangères extérieures à la Société.

3.1.3.2 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	Cerenis Therapeutics
	Représentant permanent de Bpifrance Investissement, Administrateur	Alize Pharma
	Représentant permanent de Bpifrance Investissement, Administrateur	Poxel
	Représentant permanent de Bpifrance Investissement, Membre du conseil de surveillance	Genticel
	Représentant permanent de Bpifrance Investissement, Membre du comité de direction	Fab Pharma
	Membre du conseil de surveillance	Cytheris
	Censeur	Millendo Therapeutics Inc.
	Administrateur	Scynexis Inc.
Monsieur Laurent Arthaud	Membre du conseil de surveillance	Emertec gestion SA
	Censeur	TxCell
Madame Ekaterina Smirnyagina	Administrateur	Nexstim plc (FINLANDE)

3.1.4 Biographies des administrateurs

Gérard Soula PhD, 74 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 millions de dollars. 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, 49 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, 48 ans, est Directeur d'Investissements Senior au sein de la Direction de l'Innovation de Bpifrance Investissement.

Olivier a commencé sa carrière au sein du cabinet de conseil Capgemini Consulting où il a participé à des projets de transformation dans les secteurs pharmaceutiques et santé. En 2000, il rejoint Bioam, une société de gestion investissant en amorçage dans le domaine des sciences de la vie, comme Chargé d'affaires puis Directeur d'investissement et membre du directoire. En 2010, Bioam a été repris par Bpifrance Investissement (anciennement CDC Entreprises). Au sein de Bpifrance, Olivier est responsable d'investissements dans des sociétés du secteur des sciences de la vie (amorçage, capital-risque, sociétés cotées). Olivier est ancien élève de l'Ecole Normale Supérieure (Ulm), il détient un Doctorat de Biologie cellulaire de l'Université Paris XI, ainsi qu'un MBA du Collège des Ingénieurs.

Laurent Arthaud, 56 ans, est diplômé de l'Ecole Polytechnique et de l'Ecole Nationale de la Statistique et de l'Administration Economique (ENSAE).

Il a débuté sa carrière en 1986 à l'INSEE puis à la Direction de la Prévision du Ministère de l'Economie et des Finances. En 1993, il est conseiller technique du Ministre du Travail et en 1995, conseiller technique du Premier Ministre Alain Juppé, en charge des questions d'emploi. Il est le créateur du chèque emploi service. En 1997, Laurent Arthaud rejoint Rhône-Poulenc comme Secrétaire Général de la direction scientifique du groupe, en charge notamment des collaborations extérieures. En 1999, au sein du groupe Aventis, il crée Aventis Capital, structure de capital-risque du groupe, et crée le fonds de capital-risque Genavent, en partenariat avec la Société Générale. En 2004, Laurent Arthaud prend la présidence de la société PharmaVent Partners, société de gestion de fonds de capital-risque, nouvellement créée. En 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, 62 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/Mérial, etc....

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

Ekaterina Smirnyagina, 52 ans, est titulaire d'un doctorat en Biologie Cellulaire et Moléculaire.

Après avoir complété sa formation par un doctorat en Microbiologie & Immunologie à l'Ecole de Médecine de Stanford, elle a débuté sa carrière au sein du Conseil et en Développement Business de biotechnologie. Elle a ensuite travaillé au sein d'Alta Partners, une société de fonds d'investissements spécialisée dans le domaine de la santé à San Francisco de 2002 à 2012. Depuis, elle occupe le poste de directeur au sein du fonds d'investissement Capricorn Venture Partners en Belgique.

3.1.5 Fonctionnement des organes d'administration et de direction

3.1.5.1 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 MiddleNext. 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.

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

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 MiddleNext, 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

3.1.5.2 Fonctionnement 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 8 février, 5 mars, 17 mars, 18 juillet, 25 septembre et 5 décembre 2018. Le président du conseil a présidé ces six réunions, le taux de participation de l'ensemble des membres était de 97%.

Lors de ses séances, les principaux points suivants ont été traités :

- Points sur le financement de la Société ;
- Opportunité d'une levée de fonds ;
- Arbitrages lancés à l'encontre d'Eli Lilly ;
- Négociation en cours avec partenaires potentiels ;
- Avancement des projets et principaux résultats ;
- Rénovation du bâtiment ;
- Points financiers : révisés trimestriels, plan à 3 ans 2019-2021, examen et arrêté des comptes sociaux et consolidés 2017, présentation et approbation du budget 2019 ;
- 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 MiddleNext 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 2018 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 MiddleNext, il est précisé que le conseil a procédé au cours de l'exercice 2017 à l'autoévaluation de sa composition, de son organisation et de son mode de fonctionnement en adressant et en commentant le questionnaire adressé aux membres du conseil. Une telle autoévaluation n'a pas pu être menée en 2018.

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 2018. Cela a pu se faire quatre fois : Agora Biotech le 19 juin 2018, lors des assemblées générales, qui ont été organisées à Lyon le 17 mai 2018 et le 9 novembre 2018, et enfin lors du salon Actionaria en novembre 2018.

3.1.5.3 Organisation des comités

Conformément à la recommandation n°6 du Code MiddleNext, 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
- que la présidence des comités d'audit soit confiée à un administrateur indépendant. Si la Société était amenée à nommer au sein du conseil d'administration un nouvel administrateur indépendant, en fonction de ses compétences spécifiques, elle pourrait lui confier la présidence du comité des rémunérations.

▪ Comité d'audit

Le conseil d'administration de la Société sous son ancienne forme de société par actions simplifiée avait mis en place en juin 2008 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 deux fois au cours de l'exercice 2018, les 1^{er} mars et 17 juillet 2018.

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.

▪ 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 en juin 2008. 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 2018, le comité s'est réuni deux fois : les 21 septembre et 27 novembre 2018

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.

Le comité des rémunérations se réunit au moins deux fois par an, selon un calendrier fixé par son président, sur un ordre du jour arrêté par son président et adressé aux membres du comité des rémunérations sept jours au moins avant la date de la réunion. Il se réunit aussi à la demande de son président, de deux de ses membres ou du conseil d'administration.

Les membres du conseil d'administration non dirigeants, qui ne sont pas membres du comité des rémunérations, peuvent participer librement à ses réunions.

Le président du conseil d'administration de la Société, s'il n'est pas membre du comité, peut être invité à participer aux réunions du comité. Le comité l'invite à lui présenter ses propositions. Il n'a pas voix délibérative et n'assistent pas aux délibérations relatives à sa propre situation.

Le comité des rémunérations peut demander au président du conseil d'administration à bénéficier de l'assistance de tout cadre dirigeant de la Société dont les compétences pourraient faciliter le traitement d'un point à l'ordre du jour. Le président du comité des rémunérations ou le président de séance attire l'attention de toute personne participant aux débats sur les obligations de confidentialité qui lui incombent.

Le 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.

3

3.1.6 Conflits d'intérêts au niveau des organes d'administration et de direction

Le président et les administrateurs sont actionnaires, directement ou indirectement de la Société (se référer au chapitre 5.4 « 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 du présent document de référence, aucune autre restriction acceptée par les personnes visées au paragraphe 3.1.2 « Composition du conseil d'administration » 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 (voir en ce sens, la section 5.4.5 du présent document de référence).

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 3.1.2 « Composition du conseil d'administration » ci-dessus.

3.1.7 Rapport du conseil d'administration sur le gouvernement d'entreprise

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 présent document de référence intègre le rapport du conseil d'administration sur le gouvernement d'entreprise contenant les informations relatives notamment à la composition et aux conditions de préparation et d'organisation des travaux du conseil d'administration, aux principales caractéristiques des procédures de contrôle interne et de gestion des risques mises en place par la Société relative à l'élaboration et au traitement de l'information comptable et financière.

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.

3.1.8 Éléments susceptibles d'avoir une incidence en cas d'offre publique

3.1.8.1 Structure du capital de la Société

Voir le chapitre 5 du présent document de référence.

3.1.8.2 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.

3.1.8.3 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 5 du présent document de référence.

3.1.8.4 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.

3.1.8.5 Mécanismes de contrôle prévus dans un éventuel système d'actionariat 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'actionariat du personnel susceptible de contenir des mécanismes de contrôle lors que les droits de contrôle ne sont pas exercés par le personnel.

3.1.8.6 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.

3.1.8.7 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.

3.1.8.8 Pouvoirs du conseil d'administration, en particulier l'émission ou le rachat d'actions

L'assemblée générale de la Société du 17 mai 2018 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 5.4.1, 5.4.2 et 5.1.4 du présent document de référence).

3.1.8.9 Accords conclus par la Société qui sont modifiés ou prennent fin en cas de changement de contrôle de la Société

Néant.

3.1.8.10 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.

3.1.9 Conformité aux recommandations de MiddleNext

La Société a pour objectif de se conformer progressivement à l'ensemble des recommandations du Code MiddleNext. Le tableau ci-dessous dresse la liste des différentes recommandations du Code MiddleNext et précise celles auxquelles la Société se conforme ou non.

Recommandations du Code MiddleNext	Conformité
Pouvoir de « surveillance »	
R1 - Déontologie des membres du conseil	Oui (3.1.2.5)
R2 - Conflits d'intérêts	Oui (3.1.5.1)
R3 - Composition du conseil – Présence de membres indépendants	Oui (3.1.2.3)
R4 - Information des membres du conseil	Oui (3.1.5.1)
R5 - Organisation des réunions du conseil et des comités	Oui (3.1.5.2)
R6 - Mise en place de comités	Oui (3.1.5.3)
R7 - Mise en place d'un règlement intérieur du conseil	Oui (3.1.5.1)
R8 - Choix de chaque membre du conseil	Oui (3.1.2.6)
R9 - Durée des mandats des membres du conseil	Oui (3.1.2.4)
R10 - Rémunération des membres du conseil	Oui (3.2.1.3)
R11 - Mise en place d'une évaluation des travaux du conseil	Oui (3.1.5.2)
R12 - Relation avec les « actionnaires »	Oui (3.1.5.2)
Pouvoir exécutif	
R13 - Définition et transparence de la rémunération des dirigeants mandataires sociaux	Oui
R14 - Préparation de la succession des « dirigeants »	Oui, bien que 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 2018 et seront inscrits à l'ordre du jour d'un prochain conseil.
R15 - Cumul contrat de travail et mandat social	Oui, compte tenu de la taille de la Société, de sa volonté d'attirer et retenir du personnel à forte expérience et de l'expertise spécifique de chacun des membres de la direction générale, le conseil d'administration a autorisé le cumul du contrat de travail d'Olivier Soula avec son mandat de directeur général délégué
R16 - Indemnités de départ	N/A, pas d'indemnité de départ prévue
R17 - Régimes de retraite supplémentaires	N/A, pas de régime de retraite supplémentaire en place
R18 - Stock-options et attribution gratuite d'actions	Oui
R19 - Revue des points de vigilance	Oui (3.1.1)

3.2 Rémunérations et avantages des dirigeants et des administrateurs

3.2.1 Montant des rémunérations versées aux mandataires sociaux

L'information est établie en se référant au Code MiddleNext. Les tableaux figurant en annexe 2 de la position recommandation AMF n° 2014-14 sont présentés ci-dessous.

3.2.1.1 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 2018	Exercice 2017
Gérard Soula - Président Directeur Général		
Rémunération due au titre de l'exercice	583 387	358 387
Valorisation des options attribuées au cours de l'exercice	néant	289 406
Valorisation des actions attribuées gratuitement au cours de l'exercice	néant	néant
TOTAL	583 387	647 793

<i>En milliers d'euros normes IFRS</i>	Exercice 2018	Exercice 2017
Olivier Soula - Directeur Général Délégué		
Rémunération due au titre de l'exercice	401 157	284 186
Valorisation des options attribuées au cours de l'exercice	néant	289 406
Valorisation des actions attribuées gratuitement au cours de l'exercice	3 000	néant
TOTAL	404 157	573 592

Il est précisé que l'ensemble des éléments de rémunération versés à monsieur Olivier Soula le sont au titre de son contrat de travail et en sa qualité de directeur R&D.

3.2.1.2 Tableau récapitulatif des rémunérations de chaque mandataire social

Les tableaux suivants présentent les rémunérations dues aux mandataires sociaux dirigeants au titre des exercices clos les 31 décembre 2017 et 2018 et les rémunérations perçues par ces mêmes personnes au cours de ces mêmes exercices.

<i>En milliers d'euros normes IFRS</i>	Exercice 2018		Exercice 2017	
	Montants dus (1)	Montants versés (2)	Montants dus (1)	Montants versés (2)
Gérard Soula - Président Directeur Général				
Rémunération fixe	349 999	349 999	349 999	349 999
Rémunération variable *	225 000	225 000	néant	225 000
Rémunération exceptionnelle *	néant	néant	néant	néant
Jeton de présence	néant	néant	néant	néant
Avantage en nature *	8 388	8 388	8 388	8 388
TOTAL	583 387	583 387	358 387	583 387

En milliers d'euros normes IFRS	Exercice 2018		Exercice 2017	
	Montants dus (1)	Montants versés (2)	Montants dus (1)	Montants versés (2)
Olivier Soula - Directeur Général Délégué				
Rémunération fixe (incluant indemnités congés payés)	270 157	270 157	281 286	281 286
Rémunération variable *	130 000	130 000	néant	130 000
Rémunération exceptionnelle *	néant	néant	néant	néant
Primes d'invention	1 000	1 000	2 900	2 900
Jeton de présence	néant	néant	néant	néant
Avantage en nature *	néant	néant	néant	néant
TOTAL	401 157	401 157	284 186	414 186

(1) Montants dus au titre de l'exercice. (2) Montants 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 de l'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.

Il est précisé que l'ensemble des éléments de rémunération versés à monsieur Olivier Soula le sont au titre de son contrat de travail et en sa qualité de directeur R&D.

3.2.1.3 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 2018	Montants versés au cours de l'exercice 2017
M. Olivier Martinez - Administrateur		
Jetons de présence (*)	-	-
Autres rémunérations	-	-
Bpifrance Investissement représenté par Monsieur Laurent Arthaud - Administrateur		
Jetons de présence (*)	-	-
Autres rémunérations	-	-
Mme Dominique Takizawa - Administrateur		
Jetons de présence (*)	37 000	44 000
Autres rémunérations	-	-
Mme Ekaterina Smirnyagina - Administrateur		
Jetons de présence (*)	28 000	36 000
Autres rémunérations	-	-
TOTAL	65 000	80 000

(*) seules Mme Dominique Takizawa et Madame 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, en fonction de leur assiduité aux séances du conseil et de leur participation à des comités spécialisés.

3.2.1.4 BSPCE attribués durant l'exercice à chaque dirigeant mandataire social

Néant

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

Néant

3.2.1.6 Actions attribuées gratuitement durant l'exercice à chaque mandataire social

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

Nom du dirigeant mandataire social	Nom et date du plan	Valorisation des actions gratuites selon la méthode retenue pour les comptes consolidés	Nombre d'options attribuées durant l'exercice	Date d'acquisition définitive	Date de disponibilité	Conditions de performance
Olivier SOULA	Plan 2018 n°2.2	3 000	150	17/05/2020	17/05/2020	Néant

3

3.2.1.7 Actions gratuites devenues disponibles pour chaque mandataire social

Nom du dirigeant mandataire social	Nom et date du plan	Nombre d'actions devenues disponibles	Conditions de performance	Date d'acquisition définitive
Olivier SOULA	Plan 2016 dirigeants CA du 15 mars 2016	2 000	non	15/03/2018
Olivier SOULA	Plan 2016 dirigeants CA du 15 mars 2016	4 000	oui	15/03/2018

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

	BSA 12-2013	BSA 12-2013
Date d'assemblée	18/06/2013	18/06/2013
Date décision du conseil d'administration	13/12/2013	13/12/2013
Nombre de BSA autorisés	10 000	10 000
Nombre de BSA émis	10 000	10 000
Nombre total d'actions pouvant être souscrites	10 000	10 000
Nom des bénéficiaires mandataires sociaux	Dominique Takizawa	Ekaterina Smirnyagina
Point de départ d'exercice	1er janvier 2014	1er janvier 2014
Date d'expiration	13/12/2023	13/12/2023
Prix d'émission (euros)	0,588	0,588
Prix d'exercice (euros)	5,88	5,88
Modalités d'exercice	Immédiatement à compter du 1er janvier 2014	Vesting sur 3 ans à compter du 1er janvier 2014
Nombre d'actions souscrites à la date de dépôt du présent document de référence	0	0
Nombre cumulé de BSA caducs ou annulés à la date du présent document de référence	0	0
BSA restants à la date du présent document de référence	10 000	10 000
Nombre total d'actions pouvant être souscrites à la date du présent document de référence	10 000	10 000

3.2.1.9 Historique des attributions de BSPCE pour chaque mandataire social

	BSPCE dirigeants 2014	BSPCE dirigeants 2015	BSPCE dirigeants 2016	BSPCE dirigeants 2017
Date d'assemblée	24/06/2014	12/11/2015	12/11/2015	12/11/2015
Date décision du conseil d'administration	25/09/2014	16/12/2015	15/03/2016	08/09/2017
Nombre de BSPCE autorisés	65 000	40 000	40 000	150 000
Nombre de BSPCE émis	65 000	40 000	40 000	150 000
Nombre total d'actions pouvant être souscrites (1)	65 000	40 000	40 000	150 000
<i>Dont le nombre pouvant être souscrits par Gérard Soula</i>	65 000	40 000	40 000	75 000
<i>Dont le nombre pouvant être souscrits par Olivier Soula</i>	-	-	-	75 000
Point de départ d'exercice	Réalisation des critères de performance validés par le CA du 23/12/2014	Réalisation des critères de performance validés par le CA du 16/12/2015	Réalisation des critères de performance validés par le CA du 13/12/2016	Dès la réalisation de critères de performance définis pour 3 ans
Date d'expiration	24/09/2024	16/12/2025	15/03/2026	08/09/2027
Prix d'émission	gratuit	gratuit	gratuit	gratuit
Prix d'exercice (euros)	34,99	74,6	61,73	16
Modalités d'exercice	Vesting immédiat dès réalisation des critères	Vesting immédiat dès réalisation des critères	Vesting immédiat dès réalisation des critères	Vesting immédiat dès réalisation des critères
Nombre d'actions souscrites à la date du présent document de référence	0	0	0	0
Nombre cumulé de BSPCE caducs ou annulés à la date du présent document de référence	0	0	16 000	0
BSPCE restants à la date du présent document de référence	65 000	40 000	24 000	150 000
Nombre total d'actions pouvant être souscrites à la date du présent document de référence	65 000	40 000	24 000	150 000

3.2.1.10 Options de souscription ou d'achat consenties aux 10 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 levées par ces derniers	Nombre total d'options attribuées/d'actions souscrites ou achetées	Prix moyen pondéré (euros)	Plan SO 2015 n°1	Plan SO 2015 n°2	Plan SO 2017 n°1	Plan SO 2017 n°2	Plan SO 2018
Nombre total d'options cumulées au début de l'exercice	77 000	31,1	20 000	4 000	13 000	40 000	0
Options de souscription d'actions consenties durant l'exercice	23 000	17,0					23 000
Options levées durant l'exercice	91	néant	néant	néant	néant	91	
Nombre total d'options annulées durant l'exercice	63 909		20 000	4 000		39 909	
Nombre total d'options cumulées à la fin de l'exercice	36 000	17,4	0	0	13 000	0	23 000

3

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

	Plan 2015 dirigeants	Plan 2016 dirigeants		Plan 2018 N°2.2
Date du Conseil d'administration	16/12/2015	15/03/2016		17/05/2018
Nombre total d'actions attribuées gratuitement	5 000	8 000	12 000	150
Bénéficiaire	Olivier Soula	Olivier Soula	Olivier Soula	Olivier Soula
Conditions de performance	Non	Non	Oui	Non
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 si réalisation des critères de performance	17/05/2020
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	17/05/2020
Nombre d'actions acquises à la fin de l'exercice	5 000	4 000	4 000	
Nombre cumulé d'actions annulées ou caduques	néant	néant	8 000	
Actions attribuées gratuitement en cours d'acquisition en fin d'exercice	0	4 000		150

3.2.1.12 Historique 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 24/10/2011, renouvelé par assemblée générale mixte du 24/06/2014 puis du 27/06/2017							
Date fin mandat	Assemblée générale ordinaire des actionnaires statuant sur les comptes de l'exercice clos le 31/12/2019							
Olivier Soula Directeur Délégué Général	X			X		X		X
Date début mandat	1ère nomination lors du conseil d'administration 19/12/2012, renouvelé par assemblée générale mixte du 24/06/2014 puis du 27/06/2017							
Date fin mandat	Assemblée générale ordinaire des actionnaires statuant sur les comptes de l'exercice clos le 31/12/2018							

3

3.2.2 Somme provisionnées par la Société aux fins de versement de pensions, retraites et autres avantages au profit des mandataires sociaux

Au 31 décembre 2018, la Société a provisionné au titre du versement des indemnités de retraite un montant de 107 083 euros pour Olivier Soula.

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

3.2.3 Etat récapitulatif des opérations des dirigeants et des personnes mentionnées à l'article L.621-18-2 du code du monétaire et financier sur les titres de la Société réalisées au cours de l'exercice écoulé

Néant.

3.2.4 Eléments soumis au vote des actionnaires en application des dispositions de l'article L225-37-2 du code de commerce

3.2.4.1 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 et au directeur général délégué au titre de l'exercice 2018

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 2018 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 2018 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 356.993 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 Olivier Soula, directeur général délégué :**

Il est précisé que l'ensemble des éléments de rémunération versés à monsieur Olivier Soula le sont au titre de son contrat de travail et en sa qualité de directeur R&D.

Éléments de rémunération	Principes	Critères de détermination
Rémunération fixe	Le directeur général délégué perçoit une rémunération fixe	Le montant brut annuel de cette rémunération fixe a été fixé à 272.350 (hors impact des congés payés)
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
Primes de brevet	Le directeur général délégué pourrait se voir attribuer une prime sur les brevets dont il est désigné inventeur	Contribution aux inventions et désignation comme inventeur

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/ou 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 2018.

3.2.4.2 Résolutions proposées dans le cadre du vote ex-ante

Nous vous proposons d'approuver les principes et les critères tels que présentés ci-dessus ainsi que les résolutions y afférentes, ci-après reproduites :

Dixième résolution

Approbation des principes et des critères de détermination, de répartition et d'attribution des éléments fixes, variables et exceptionnels composant la rémunération totale et les avantages de toute nature attribuables à Monsieur Gérard Soula en raison de son mandat de président directeur général

L'assemblée générale, statuant aux conditions de quorum et de majorité requises pour les assemblées générales ordinaires,

connaissance prise du rapport établi en application des dispositions de l'article L. 225-37-2 du code de commerce inclus dans le document de référence relatif à l'exercice 2018,

approuve les principes et critères de détermination, de répartition et d'attribution des éléments fixes, variables et exceptionnels composant la rémunération totale et les avantages de toute nature présentés dans le rapport établi précité et attribuables au titre de l'exercice 2019 à Monsieur Gérard Soula en raison de son mandat de président directeur général, tels que figurant dans le document de référence 2018, chapitre 3 « gouvernance d'entreprise », section 3.2.4 « Élément soumis au vote des actionnaires en application des dispositions de l'article L. 225-37 du code de commerce ».

Onzième résolution

Approbation des principes et des critères de détermination, de répartition et d'attribution des éléments fixes, variables et exceptionnels composant la rémunération totale et les avantages de toute nature attribuables à Monsieur Olivier Soula, directeur général délégué

L'assemblée générale, statuant aux conditions de quorum et de majorité requises pour les assemblées générales ordinaires,

connaissance prise du rapport établi en application des dispositions de l'article L. 225-37-2 du code de commerce inclus dans le document de référence relatif à l'exercice 2018,

approuve les principes et critères de détermination, de répartition et d'attribution des éléments fixes, variables et exceptionnels composant la rémunération totale et les avantages de toute nature présentés dans le rapport établi précité et attribuables au titre de l'exercice 2019 à Monsieur Olivier Soula, tels que figurant dans le document de référence 2018, chapitre 3 « gouvernance d'entreprise », section 3.2.4 « Élément soumis au vote des actionnaires en application des dispositions de l'article L. 225-37 du code de commerce ».

3.2.4.3 Approbation des éléments de la rémunération due ou attribuée au titre de l'exercice 2018 au président directeur général et au directeur général délégué

En application des dispositions du paragraphe II de l'article L. 225-100 du code de commerce, les éléments de rémunération fixes, variables et exceptionnels attribués ou restant à attribuer au titre de l'exercice 2018 au président directeur général et au directeur général délégué, en raison de l'exercice de leur mandat, tels qu'arrêtés par le conseil d'administration conformément aux principes et critères approuvés par l'assemblée générale des actionnaires de la Société en date du 17 mai 2018 aux termes de ses septième et huitième résolutions détaillés à la section 3.2.1 ci-dessus, seront soumis à l'approbation de l'assemblée générale des actionnaires appelée à se réunir le 16 mai 2019 afin notamment de statuer sur les comptes de l'exercice 2018.

Par ailleurs, au cours de l'exercice 2018, le conseil d'administration a attribué une rémunération variable au bénéfice du président directeur général et du directeur général délégué de la Société en raison d'une performance particulière ayant un impact majeur sur le développement de la Société. Cette rémunération variable a été approuvée par l'assemblée générale qui s'est tenue le 9 novembre 2018.

3.3 Procédures de gestion des risques et de contrôle interne mises en place par la Société

Pour la rédaction de cette partie de son rapport, la Société s'est appuyée sur le guide de mise en œuvre du cadre de référence sur le contrôle interne adapté aux valeurs moyennes et petites mis à jour et publié par l'AMF le 22 juillet 2010.

3.3.1 Principes généraux de gestion des risques

3.3.1.1 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 fixée 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.

3.3.1.2 Les objectifs de la gestion des risques

Adocia adopte la définition de la gestion des risques proposée par l'Autorité des marchés financiers³⁷, 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.

3.3.1.3 Composantes du dispositif de gestion des risques

Les facteurs de risques identifiés à ce jour par la Société sont présentés au paragraphe 1.5 du document de référence.

3.3.2 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 ».

3.3.3 Principes généraux de contrôle interne

3.3.3.1 Définition

Adocia adopte la définition du contrôle interne proposée par l'Autorité des marchés financiers³⁸, selon laquelle le contrôle interne est un dispositif mis en œuvre par la Société qui vise à assurer :

³⁷ 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

³⁸ Guide de mise en œuvre du cadre de référence sur le contrôle interne adapté aux valeurs moyennes et petites mis à jour le 22 juillet 2010

- la conformité aux lois et règlements ;
- l'application des instructions et orientations fixées par la direction générale ;
- le bon fonctionnement des processus internes de la Société ;
- la fiabilité des informations financières ; et
- d'une façon générale, contribue à la maîtrise de ses activités, à l'efficacité de ses opérations et à l'utilisation efficiente de ses ressources.

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

3.3.3.2 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 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.

3.3.3.3 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 si besoin à cette occasion 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.

3.3.4 Limites de la gestion des risques et du contrôle interne et pistes d'amélioration

En 2019, 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.

A black and white close-up portrait of an elderly man with a full, white beard and mustache. He is wearing clear, rectangular-rimmed glasses. His face shows signs of aging with wrinkles on his forehead and around his eyes. He is looking directly at the camera with a neutral expression. He is wearing a dark, textured jacket over a light-colored collared shirt.

**4
COMPTES
ANNUELS AU
31 DÉCEMBRE
2018**



Chapitre 4

4	COMPTES ANNUELS AU 31 DECEMBRE 2018	124
4.1	Comptes consolidés	124
4.1.1	Bilan consolidé, IFRS	124
4.1.2	Passif et capitaux propres IFRS	125
4.1.3	Compte de résultat consolidé IFRS	125
4.1.4	Tableau de variation des capitaux propres IFRS	126
4.1.5	Tableau de flux de trésorerie IFRS	127
4.1.6	Annexes aux comptes consolidés	128
4.2	Rapport des commissaires aux comptes sur les comptes consolidés	157
4.3	Comptes annuels sociaux	164
4.3.1	Bilan, normes françaises	164
4.3.2	Compte de résultat, normes françaises	166
4.3.3	Annexes aux comptes annuels sociaux	166
4.4	Rapport des commissaires aux comptes sur les comptes sociaux	179

4 COMPTES ANNUELS AU 31 DECEMBRE 2018

4.1 Comptes consolidés

4.1.1 Bilan consolidé, IFRS

4.1.1.1 Actif IFRS

<i>En milliers d'euros</i>	Notes	Exercice 2018 (12 mois)	Exercice 2017 (12 mois)
Actif courant		60 984	44 692
Stocks	5	131	99
Clients et comptes rattachés	6	3	30
Autres actifs courants	7	21 009	9 785
Trésorerie et équivalents de trésorerie	8	39 841	34 778
Ecarts d'acquisition			
Actif non courant		9 058	9 069
Autres immobilisations incorporelles	1	115	65
Terrains	2	2 032	2 032
Aménagement de terrain	2	157	169
Bâtiments et constructions	2	3 725	3 939
Matériel de Laboratoire	2	942	1 253
Autres immobilisations corporelles	2	1 870	1 582
Actifs financiers	3	217	28
TOTAL ACTIF		70 043	53 761

4.1.2 Passif et capitaux propres IFRS

En milliers d'euros	Notes	Exercice 2018 (12 mois)	Exercice 2017 (12 mois)
Passif courant		14 854	8 882
Dettes financières court terme	10	2 224	1 791
Dettes fournisseurs et comptes rattachés	12	7 546	4 931
Autres passifs courants	12	5 084	2 160
Passif non courant		9 340	8 022
Dettes financières long terme	10	4 892	5 781
Provisions à long terme	11	2 756	2 241
Autres passifs non courants	13	1 692	
Capitaux propres	9	45 848	36 857
Capital social		693	691
Prime d'émission		78 849	78 868
Ecart de conversion du groupe		(2)	(14)
Réserves - part du groupe		(41 306)	(34 138)
Résultat - part du groupe		7 615	(8 550)
TOTAL PASSIF		70 043	53 761

4.1.3 Compte de résultat consolidé IFRS

En milliers d'euros	Notes	Exercice 2018 (12 mois)	Exercice 2017 (12 mois)
Produits opérationnels		53 930	27 177
Chiffre d'affaires	15	47 389	19 469
Subvention, crédit d'impôt recherche, et autres	16	6 541	7 708
Charges d'exploitation hors dotations et reprises	14	(43 179)	(34 345)
Dotations et reprises d'amortissements et provisions	19	(1 044)	(1 013)
RESULTAT OPERATIONNEL	14	9 707	(8 180)
Produits financiers		2 388	78
Charges financières		(338)	(413)
RESULTAT FINANCIER	20	2 051	(335)
RESULTAT AVANT IMPÔT		11 758	(8 516)
Charge d'impôt	21	(4 144)	(35)
RESULTAT NET		7 615	(8 550)
Résultat de base par action (€)	22	1,1	(1,2)
Résultat dilué par action (€)	22	1,0	(1,2)
RESULTAT NET PART DU GROUPE		7 615	(8 550)
Ecart actuariel sur IFC	11	(156)	(191)
Eléments qui ne seront pas reclassés en résultat net :		(156)	(191)
RESULTAT GLOBAL DE L'EXERCICE		7 458	(8 741)

4.1.4 Tableau de variation des capitaux propres IFRS

<i>En milliers d'euros</i>	Nombre d'actions	Montants	Primes liées au capital	Réserves	Autres éléments du résultat global (OCI)	Résultat de la période	Total Capitaux Propres
SOLDE AU 31/12/2017	6 910 753	691	78 868	(32 971)	(1 181)	(8 550)	36 857
Résultat de l'exercice 2018						7 615	(7 615)
Gains et (pertes) actuariels sur avantages au personnel					(156)		(156)
Ecart de conversion							
Résultat global de la période					(156)	7 615	7 458
Affectation du résultat 2017				(8 550)		8 550	
Augmentation de capital							
Frais d'augmentation de capital							
Emission d'actions gratuites et exercice d'instruments de capitaux propres (BSA/BSPCE)	20 491	2	(0)	(0)			1
Paiement fondé sur des actions				1 587			1 587
Contrat de liquidité - neutralisation des actions propres			(18)	(49)			(67)
Autres				13			13
Total des relations avec les actionnaires	20 491	2	(19)	(7 000)		8 550	1 534
SOLDE AU 31/12/2018	6 931 244	693	78 849	(39 971)	(1 338)	7 615	45 848

4

4.1.5 Tableau de flux de trésorerie IFRS

<i>En milliers d'euros</i>	Exercice 2018 (12 mois)	Exercice 2017 (12 mois)
Résultat net	7 615	(8 550)
Dotation nette aux amortissements & provisions (hors actif circulant)	1 044	1 013
Plus ou moins-value de cession d'actifs immobilisés	0	(4)
Charges et produits calculés	(528)	3 215
Impôts versés	0	(49)
Capacité d'autofinancement avant coût de l'endettement financier net et impôt	8 131	(4 376)
Coût de l'endettement financier net	2 239	(33)
Variation des produits constatés d'avance	4 007	(18 823)
Variation du BFR	(8 064)	1 005
FLUX NET DE TRESORERIE GENERALE PAR L'ACTIVITE	6 313	(22 227)
Acquisitions d'immobilisations corporelles & incorporelles	(784)	(1 980)
Cessions d'immobilisations corporelles & incorporelles	0	295
Acquisitions d'actifs financiers non courants	0	0
Cession d'actifs financiers non courants	0	0
Autres flux liés aux opérations d'investissement	(250)	(0)
FLUX NET DE TRESORERIE LIE AUX OPERATIONS D'INVESTISSEMENT	(1 034)	(1 685)
Augmentation de capital	2	40
Nouveaux emprunts et avances remboursables	1 310	1 102
Remboursements d'emprunts et d'avances remboursables	(1 528)	(489)
Autres flux liés aux opérations de financement	0	0
FLUX NET DE TRESORERIE LIE AUX OPERATIONS DE FINANCEMENT	(216)	653
VARIATION DE LA TRESORIE NETTE	5 063	(23 259)
Trésorerie d'ouverture	34 778	58 037
Trésorerie de clôture	39 841	34 778

4.1.5.1 Analyse détaillée du BFR :

<i>En milliers d'euros</i>	Variation 2018 / 2017
Stock	36
Clients et comptes rattachés	(27)
Autres créances et avances	10 827
Charges constatées d'avance / autres créances	397
Fournisseurs et comptes rattachés	(2 559)
Autres dettes	(609)
VARIATION DU BFR	8 064

Composantes de la trésorerie nette consolidée analysée par nature et rapprochement avec le bilan :

<i>En milliers d'euros</i>	Exercice 2018 (12 mois)	Exercice 2017 (12 mois)
Valeurs mobilières de placement (échéance < 3 mois)	7 093	8 090
Disponibilités	32 748	26 687
TRESORERIE NETTE	39 841	34 778

4.1.6 Annexes aux comptes consolidés

Sauf indication contraire les montants mentionnés dans cette annexe sont en milliers d'euros.

4

4.1.6.1 Informations relatives à l'entreprise

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 2018 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 11 mars 2019 et autorisés à la publication.

L'année 2018 a été marquée par la mise en place d'une alliance stratégique avec la société Tonghua Dongbao Pharmaceuticals Co. Ltd (« THDB »), leader chinois de la production et de la commercialisation d'insuline. En avril 2018, Adocia et THDB ont annoncé la mise en place de deux accords de licence pour les produits BioChaperone® Lispro et BioChaperone® Combo pour le marché chinois et d'autres marchés d'Asie et du Moyen-Orient. Selon les termes des accords de Licence, THDB est responsable des futurs développements, production et commercialisation de BioChaperone Combo et BioChaperone Lispro sur les territoires couverts. Adocia a reçu un paiement initial total de 50 millions de dollars et est éligible à recevoir des paiements d'étape pouvant atteindre un montant maximum de 85 millions de dollars ainsi que des redevances à deux chiffres sur les ventes de ces deux produits sur les territoires concernés. Depuis la signature, les deux sociétés ont activement travaillé au transfert de technologie pour permettre la fabrication des deux produits. THDB envisage d'initier une étude clinique de Phase 3 pour BioChaperone Lispro en 2019 et une première étude clinique sur BioChaperone Combo fin 2019.

En juin 2018, le partenariat avec THDB a été renforcé par deux contrats d'approvisionnement en insulines glargine et lispro. Selon les modalités de ces accords THDB produira et fournira à Adocia les insulines lispro (API) et glargine (API) dans le monde entier, à l'exception de la Chine. Ces accords permettent à Adocia de poursuivre le développement des projets BioChaperone Lispro et BioChaperone Combo et ouvrent de nouvelles opportunités de partenariats. Adocia prépare une étude dite « de bridging » afin de qualifier l'insuline lispro fabriquée par THDB comme source équivalente à l'insuline lispro de Lilly. Cette étude devrait être la seule requise par les agences réglementaires pour permettre l'entrée en phase 3 de BioChaperone Lispro.

D'un point de vue clinique, Adocia a réalisé en 2018 la première étude chez l'homme de BioChaperone Pramlintide Insuline (BC Pram Ins). Cette étude chez les patients diabétiques de type 1, dont les résultats positifs ont été annoncés en septembre 2018, a permis de montrer une diminution de l'excursion glycémique de 97% dans les deux heures suivant un repas avec BC Pram Ins comparé à une insuline prandiale analogue, Humalog®. Le produit a été bien toléré. Adocia prévoit d'initier une deuxième étude, à administration répétée, au deuxième trimestre 2019.

Les développements menés à ce jour sur les différents produits du portefeuille ont mis en valeur des propriétés uniques de la technologie BioChaperone, qui permet notamment d'apporter des améliorations significatives d'agents

thérapeutiques isolés et également de combiner plusieurs protéines thérapeutiques. Dans l'optique d'étendre l'application de cette technologie, Adocia a annoncé début 2018 que la technologie BioChaperone serait également déployée à une gamme sélectionnée de thérapies injectables dans plusieurs aires thérapeutiques. Les premiers programmes ajoutés au portefeuille comprennent une version prête à l'emploi du teduglutide pour le traitement du syndrome du grêle court et une combinaison à dose fixe de glucagon et d'exenatide pour le traitement de l'obésité, tous deux en phase préclinique.

Enfin, sur le plan juridique, en août 2018, le premier volet de la procédure d'arbitrage engagée par Adocia à l'encontre de Lilly s'est conclu en faveur d'Adocia. Le Tribunal Arbitral a condamné Lilly à verser le paiement d'étape contesté d'une valeur de 11,6 millions de dollars, ainsi que des intérêts.

La procédure d'arbitrage se poursuit concernant les autres demandes d'Adocia estimées à un montant réévalué de 1,3 milliard de dollars et les contre-demands de Lilly pour un montant de 188 millions de dollars. Une décision du Tribunal arbitral sur ces demandes est attendue au troisième trimestre 2019.

Enfin, en octobre 2018, Lilly a engagé une action civile auprès de la District Court of the Southern District of Indiana en vue d'obtenir un jugement déclaratoire relatif aux désignations d'inventeurs pour deux de ses brevets américains portant sur des formulations d'insuline ultra-rapide (brevets américains de Lilly Nos. 9,901,623 and 9,993,555 intitulés « Formulations ultra-rapides d'insuline »). Lilly précise dans sa plainte que la procédure a été engagée parce qu'Adocia a affirmé que les brevets de Lilly reflètent des contributions inventives d'Adocia. Adocia ne s'attend pas à ce que cette procédure soit résolue dans l'année fiscale en cours.

4

4.1.6.2 Méthodes et principes comptables retenus pour l'établissement des comptes

▪ Référentiel comptable

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 2018 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).

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 2017.

Par ailleurs, les nouveaux textes applicables obligatoirement aux exercices ouverts à compter du 1er janvier 2018 sont les suivants :

Normes, amendements de normes et interprétations applicables à partir du 1^{er} janvier 2018 :

- IFRS 9 - Instruments Financiers
- IFRS 15 - Produits des activités ordinaires tirés des contrats conclus avec des clients et amendements sur la date d'entrée en vigueur d'IFRS 15
- *Compte tenu de l'absence d'impact significatif lié à la mise en place de cette norme, la Société a choisi de l'appliquer selon la méthode rétrospective partielle. Se référer au paragraphe suivant « Application d'IFRS 15 » pour plus d'informations.*
- Clarifications apportées à IFRS 15
- IFRIC 22 - Transactions en monnaies étrangères et contrepartie anticipée
- Amendements à IFRS 2 - Classification et évaluation des transactions dont le paiement est fondé sur des actions
- Amendements à IFRS 4 - Application d'IFRS 9 Instruments financiers et d'IFRS 4 Contrats d'assurance

- Amendements à IAS 40 - Transferts d'immeubles de placement
- Amendements d'IAS 28 - Exemption dans l'application de la méthode de mise en équivalence : mesurer à la juste valeur une entreprise associée ou une coentreprise
- Amélioration annuelle des IFRS (cycle 2014-2016)

Normes, amendements de normes et interprétations adoptés par l'Union Européenne mais non encore obligatoires pour les comptes 2018

- IFRS 16 – Contrats de locations
- Amendements à IFRS 9 - Caractéristiques de remboursement anticipé avec rémunération

Normes et interprétations publiées par l'IASB et non encore adoptés par l'Union Européenne au 31 décembre 2018

- IFRS 17 - Contrats d'assurances
- Amendements à IAS 28 – Intérêts à long terme dans les entreprises associées et coentreprises
- Amendements à IAS 19 – Modification, réduction ou liquidation de régime
- Amendements à IFRS 3 - Définition d'une entreprise
- Amendements à IAS 1 et IAS 8 - Définition du terme « significatif »
- Amélioration annuelle des IFRS (cycle 2015-2017)

La Société a apprécié les impacts consécutifs à la première application de ces nouveaux textes et n'anticipe pas d'impact significatif sur ses états financiers, y compris pour IFRS 9 et IFRS 16.

▪ Application d'IFRS 15 au 1er janvier 2018

A compter du 1^{er} janvier 2018, la Société adopte la norme IFRS 15 « Produits des activités ordinaires tirés des contrats conclus avec des clients ». IFRS 15 remplace IAS 11 « Contrats de construction » et IAS 18 « Produits des activités ordinaires », ainsi que les interprétations correspondantes (IFRIC 13, IFRIC 15, IFRIC 18 et SIC 31).

L'application de cette nouvelle norme n'a pas entraîné de retraitement au 1^{er} janvier 2018 puisque qu'aucun contrat conclu avec un client n'était en cours à cette date.

Actuellement, le chiffre d'affaire de la Société provient essentiellement de la vente de licences et de prestations de services de recherche et développement.

Les licences concédées par la Société correspondent à des droits d'utilisation. Le revenu issu de la vente de ces licences est reconnu immédiatement à la date à partir de laquelle le client peut commencer à utiliser la licence.

Lorsque la rémunération d'une licence se fait sous la forme d'un paiement d'étape dépendant de la réalisation d'un objectif de développement, réglementaire ou commercial, le revenu correspondant est reconnu lorsque l'atteinte de l'objectif devient hautement probable.

Lorsque la rémunération d'une licence se fait sous la forme de royalties, calculées sur les ventes réalisées par le client, la société applique l'exception prévue par la norme IFRS 15 à la règle générale d'évaluation des paiements variables. Les royalties sont alors constatées en chiffre d'affaires lorsque les ventes du client sont réalisées.

La Société fournit des prestations de services de recherche et développement à des clients dans le cadre de projets de développement ayant pour objectif final l'obtention d'une autorisation de mise sur le marché (AMM). Le chiffre d'affaires relatif à ces prestations est reconnu à l'avancement puisque le client bénéficie du service progressivement pendant la réalisation des travaux. Cet avancement est calculé grâce au ratio entre les coûts engagés par la Société au titre des services de recherche et développement réalisés dans le cadre du contrat et le budget estimé total pour la durée de ce dernier.

Si la licence et les services sont vendus ensemble, le prix du contrat est alloué aux différents éléments du contrat selon le prorata obtenu par comparaison de leur juste prix respectif.

Dans le cas où les coûts liés à l'un des éléments du contrat ne seraient pas couverts par les revenus calculés à partir des justes valeurs, la méthode résiduelle sera alors appliquée.

▪ Base 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.

La société accompagne le développement des projets licenciés à Tonghua Dongbao et poursuit ses activités de recherche et développement en focalisant néanmoins ses dépenses sur les projets et les activités prioritaires. L'encaissement des dommages accordés dans le cadre du premier volet de la procédure d'arbitrage lancée contre Lilly (montant de 11,6 millions de dollars plus intérêts) est attendu en 2019, après la conclusion du deuxième volet de l'arbitrage. Dans l'attente de cet encaissement, la possibilité d'anticiper l'encaissement du crédit d'impôt recherche permet à la Société de financer le plan opérationnel défini et ainsi de respecter ses engagements financiers au moins sur les 12 prochains mois. L'hypothèse de la continuité d'exploitation a ainsi été retenue.

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 2017. Ces hypothèses relèvent notamment d'IFRS 2 (« paiement fondé sur des actions ») et, pour la première année, d'IFRS 15 (« Produits des activités ordinaires tirés des contrats conclus avec des clients »), et sont explicités dans les paragraphes suivants.

▪ Principes 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 2018 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.

Les états financiers de la Société sont établis en euros qui est la monnaie de présentation et la monnaie fonctionnelle de la Société mère et de sa filiale.

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 ».

▪ 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.

■ Immobilisations incorporelles

Recherche et développement

Conformément à l'IAS 38, les frais de recherche internes sont comptabilisés en charges dès qu'ils sont encourus. Les frais de développement sont immobilisés si et seulement si les critères suivants sont remplis :

- faisabilité technique nécessaire à l'achèvement du projet de développement,
- intention de la Société d'achever le projet,
- capacité de celui-ci à utiliser cet actif incorporel,
- démonstration de la probabilité d'avantages économiques futurs attachés à l'actif,
- disponibilités de ressources techniques, financières et autres afin d'achever le projet,
- évaluation fiable des dépenses de développement.

Brevets

Les coûts engagés préalablement au dépôt et à l'obtention des brevets sont inscrits à l'actif de la Société selon les mêmes dispositions que celles permettant la capitalisation des frais de développement.

Autres immobilisations incorporelles

Les actifs incorporels acquis séparément par la Société sont comptabilisés au coût 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 3 et 5 ans en fonction de la nature du logiciel).

■ 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.

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 :

Nature de l'immobilisation corporelle	Durée
Aménagement de terrain	10 ans
Bâtiment, construction	20 ans
Agencement et installations	3 à 10 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.

▪ 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 dans le paragraphe précédent. 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.

▪ 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.

▪ 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 2018, aucun actif non courant ne présente d'indice interne ou externe de perte de valeur.

▪ 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.

▪ 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.

Actifs détenus jusqu'à l'échéance

Les placements détenus jusqu'à échéance sont des actifs financiers que la Société a l'intention et la capacité de détenir jusqu'à cette échéance. Après leur comptabilisation initiale, ces actifs sont évalués au coût amorti, selon la méthode du taux d'intérêt effectif, diminué du montant d'éventuelles pertes de valeurs.

Actifs financiers 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.

Prêts et créances :

Les actifs financiers non courants comprennent les avances et les dépôts de garantie donnés à des tiers. Les avances et dépôts de garantie sont des actifs financiers non-dérivés à paiements déterminés ou déterminables qui ne sont pas cotés sur un marché actif. De tels actifs sont comptabilisés au coût amorti en utilisant la méthode du taux d'intérêt effectif. Les gains et les pertes sont comptabilisés en résultat lorsque les prêts et les créances sont décomptabilisés ou dépréciés.

Actifs disponibles à la vente :

Ils représentent tous les autres actifs financiers. Ils sont évalués à leur juste valeur et les variations de juste valeur sont comptabilisées en capitaux propres jusqu'à ce que l'actif soit vendu, encaissé ou sorti d'une autre manière ou jusqu'à ce qu'il soit démontré que l'actif a perdu de la valeur de façon prolongée et significative. Dans ces cas, le profit ou la perte, enregistré jusqu'alors en capitaux propres est transféré en résultat.

Les actifs disponibles à la vente font l'objet de tests de dépréciation lorsque des indicateurs de perte de valeur existent.

Lorsque l'actif disponible à la vente est un instrument de capitaux propres, la dépréciation est définitive. Les variations ultérieures positives de juste valeur sont comptabilisées directement en capitaux propres.

Lorsque l'actif disponible à la vente est un instrument de dette, toute appréciation ultérieure est comptabilisée en résultat à hauteur de la dépréciation antérieurement constatée en résultat.

Les achats et ventes d'actifs financiers sont généralement comptabilisés à la date de transaction.

Les seuls actifs financés à la juste valeur sont la trésorerie et les équivalents de trésorerie, composés de VMP (SICAV monétaires en euro) cotées sur un marché actif : ils constituent ainsi des actifs financiers à la juste valeur de niveau 1.

Réserve de trésorerie du contrat de liquidité :

La réserve de trésorerie liée au contrat de liquidité destiné au rachat d'actions propres est enregistrée en actifs financiers non courant.

▪ 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 de moins de trois mois.

Les équivalents de trésorerie sont détenus à des fins de transaction, facilement convertibles en un montant de trésorerie connu et sont soumis à un risque négligeable de changement de valeur. Ils sont évalués à la juste valeur et les variations de valeur sont enregistrées en résultat financier.

Pour les besoins du tableau des flux de trésorerie, la trésorerie nette comprend la trésorerie et les équivalents de trésorerie tels que définis ci-dessus, nets des concours bancaires courants. Dans le bilan, les découverts bancaires figurent dans les Passifs financiers courants.

▪ 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 que
- Les subventions sont 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 39 : s'agissant d'avances financières consenties à des taux d'intérêts inférieurs au taux du marché, la différence entre le taux appliqué et le taux de marché est évaluée conformément à IAS 20, si les impacts sont significatifs.

▪ 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.

▪ 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.

■ 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.

■ 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 2018 sont décrites dans la note 11 sur les états financiers.

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.

■ Passifs financiers

Les passifs financiers sont classés en deux catégories et comprennent :

- les passifs financiers comptabilisés au coût amorti et,
- des passifs financiers comptabilisés à la juste valeur par le compte de résultat.

Passifs financiers comptabilisés au coût amorti :

Les emprunts et autres passifs financiers, telles que les avances conditionnées, sont généralement comptabilisés au coût amorti calculé à l'aide du taux d'intérêt effectif.

Les emprunts et les avances conditionnées sont initialement enregistrés à la juste valeur du montant reçu, moins les coûts de transaction directement attribuables. Postérieurement à la comptabilisation initiale, les emprunts portant intérêts sont évalués au coût amorti, en utilisant la méthode du taux d'intérêt effectif.

La fraction à moins d'un an des dettes financières est présentée en passif courant.

Passifs financiers à la juste valeur par le compte de résultat :

Ils représentent les passifs détenus à des fins de transaction, c'est-à-dire les passifs qui répondent à une intention de réalisation à court terme. Ils sont évalués à la juste valeur et les variations de juste valeur sont comptabilisées par le compte de résultat.

▪ 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.

▪ 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.

▪ 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 pourrait, en général, être 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 comme des études de faisabilité, une analyse au cas par cas est menée sur les contrats signés afin de reconnaître le chiffre d'affaires conformément à la norme IFRS 15 (cf paragraphe 4.1.6.3).

▪ Autres revenus

Subventions :

Depuis sa création, la Société reçoit, en raison de son caractère innovant, un certain nombre d'aides ou subventions de l'Etat ou des collectivités publiques destinées à financer son fonctionnement ou des recrutements spécifiques.

Ces subventions sont comptabilisées en produits sur l'exercice qui a enregistré les charges ou dépenses correspondantes.

Crédit d'impôt recherche :

Des crédits d'impôt recherche sont octroyés aux entreprises par l'Etat français afin de les inciter à réaliser des recherches d'ordre technique et scientifique. Les entreprises qui justifient des dépenses remplissant les critères requis (dépenses de recherche localisées en France ou, depuis le 1er janvier 2005, au sein de la Communauté Européenne ou dans un autre Etat faisant parti de l'accord sur l'Espace Economique Européen et ayant conclu avec la France une convention fiscale contenant une clause d'assistance administrative) bénéficient d'un crédit d'impôt qui peut être utilisé pour le paiement de l'impôt sur les Sociétés dû au titre de l'exercice de réalisation des dépenses et des trois exercices suivants ou, le cas échéant, être remboursé pour sa part excédentaire.

■ 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.

■ Présentation du compte de résultat

La Société présente son compte de résultat par nature.

La destination des charges est donnée dans la note 14 sur les états financiers.

Dépenses de recherche et développement :

Coûts internes et externes des travaux de recherche et développement de nouveaux produits.

Frais généraux :

Ensemble des coûts des fonctions supports et de la direction générale.

Autres produits et charges opérationnels :

Cette rubrique est alimentée dans le cas où un événement important intervenu pendant la période comptable est de nature à fausser la lecture de la performance de l'entreprise.

Les autres produits et charges opérationnels incluent les produits et charges en nombre très limités, non usuels par leur fréquence, leur nature ou leur montant.

Résultat opérationnel :

Le résultat opérationnel inclut l'ensemble des produits et coûts directement liés aux activités de la Société, que ces produits et charges soient récurrents ou qu'ils résultent de décisions ou d'opérations ponctuelles.

Résultat financier :

Le résultat financier inclut l'ensemble :

- Des charges liées au financement de la Société : intérêts payés et désactualisation des avances remboursables
- Des produits liés aux intérêts perçus

Les éventuels gains ou perte de change sont également comptabilisés dans le résultat financier.

Impôts :

Impôt sur les bénéfiques : 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 bénéfiques 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.

■ 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.

▪ 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.

4.1.6.3 Notes sur les états financiers

Sommaire des notes

NOTE 1	Immobilisations incorporelles
NOTE 2	Immobilisations corporelles
NOTE 3	Actifs financiers non courants
NOTE 4	Compléments d'information relatifs aux impôts différés
NOTE 5	Stocks
NOTE 6	Créances clients
NOTE 7	Autres actifs courants
NOTE 8	Classement et juste valeur des actifs financiers
NOTE 9	Capitaux propres
NOTE 10	Dettes financières à long terme
NOTE 11	Provisions
NOTE 12	Fournisseurs et autres passifs courants
NOTE 13	Autres passifs non courants
NOTE 14	Résultat opérationnel
NOTE 15	Chiffre d'affaires
NOTE 16	Autres revenus
NOTE 17	Autres achats et charges externes
NOTE 18	Charges de personnel
NOTE 19	Amortissements et pertes de valeur
NOTE 20	Résultat financier
NOTE 21	Impôts sur les Sociétés
NOTE 22	Résultat par action
NOTE 23	Parties liées et rémunération des mandataires sociaux
NOTE 24	Objectifs et politique de gestion des risques financiers
NOTE 25	Engagements hors bilan
NOTE 26	Evènements postérieurs à la clôture

NOTE 1 Immobilisations incorporelles

<i>En milliers d'euros</i>	31/12/2017	Acquisition / Dotations	Cession / Reprise	31/12/2018
Valeur comptable brute	137	70	0	207
Amortissement et dépréciation	72	20	0	92
VALEUR COMPTABLE NETTE	65	50	0	115

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 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 14).

NOTE 2 Immobilisations corporelles

En milliers d'euros	31/12/2017	Acquisition / Dotation	Cession / Reprise	31/12/2018
Terrain	2 032	0	0	2 032
Aménagement de terrain	170	5	0	175
Construction	4 276	0	0	4 276
Matériel de laboratoire	3 514	157	(13)	3 658
Agencement et installations	1 970	440	0	2 410
Mobilier Matériel de bureau	1 202	167	0	1 369
VALEUR COMPTABLE BRUTE	13 164	769	(13)	13 920
Terrain	0			0
Aménagement de terrain	1	17		18
Construction	336	214	0	550
Matériel de laboratoire	2 262	467	(13)	2 716
Agencement et installations	781	143		924
Mobilier Matériel de bureau	804	177	0	981
AMORTISSEMENT ET DEPRECIATION	4 184	1 018	(13)	5 189
Terrain	2 032	0	0	2 032
Aménagement de terrain	169	(12)	0	157
Construction	3 939	(214)	0	3 725
Matériel de laboratoire	1 253	(311)	0	942
Agencement et installations	1 187	297	0	1 484
Mobilier Matériel de bureau	396	(9)	0	386
VALEUR COMPTABLE NETTE	8 975	(249)	0	8 727

Les immobilisations corporelles nettes diminuent de 0,2 million d'euros entre 2017 et 2018 reflétant les travaux d'aménagements en-cours du bâtiment pour 0,4 million d'euros et les acquisitions de matériel de laboratoire et de bureau, compensés par les amortissements comptabilisés pour l'année 2018 à hauteur de 1 million d'euros.

NOTE 3 Actifs financiers non courants

Les actifs financiers non courants de la Société s'analysent comme suit :

En milliers d'euros	31/12/2017	Acquisition / Dotation	Cession / Reprise	31/12/2018
Valeurs brutes	28	250	(62)	217
Amortissements et dépréciations				
VALEUR COMPTABLE NETTE	28	250	0	217

Les actifs financiers non courants sont constitués principalement de la réserve de trésorerie liée au contrat de liquidité (se référer au paragraphe « Gestion du capital » présent dans la note 9).

NOTE 4 Compléments d'information relatifs aux impôts différés

La Société n'est pas en mesure de déterminer de façon suffisamment fiable à quel horizon elle pourra résorber son déficit cumulé. Dès lors, aucun actif d'impôt différé relatif à ces déficits n'a été reconnu.

Les déficits reportables antérieurs, susceptibles de donner lieu à impôts différés actifs, s'élèvent à 95,9 millions d'euros au 31 décembre 2017 et à 115,5 millions d'euros au 31 décembre 2018.

NOTE 5 Stocks

En milliers d'euros	31/12/2018	31/12/2017
Matières premières	131	99
Produits intermédiaires		
Produits finis		
VALEUR NETTE TOTALE	131	99

La valeur nette des stocks est de 99 milliers d'euros au 31 décembre 2017 et de 131 milliers d'euros au 31 décembre 2018.

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.

NOTE 6 Créances clients

En milliers d'euros	31/12/2018	31/12/2017
Valeur brute	3	30
Dépréciation		
VALEUR NETTE TOTALE	3	30

Les créances clients ne concernent, que les loyers immobiliers et les charges locatives associées.

NOTE 7 Autres actifs courants

En milliers d'euros	31/12/2018	31/12/2017
Crédit d'impôt recherche	6 368	7 535
Produits à recevoir - arbitrage vs Eli Lilly	11 915	
Créances de TVA	1 001	861
Fournisseurs débiteurs	247	298
Charges constatées d'avance	1 046	649
Carry-back	333	333
Divers	100	108
VALEUR NETTE TOTALE	21 009	9 785

L'intégralité des autres actifs courants a une échéance inférieure à un an.

La Société bénéficie du crédit d'impôt recherche (CIR) 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 2017 comme en 2018, la Société ne peut pas imputer son CIR et son CICE sur un éventuel impôt sur les sociétés. Elle demande donc le remboursement immédiat du CIR (du fait de son statut de PME Européenne) et comptabilise les montants en actif courant respectivement pour 7,5 millions d'euros et 6,4 millions d'euros.

La Société a gagné le premier volet de la procédure d'arbitrage engagée par Adocia à l'encontre d'Eli Lilly et le Tribunal arbitral a ainsi condamné Lilly à verser le paiement d'étape contesté d'une valeur de 11,6 millions de dollars, soit 10,3 millions d'euros, ainsi que des intérêts, lesquels s'élèvent à 1,6 million d'euros au 31 décembre 2018. Le règlement de cette créance totale de 11,9 millions d'euros à fin décembre 2018 devrait intervenir en 2019, après la conclusion du deuxième volet de l'arbitrage.

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.

NOTE 8 Classement et juste valeur des actifs financiers

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.

En milliers d'euros	31/12/2018 Valeur au bilan	Valeur au bilan selon IAS 39				31/12/2018 Juste Valeur
		Actifs évalués en juste valeur par résultat	Actifs détenus jusqu'à l'échéance	Prêts et créances	Actifs disponibles à la vente	
Trésorerie disponible	32 748	32 748				32 748
Equivalents de trésorerie (OPCVM)	7 093	7 093				7 093
TOTAL ACTIFS FINANCIERS	39 841	39 841				39 841

NOTE 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.

	Nombre d'actions (*)	dont actions ordinaires	dont actions de préférence - cat. A	dont actions de préférence - cat. 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
27/06/2017 - Emission d'actions gratuites	2 000	2 000			200
10/12/2017 - Emission d'actions gratuites	36 290	36 290			3 629
13/12/2017 - Emission d'actions gratuites	10 000	10 000			1 000
16/12/2017 - Emission d'actions gratuites	2 700	2 700			270
15/03/2018 - Emission d'actions gratuites	6 000	6 000			600
04/06/2018 - Exercice de stock options	91	91			9
13/12/2018 - Emission d'actions gratuites	9 325	9 325			933
14/12/2018 - Emission d'actions gratuites	2 375	2 375			238
16/12/2018 - Emission d'actions gratuites	2 700	2 700			270
AU 31 DECEMBRE 2018	6 931 244	6 931 244	0	0	693 124

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.

Bons 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 ») et sous forme de stock-options (« SO ») (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 de ces plans de rémunération en actions sont détaillées dans le paragraphe 5.1.5 du présent document de référence.

Les charges d'exploitation relatives aux plans d'options sur actions sont calculées sur la base d'un modèle Black & Scholes. Les paramètres retenus sont les suivants :

- la volatilité tient compte à la fois de la volatilité historique constatée sur le marché de l'action et observée sur une période glissante de cinq ans, et de la volatilité implicite telle que mesurée par le marché des options. Les périodes correspondant à une volatilité anormale sont exclues des observations ;
- le taux d'intérêt sans risque retenu est le taux des emprunts d'État à long terme

Le coût des services rendus est comptabilisé en charge sur la période d'acquisition des droits. La charge s'est élevée à 0,6 million d'euros en 2018 comparé à 0,5 million d'euros en 2017.

Le tableau ci-dessous reprend les principales caractéristiques des plans de paiement donnant droit à des options sur actions :

Nature du plan	Bénéficiaires	Conditions de performance	Période d'acquisition des options	Prix d'exercice (euros)
BSPCE 2013 N°1	Salariés	Non	jusqu'au 1er janvier 2018	5,76
BSPCE 2013 N°2	Salariés	Non	jusqu'au 1er janvier 2018	5,76
BSA 2013	Administrateurs indépendants	Non	jusqu'au 1er janvier 2016	5,88
BSPCE 2014 N°1	Salariés	Non	jusqu'au 1er janvier 2018	34,99
BSPCE 2014 N°2	Salariés	Non	jusqu'au 1er janvier 2019	34,99
BSPCE 2014	Salariés et Dirigeants	Oui	dès réalisation des conditions de performance	34,99
SO 2015 N°1	Salariés	Non	jusqu'au 1er janvier 2019	55,64
SO 2015 N°2	Salariés	Non	jusqu'au 1er janvier 2020	71,12
BSPCE 2015	Dirigeant	Oui	dès réalisation des conditions de performance	74,60
BSPCE 2016	Dirigeant	Oui	dès réalisation des conditions de performance	61,73
BSA 2017	Consultant	Oui	dès réalisation des conditions de performance	20,65
SO 2017 N°1	Salarié	Non	jusqu'au 1er janvier 2020	18,00
SO 2017 N°2	Salarié	Non	jusqu'au 1er janvier 2021	19,00
BSPCE 2017	Dirigeant	Oui	dès réalisation des conditions de performance	16,00
SO 2018	Salariés	Non	jusqu'au 2 mai 2022	17,00

Les quantités d'options attribuées sont détaillées dans le tableau ci-dessous :

Nature du plan	Options émises	Options caduques	Options exercées	Options exerçables	Options non exerçables	Valorisation initiale (en milliers d'euros)
BSPCE 2013 N°1	28 000		4 900	23 100		107
BSPCE 2013 N°2	22 400		700	21 700		85
BSA 2013	20 000			20 000		69
BSPCE 2014 N°1	14 000	2 800		11 200		429
BSPCE 2014 N°2	5 600	5 600				172
BSPCE 2014	100 000			100 000		3 063
SO 2015 N°1	20 000	20 000				732
SO 2015 N°2	4 000	4 000				201
BSPCE 2015	40 000			40 000		2 220
BSPCE 2016	40 000	16 000		24 000		1 238
BSA 2017	40 000			15 000	25 000	307
SO 2017 N°1	13 000			9 750	3 250	375
SO 2017 N°2	40 000	39 909	91			375
BSPCE 2017	150 000			50 000	100 000	579
SO 2018	23 000			5 500	17 500	217
TOTAL	560 000	88 309	5 691	320 250	145 750	10 168

Actions gratuites

Des actions gratuites ont été attribuées à certains salariés et dirigeants de la Société depuis 2008. Les quantités attribuées sont détaillées dans le tableau ci-dessous :

Nom du plan	Attributions initiales	Attributions caduques	Attributions définitives	Attributions en cours
Plan 2008 N°1	42 000	2 100	39 900	
Plan 2008 N°2	5 600		5 600	
Plan 2009	5 600		5 600	
Plan 2010 N°1	5 600		5 600	
Plan 2010 N°1	5 600		5 600	
Plan 2015 N°1 - 10 ans	39 150	2 860	36 290	
Plan 2015 N°2.1	5 000		5 000	
Plan 2015 N°2.2	12 600	1 800	8 100	2 700
Plan 2015 Dirigeant	5 000		5 000	
Plan 2016 Dirigeant	20 000	8 000	8 000	4 000
Plan 2016 N°2	40 000	2 025	19 325	18 650
Plan 2017	9 500		2 375	7 125
Plan 2018 N°1	2 700			2 700
Plan 2018 N°2	19 050	1 330		17 720
Plan 2018 N°3	5 600			5 600
Plan 2018 N°4	5 600			5 600
Plan 2018 N°5	11 600			11 600
TOTAL	240 200	18 115	146 390	75 695

Les mouvements sur les actions gratuites s'analysent comme suit :

<i>En nombre d'actions</i>	Exercice 2018	Exercice 2017
Attributions en cours au 1er janvier	62 900	105 755
Nouvelles attributions	44 550	9 500
Attributions devenues définitives	20 400	50 990
Attributions devenues caduques	11 355	1 365
ATTRIBUTIONS EN COURS AU 31 DECEMBRE	75 695	62 900

Le coût des services rendus est comptabilisé en charges de personnel sur la période d'acquisition des droits. La charge s'est élevée à 0,9 million d'euros en 2018 comparé à 2,6 millions d'euros en 2017.

Dividendes

La Société n'a distribué aucun dividende au titre des trois derniers exercices clos.

Gestion du capital

La politique du Groupe consiste à maintenir une base de capital solide, afin de préserver la confiance des investisseurs, des créanciers et de soutenir le développement futur de l'activité.

Adocia a conclu un contrat de liquidité avec Kepler Capital Market le 19 mai 2014 suite à la résiliation d'un précédent contrat confié à DSF Markets. Adocia a alloué à ce nouveau contrat 15 026 titres Adocia et 300 000 euros en espèces.

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 cours de l'exercice 2018, 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.

Le 12 février 2018, les moyens mis à disposition dans le cadre du contrat de liquidité confié à Kepler Capital Markets S.A ont été augmentés de 250.000 euros.

Au 31 décembre 2018, la Société détenait dans le cadre de ce contrat 10 555 actions ainsi que 214 471 euros au crédit du compte de liquidité.

NOTE 10 Dettes financières long terme

Les dettes financières comprennent les emprunts bancaires ainsi que des avances remboursables. Ces dernières étaient classées, dans le document de référence 2017, en autres passifs financiers courants pour la part court terme qui s'élevait à 0,2 million d'euros.

Des emprunts bancaires ont été contractés en 2016 pour 5,5 millions d'euros, afin de financer l'acquisition du bâtiment dans lequel se situent le centre de recherche et le siège social de la Société. Une enveloppe complémentaire de 0,3 million d'euros a été débloquée en 2017. Fin décembre 2018, le montant des dettes financières relatives à ces emprunts s'élève à 4,9 millions d'euros dont 4,4 millions d'euros à long terme.

A fin 2018, la classification en courant et non courant est la suivante :

En milliers d'euros	Courant	Non courant	Total	Dont concours bancaires
Avances remboursables	194	302	496	
Emprunts bancaires	1 783	4 391	6 174	
Autres dettes financières	247	200	447	
TOTAL DETTES FINANCIERES	2 224	4 892	7 117	0

Ci-après, le détail des octrois et remboursements d'avances pour l'exercice 2018 :

En milliers d'euros	Montant	Coût historique
VALEUR AU 31 DECEMBRE 2017	717	761
Part à long terme	481	
Part à court terme	236	
Octroi de l'exercice		
Remboursement de l'exercice	(241)	(241)
Actualisation sur octroi de l'exercice		
Charges financières	20	
VALEUR AU 31 DECEMBRE 2018	496	520 (*)
Part à long terme	302	
Part à court terme	194	

(*) en milliers d'euros	31/12/2018	Moins d'un an	De 1 à 5 ans	Plus de 5 ans
Avance Insuline (2012)	520	200	320	
TOTAL	520	200	320	

En milliers d'euros	31/12/2017	Dettes nouvelles	Remboursement	Variation de change	31/12/2018
Avances remboursables	717		(221)		496
Emprunts bancaires	6 151	1 310	(1 287)	0	6 174
Autres dettes financières	704		(257)		447
TOTAL DETTES FINANCIERES	7 571	1 310	(1 764)	0	7 117

En milliers d'euros	31/12/2018			
	Valeur au bilan	Juste valeur	Ventilation par catégorie d'instruments	
			Juste valeur par résultat	Dettes au coût amorti
Avances remboursables	496	496		496
Autres dettes financières	6 621	6 621		6 621
TOTAL PASSIF FINANCIERS	7 117	7 117		7 117

NOTE 11 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 DECEMBRE 2017	2 241	0	0	2 241
Dotations	514			514
Reprise avec utilisation				0
Reprises sans utilisation				0
VALEUR AU 31 DECEMBRE 2018	2 756	0	0	2 756

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.

Concernant la procédure d'arbitrage en cours à l'encontre de Lilly, Adocia réclame des dommages et intérêts d'un montant réévalué d'environ 1,3 milliard de dollars au titre de l'appropriation et de l'utilisation abusive par Lilly d'informations confidentielles et de découvertes appartenant à Adocia, ainsi qu'au titre de la violation par Lilly de plusieurs accords de collaboration et de confidentialité.

La Société poursuit avec détermination son action devant la justice pour faire valoir ses droits. Elle estime que les contre-demands formulées par Lilly, et portant sur 188 millions de dollars, sont sans fondement.

La décision du Tribunal arbitral est attendue au troisième trimestre 2019.

Les principales hypothèses actuarielles utilisées pour l'évaluation des prestations de retraite sont les suivantes :

<i>En milliers d'euros</i>	31/12/2018	31/12/2017
Hypothèses économiques		
Taux d'actualisation	1,55%	1,30%
Taux d'augmentation annuelle des salaires	5%	entre 5 et 6%
Hypothèses démographiques		
Âge de départ à la retraite	entre 62 et 67 ans	entre 62 et 67 ans
Type de départ à la retraite	Initiative du salarié	Initiative du salarié
Table de mortalité	INSEE 11-13	INSEE 10-12
Taux de charges sociales et fiscales	44,50%	44,50%
Mobilité annuelle	Moyen ou Fort selon catégories	Moyen ou Fort selon catégories
Valeur actuelle des engagements	2 756	2 241
Versements à un fonds		
Provision comptabilisée au bilan	2 756	2 241
Coût des services passés de la période	324	286
Charge financière	33	26
Ecart actuariel	(156)	(191)
Charge annuelle	358	313

NOTE 12 Fournisseurs et autres passifs courants

<i>En milliers d'euros</i>	31/12/2018	31/12/2017
Fournisseurs	7 546	4 931
Comptes auxiliaires fournisseurs	3 657	1 617
Effets à payer		
Factures non parvenues	3 889	3 314
Autres passifs courants	5 084	2 160
Clients créditeurs		
Dettes fiscales et sociales	2 750	2 122
Autres dettes	20	39
Produits constatés d'avance	2 314	0
TOTAL PASSIFS COURANTS D'EXPLOITATION	12 630	7 091

Le poste fournisseurs atteint 7,5 millions d'euros au 31 décembre 2018 contre 4,9 millions d'euros au 31 décembre 2017 et reflète l'activité soutenue en fin d'année 2018 avec, notamment, les audiences devant le Tribunal arbitral qui ont eu lieu en décembre 2018 dans le cadre des procédures engagées contre Eli Lilly.

Les produits constatés d'avance reconnus à fin 2018 pour 2,3 millions d'euros correspondent à la part à moins d'un an du revenu lié au paiement d'avance de Tonghua Dongbao Pharmaceuticals Co. Ltd, non reconnu en chiffre d'affaire en 2018.

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 :

<i>En milliers d'euros</i>	31/12/2018	31/12/2017
Rémunérations dues	959	752
Dettes auprès des organismes sociaux	1 311	1 197
Autres dettes fiscales et sociales	480	173
TOTAL DETTES FISCALES ET SOCIALES	2 750	2 122

La hausse des rémunérations dues et des dettes auprès des organismes sociaux au 31 décembre 2018, par rapport à l'année précédente, s'explique par la hausse de la provision pour congés payés.

Les autres dettes fiscales et sociales au 31 décembre 2018 incluent une provision relative à la CVAE pour 0,3 million d'euros, contre une provision nulle l'an passé.

<i>En milliers d'euros</i>	31/12/2018	31/12/2017
Avances et acomptes		
Autres	20	39
TOTAL AUTRES DETTES	20	39

NOTE 13 Autres passifs non courants

Les autres passifs non courants s'élevaient à 1,7 million d'euros au 31 décembre 2018 et correspondent à la part à plus d'un an des produits constatés d'avances liés au paiement initial réalisé par Tonghua Dongbao en avril 2018.

NOTE 14 Résultat opérationnel

<i>En milliers d'euros</i>	Notes	Exercice 2018 (12 mois)	Exercice 2017 (12 mois)
Produits opérationnels		53 930	27 177
Contrats de recherche et revenus de licences	15	47 389	19 469
Subvention, crédit d'impôt recherche, et autres	16	6 541	7 708
Charges opérationnelles		(44 223)	(35 358)
Achats consommés		(2 188)	(1 740)
Charges de personnel	18	(14 807)	(13 368)
Charges externes	17	(25 630)	(19 019)
Impôts et taxes		(553)	(217)
Dotations aux amortissements & provisions	19	(1 044)	(1 013)
Autres produits et charges opérationnels courants		0	(0)
RESULTAT OPERATIONNEL		9 707	(8 180)

Répartition des charges par destination :

<i>En milliers d'euros</i>	Exercice 2018 (12 mois)	Exercice 2017 (12 mois)
Dépenses de recherche et de développement	(25 760)	(27 074)
Frais généraux	(18 463)	(8 284)
CHARGES OPERATIONNELLES	(44 223)	(35 358)

Les frais généraux se sont élevés à 18,5 millions d'euros en 2018 contre 8,3 millions d'euros en 2017. Cette hausse de 10,2 millions d'euros s'explique principalement à hauteur de 8,5 millions d'euros, par les dépenses liées aux procédures litiges en-cours, et, à hauteur de 1,5 millions d'euros par l'augmentation des dépenses de personnel, notamment suite au versement de primes de performance aux salariés, suite à la signature du partenariat avec la société chinoise Tonghua Dongbao.

Les frais de recherches et développement se décomposent comme suit :

<i>En milliers d'euros</i>	Exercice 2018 (12 mois)	Exercice 2017 (12 mois)
Achats consommés	(2 188)	(1 740)
Charges de personnel	(9 142)	(8 121)
Paievements en actions	(722)	(1 634)
Charges externes	(12 567)	(14 638)
Impôts et taxes	(339)	(131)
Dotations aux amortissements et provisions	(801)	(809)
CHARGES OPERATIONNELLES	(25 760)	(27 074)

NOTE 15 Chiffre d'affaires

<i>En milliers d'euros</i>	Exercice 2018 (12 mois)	Exercice 2017 (12 mois)
Contrat de recherche et de collaboration	0	650
Revenues des licences	47 389	18 819
CHIFFRE D'AFFAIRES	47 389	19 469

Le chiffre d'affaires de la Société provient, à hauteur de 37,1 millions d'euros des contrats de concession de licences signés avec Tonghua Dongbao Pharmaceuticals Co. Ltd en avril 2018. Ces contrats portent sur les combinaisons BioChaperone Lispro et BioChaperone Combo en Chine et dans certains territoires.

La Société a également reconnu en chiffre d'affaires 10,3 millions d'euros (11,6 millions de dollars) au titre d'un paiement d'étape contractuel contesté par Lilly et pour lequel Adocia a obtenu un jugement favorable en août 2018. Le paiement est attendu au cours de l'année 2019, après la conclusion du deuxième volet de l'arbitrage.

Les contrats signés avec Tonghua Dongbao portent sur des projets indépendants dans leur développement et sont considérés comme distincts.

Ils prévoient que la Société :

- bénéficie de paiements initiaux de 40 millions de dollars (BC Combo) et 10 millions de dollars (BC Lispro), rémunérant les licences et les droits exclusifs accordés à Tonghua Dongbao Pharmaceuticals Co. Ltd ainsi que le transfert de savoir-faire et des services associés,
- pourrait bénéficier du remboursement de certains frais de recherche et développement engagés à la demande de Tonghua Dongbao Pharmaceuticals Co. Ltd pendant la durée du contrat,
- est éligible à recevoir des paiements d'étape pouvant atteindre 50 millions de dollars pour BC Combo et 35 millions de dollars pour BC Lispro,
- pourrait percevoir des royalties sur les ventes de ces deux produits sur les territoires concernés

La Société analyse la licence et le transfert de savoir-faire comme deux obligations de performance distinctes :

Les licences accordées par la Société correspondent à des droits d'utilisation. En effet, dès la signature du contrat, Tonghua Dongbao Pharmaceuticals Co. Ltd peut s'approprier les procédés de production des formulations, les adapter à son outil productif et mener le développement clinique des projets BC Combo et BC Lispro.

S'agissant de licences statiques, l'obligation de performance est satisfaite immédiatement. Par conséquent, le revenu au titre de ces licences est reconnu immédiatement à compter de la date à partir de laquelle le client peut commencer à utiliser la licence.

Le transfert de savoir-faire et les services associés ont pour objectif de faciliter l'avancée des projets en faisant bénéficier au partenaire de son expertise en lui proposant un support technique et réglementaire.

Les services attendus :

- Ne modifieront pas les brevets concédés
- Pourraient être réalisés par Dongbao indépendamment d'Adocia. Néanmoins, l'expérience et les compétences d'Adocia dans le domaine permettent une efficacité optimale dans le développement du projet avec des délais raccourcis.

Cette obligation de performance est satisfaite progressivement pendant la réalisation des prestations.

Le revenu au titre de ces prestations est donc reconnu à l'avancement, par comparaison entre les coûts engagés par Adocia et le budget total estimé à date sur la durée du contrat.

Le prix de chaque contrat correspond au paiement initial uniquement. Les paiements d'étape seront intégrés au prix des contrats quand ils deviendront hautement probables.

Pour les redevances perçues dans le cadre de l'exploitation des licences par Tonghua Dongbao Pharmaceuticals Co. Ltd, la Société applique l'exception prévue par la norme IFRS 15 à la règle générale d'évaluation des paiements

variables. Les royalties seront reconnues au fur et à mesure qu'elles deviendront exigibles, c'est-à-dire lorsque Tonghua Dongbao Pharmaceuticals Co. Ltd réalisera des ventes.

La juste valeur de chaque obligation de performance a été estimée par un calcul de VAN (valeur actuelle nette) pour les licences et un budget de dépenses pour les services fournis par Adocia. Toutefois, dans le cadre des contrats signés avec Tonghua Dongbao Pharmaceuticals Co. Ltd, une allocation du prix du contrat, pour lequel ont été exclus les paiements variables, à chaque obligation de performance au prorata de leur juste valeur ne permet pas de couvrir les coûts liés aux prestations de services qu'Adocia prévoit de fournir à Tonghua Dongbao Pharmaceuticals Co. Ltd. Ainsi, dans les comptes 2018, il a été décidé d'appliquer la méthode résiduelle pour affecter le paiement initial aux deux obligations de performance.

Par conséquent, le chiffre d'affaires 2018 de la Société s'élève à 47,4 millions d'euros, dont 37,1 millions d'euros au titre de la concession, à Tonghua Dongbao Pharmaceuticals Co. Ltd, de deux licences produits.

La partie du paiement initial de 50 millions de dollars (41,1 millions d'euros) non reconnue en chiffre d'affaires sur l'année 2018, d'un montant de 4 millions d'euros, sera comptabilisée en revenus à l'avancement des prestations de services de recherche et développement fournies par Adocia dans le cadre du transfert et du développement des produits.

NOTE 16 Autres revenus

En milliers d'euros	Exercice 2018 (12 mois)	Exercice 2017 (12 mois)
Crédit d'impôt recherche	6 368	7 535
Autres	173	173
AUTRES REVENUS	6 541	7 708

Le Crédit d'Impôt Recherche s'élève à 6,4 millions d'euros au 31 décembre 2018 comparé à 7,5 millions d'euros au 31 décembre 2017. Cette baisse est en ligne avec le montant moindre des dépenses de recherche et développement enregistrées cette année et qui sont éligibles au crédit d'impôt recherche.

Une partie des locaux dont Adocia est propriétaire est louée. Cette activité génère des revenus de location à hauteur de 0,2 million d'euros enregistrés sur la ligne « autres produits ».

NOTE 17 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, dont les frais juridiques liés aux procédures d'arbitrage à l'encontre d'Eli Lilly.

NOTE 18 Charges de personnel

Les charges de personnel se répartissent de la manière suivante :

En milliers d'euros	Exercice 2018 (12 mois)	Exercice 2017 (12 mois)
Salaires et indemnités	9 473	8 015
Charges sociales	3 854	2 829
Paiements fondés sur les actions	1 480	2 525
CHARGES DE PERSONNEL	14 807	13 368

	31/12/2018	31/12/2017
Techniciens	58	59
Cadres	74	70
EFFECTIF TOTAL	132	129

Au 31 décembre 2018, la Société comptait 52 chercheurs titulaires d'un doctorat. Près de 80% des effectifs sont directement affectés aux opérations de recherche et développement.

NOTE 19 Amortissements et pertes de valeur

Les dotations nettes aux amortissements et aux provisions s'analysent de la façon suivante :

<i>En milliers d'euros</i>	Exercice 2018 (12 mois)	Exercice 2017 (12 mois)
Amortissements et Provisions sur immobilisations	1 038	1 008
Dotations immobilisations corporelles	768	756
Dotations immobilisations incorporelles	20	12
Dotations immobilisations en crédit-bail	250	239
Dotations / Reprises aux Amortissements et Provisions	6	5
Provisions sur actif circulant (dotations)	6	5
AMORTISSEMENT ET PERTE DE VALEUR	1 044	1 013

NOTE 20 Résultat financier

Le coût de l'endettement financier net se décompose comme suit :

<i>En milliers d'euros</i>	Exercice 2018 (12 mois)	Exercice 2017 (12 mois)
Coût de l'endettement financier net	1 510	(35)
Produits de trésorerie et équivalent de trésorerie	1 659	76
Intérêts calculés sur emprunts et avances conditionnées	(149)	(110)
Perte et gains de change	574	(256)
Autres produits et charges financières	(33)	(45)
RESULTAT FINANCIER	2 051	(335)

Le résultat financier positif à hauteur de 2,1 millions d'euros s'explique notamment par les intérêts courus accordés par le Tribunal arbitral dans le cadre du premier volet de la procédure d'arbitrage engagée à l'encontre d'Eli Lilly. Ils s'élèvent à 1,6 million d'euros à fin décembre 2018.

Des variations de change sont également reconnus pour un montant net de 0,6 millions d'euros.

Les gains et pertes de change étaient classés, dans le document de référence 2017, en autres produits et charges financières.

NOTE 21 Impôt sur les Sociétés

En 2018, la Société constate un bénéfice fiscal soumis à un taux d'imposition réduit de 15%. Ce bénéfice fiscal génère un impôt sur les sociétés de 4,1 millions d'euros, lequel sera intégralement payé par l'imputation d'un crédit d'impôt relatif à la retenue à la source appliquée en Chine lors du paiement initial de Tonghua Dongbao Pharmaceuticals Co. Ltd.

Le montant des déficits fiscaux reportables s'élève à 115,5 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	Exercice 2018 (12 mois)	Exercice 2017 (12 mois)
RESULTAT AVANT IMPÔT	11 758	(8 516)
Impôt théorique au taux standard de la période	(4 048)	2 932
Différences permanentes	11 512	1 717
Déficit fiscal non activé corrigé de la fiscalité différée	(11 607)	(4 684)
CHARGE D'IMPÔT REELLE	(4 144)	(35)
Taux d'impôt réel	35%	0%

NOTE 22 Résultat par action

	Exercice 2018 (12 mois)	Exercice 2017 (12 mois)
RESULTAT NET CONSOLIDÉ (En milliers d'euros)	7 615	(8 550)
Nombre moyen d'actions	6 916 270	6 863 485
RESULTAT NET (PERTE) PAR ACTION (en euros)	1,1	(1,2)
RESULTAT NET (PERTE) PAR ACTION PLEINEMENT DILUÉ (en euros)	1,0	(1,2)

NOTE 23 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.

En milliers d'euros	Exercice 2018 (12 mois)	Exercice 2017 (12 mois)
Avantage court terme	1 035	728
Avantages postérieurs à l'emploi	107	92
Paiements fondés sur des actions	517	290
TOTAL REMUNERATIONS VERSEES AUX PARTIES LIEES	1 658	1 109

NOTE 24 Objectifs et politique de gestion des risques financiers**Risque de change**

Le risque de change est le risque que la juste valeur ou les flux de trésorerie futurs d'un instrument financier fluctue en raison d'une variation des taux de changes. La stratégie de la Société est de favoriser l'euro comme devise dans le cadre de la signature de ses contrats, car les dépenses de la Société sont en grande partie contractées en euros.

Toutefois, à la suite de la concession, à Tonghua Dongbao Pharmaceuticals Co. Ltd, de deux licences pour le développement et la commercialisation de BioChaperone Lispro et de BioChaperone Combo en Chine et dans d'autres territoires d'Asie et du Moyen-Orient en avril 2018, 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 est par conséquent exposée au risque de fluctuation du taux de change entre l'Euro et le Dollar US, comme elle l'avait été durant les accords de licence et de collaboration avec Eli Lilly, entre décembre 2011 et juillet 2013, puis entre décembre 2014 et 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.

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.

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.

Risque de taux

En 2016, 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 près de 35 millions d'euros au 31 décembre 2017 et à près de 40 millions d'euros au 31 décembre 2018. 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.

Risque sur action

La Société ne détient pas de participations non consolidées ou de titres de placement négociables sur un marché réglementé.

NOTE 25 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.

Par ailleurs, la Société a effectué un dépôt à terme pour un montant de 1,5 million d'euros, au titre de la garantie d'une ligne de trésorerie accordée par un établissement bancaire et souscrite pour financer une partie des frais juridiques liés aux demandes d'arbitrage lancées à l'encontre de Lilly.

NOTE 26 Evènements postérieurs à la clôture

Néant.

4.2 Rapport des commissaires aux comptes sur les comptes consolidés

ODICEO
115, boulevard de Stalingrad
CS 52038
69616 Villeurbanne cedex
S.A. au capital de € 275.000
430 130 393 R.C.S. Lyon

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
438 476 913 R.C.S. Nanterre

Commissaire aux Comptes
Membre de la compagnie
régionale de Versailles

Adocia

Exercice clos le 31 décembre 2018

Rapport des commissaires aux comptes sur les comptes consolidés

A l'Assemblée Générale de la société Adocia,

Opinion

En exécution de la mission qui nous a été confiée par vos assemblées générales, nous avons effectué l'audit des comptes consolidés de la société Adocia relatifs à l'exercice clos le 31 décembre 2018, tels qu'ils sont joints au présent rapport.

Nous certifions que les comptes consolidés sont, au regard du référentiel IFRS tel qu'adopté dans l'Union européenne, 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, à la fin de l'exercice, de l'ensemble constitué par les personnes et entités comprises dans la consolidation.

L'opinion formulée ci-dessus est cohérente avec le contenu de notre rapport au comité d'audit.

Fondement de l'opinion

■ Référentiel d'audit

Nous avons effectué notre audit selon les normes d'exercice professionnel applicables en France. Nous estimons que les éléments que nous avons collectés sont suffisants et appropriés pour fonder notre opinion.

Les responsabilités qui nous incombent en vertu de ces normes sont indiquées dans la partie « Responsabilités des commissaires aux comptes relatives à l'audit des comptes consolidés » du présent rapport.

■ Indépendance

Nous avons réalisé notre mission d'audit dans le respect des règles d'indépendance qui nous sont applicables, sur la période du 1^{er} janvier 2018 à la date d'émission de notre rapport, et notamment nous n'avons pas fourni de services interdits par l'article 5, paragraphe 1, du règlement (UE) n° 537/2014 ou par le Code de déontologie de la profession de commissaire aux comptes.

Justification des appréciations - Points clés de l'audit

En application des dispositions des articles L. 823-9 et R. 823-7 du Code de commerce relatives à la justification de nos appréciations, nous portons à votre connaissance les points clés de l'audit relatifs aux risques d'anomalies significatives qui, selon notre jugement professionnel, ont été les plus importants pour l'audit des comptes consolidés de l'exercice, ainsi que les réponses que nous avons apportées face à ces risques.

Les appréciations ainsi portées s'inscrivent dans le contexte de l'audit des comptes consolidés pris dans leur ensemble et de la formation de notre opinion exprimée ci-avant. Nous n'exprimons pas d'opinion sur des éléments de ces comptes consolidés pris isolément.

■ Procédure d'arbitrage avec la société Eli Lilly & Company

Risque identifié	Notre réponse
<p>En février 2018, votre société a annoncé par communiqué de presse avoir déposé de nouvelles demandes d'arbitrage à l'encontre de la société Eli Lilly & Company au titre de l'appropriation et de l'utilisation abusive par la société Eli Lilly & Company d'informations confidentielles et de découvertes appartenant à votre société, ainsi qu'au titre de la violation par la société Eli Lilly & Company de plusieurs accords de collaboration et de confidentialité. Votre société réclame des dommages et intérêts d'un montant d'environ 1,3 milliard de dollars. Dans le cadre de cette deuxième phase de l'arbitrage, la société Eli Lilly & Company a déposé des contre-demands à l'encontre de votre société pour un montant d'environ MUSD 188.</p> <p>En parallèle de cette action, et comme mentionné dans le paragraphe 4.1.6.1 et la note 11 de l'annexe aux comptes consolidés, le 9 octobre 2018, la société Eli Lilly & Company a engagé une action civile contre votre société auprès de la District Court of the Southern District of Indiana, aux Etats-Unis, en vue d'obtenir un jugement déclaratoire relatif aux désignations d'inventeurs pour deux de ses brevets américains portant sur des formulations d'insuline ultra-rapide (brevets américains [de Lilly] Nos. 9,901,623 and 9,993,555).</p> <p>Tel qu'exposé dans la note 11 de l'annexe aux comptes consolidés, votre société considère que les demandes de la société Eli Lilly & Company sont sans fondement et, à ce titre, aucune provision n'a été comptabilisée au 31 décembre 2018.</p> <p>Nous avons considéré ce sujet comme un point clé de l'audit en raison de l'importance des indemnités réclamées par chacune des deux parties et du niveau de jugement requis pour apprécier le bien-fondé de l'absence de provision relative à ce litige et la pertinence de l'information donnée en annexe sur ce litige.</p>	<p>Dans le cadre de notre audit des comptes, nos travaux ont notamment consisté à :</p> <ul style="list-style-type: none"> ▶ prendre connaissance de l'analyse des risques effectuée par votre société, de la documentation correspondante et examiner, le cas échéant, les consultations écrites des conseils externes ; ▶ procéder à une demande de confirmation auprès des avocats en charge de ce litige ; ▶ apprécier avec l'aide de nos experts, qui se sont entretenus avec les avocats de la société, les risques présentés par ce litige et les hypothèses retenues par la direction pour justifier l'absence de provision à la clôture ; ▶ examiner le caractère approprié des informations relatives à ce risque présentées en annexe.

■ Continuité d'exploitation

Risque identifiée	Notre réponse
<p>L'exercice 2017 s'était soldé par un résultat déficitaire de MEUR 8,6 et une consommation de trésorerie de MEUR 23,3 sur l'année. A la clôture de l'exercice 2018, votre groupe présente des réserves négatives de MEUR 41,3 mais un résultat bénéficiaire de MEUR 7,6 et une augmentation de sa trésorerie de MEUR 5,1 (trésorerie de clôture de MEUR 39,8).</p> <p>L'année 2018 a notamment été marquée par la mise en place d'une alliance stratégique avec la société Tonghua Dongbao Pharma Co pour laquelle votre société a reçu un paiement initial total de MUSD 50. Par ailleurs, dans le cadre de la procédure d'arbitrage engagée par votre société à l'encontre de la société Eli Lilly & Company, le premier volet de cette procédure s'est conclu en faveur de votre société, le tribunal ayant condamné la société Eli Lilly & Company à verser le paiement d'étape contesté d'une valeur de MUSD 11,6. L'encaissement des dommages ainsi accordés (montant de MUSD 11,6 auxquels s'ajoutent les intérêts) est attendu en 2019, après la conclusion du deuxième volet de l'arbitrage, tel que mentionné dans la section « Base de préparation des états financiers » de la note 4.1.6.2 de l'annexe aux comptes consolidés.</p> <p>Tel qu'exposé dans la section « Base de préparation des états financiers » de la note 4.1.6.2 de l'annexe aux comptes consolidés, la convention de continuité d'exploitation a été retenue lors de l'arrêt des comptes en raison (i) des mesures de sélection des dépenses relatives aux projets et aux activités prioritaires pour votre groupe et (ii) de la possibilité d'anticiper l'encaissement du crédit d'impôt recherche.</p> <p>Nous avons considéré l'application de cette convention comme un point clé de l'audit dans la mesure où elle repose sur des prévisions de trésorerie, présentant par nature un risque de non-réalisation.</p>	<p>Dans le cadre de notre audit des comptes consolidés, nous avons pris connaissance des éléments prévisionnels présentés au conseil d'administration et analysé les prévisions de flux de trésorerie détaillées préparées par la direction générale pour la période du 1^{er} janvier 2019 au 30 juin 2020. Nos analyses ont consisté à :</p> <ul style="list-style-type: none"> ▶ examiner la cohérence des prévisions avec les données historiques ; ▶ évaluer les hypothèses retenues par la direction, ▶ pour une sélection de décaissements planifiés au titre de dépenses externes pour lesquelles votre groupe a pris un engagement contractuel, rapprocher les montants retenus des contrats concernés ; ▶ pour une sélection de décaissements relatifs aux dépenses externes sur les études pour lesquelles votre groupe n'a pas encore conclu de contrat avec les fournisseurs, comparer les montants retenus aux données sous-tendant les budgets arrêtés par votre direction et aux données historiques relatives à des études de même nature pour évaluer le rythme de facturation ; ▶ apprécier les principales données et hypothèses (charges de personnel, dépenses externes et internes) sur lesquelles se fonde le calcul du crédit d'impôt recherche prévu par votre groupe et la date de son encaissement prévu. <p>Enfin, nous avons évalué si les informations fournies dans la note 4.1.6.1 « Informations relatives à l'entreprise » et dans la section « Base de préparation des états financiers » de la note 4.1.6.2 de l'annexe aux comptes consolidés étaient représentatives de la situation dans laquelle se trouve votre groupe.</p>

■ Reconnaissance des revenus générés par les contrats de licence signés avec la société Tonghua Dongbao Pharma Co

Risque identifié	Notre réponse
<p>En avril 2018, votre société et la société Tonghua Dongbao Pharma Co ont annoncé la mise en place de deux accords de licence pour les produits BioChaperone Lispro et BioChaperone Combo pour le marché chinois et d'autres marchés d'Asie et du Moyen-Orient. Votre société a reçu un paiement initial total de MUSD 50, soit environ MEUR 41,1.</p> <p>La méthode de reconnaissance des revenus générés par ce contrat, conformément à la norme IFRS 15, est décrite dans la note 15 de l'annexe aux comptes consolidés. Ainsi, le paiement initial a été affecté à deux obligations de performance. MEUR 37,1 de chiffre d'affaires ont été reconnus sur l'exercice au titre de ces contrats de concession de licences signés avec la société Tonghua Dongbao Pharma Co. La partie du paiement initial non reconnue en chiffre d'affaires sur l'année 2018, s'élevant donc à MEUR 4, sera comptabilisée en revenus à l'avancement des prestations de services de recherche et développement fournies par votre société dans le cadre du transfert et du développement des produits.</p> <p>En juin 2018, le partenariat avec la société Tonghua Dongbao Pharma Co a été renforcé par la signature de deux contrats d'approvisionnement en insulines glargine et lispro.</p> <p>Nous avons considéré ce sujet comme un point clé de l'audit en raison de l'importance des revenus issus de ces contrats et du niveau de jugement requis pour la détermination du rythme de reconnaissance de ces revenus au compte de résultat, notamment quant à l'avancement des obligations de performance identifiées.</p>	<p>Dans le cadre de notre audit des comptes, nos travaux ont notamment consisté à :</p> <ul style="list-style-type: none"> ▶ examiner les contrats de concession de licences sur les produits développés par votre société: le BioChaperone Lispro et BioChaperone Combo, et les contrats d'approvisionnement conclus avec le client Tonghua Dongbao Pharma Co ; ▶ comprendre la méthodologie mise en place par le client pour identifier les différentes obligations de performance et leur allouer ensuite une partie du prix du contrat ; ▶ apprécier les coûts totaux budgétés pour chaque obligation de performance ; ▶ pour chacune des obligations de performance, apprécier la période de reconnaissance des revenus et le degré d'avancement définis par la société, au regard des coûts engagés. Ainsi, nous avons notamment testé un échantillon des charges encourues sur l'exercice et relatives à chaque obligation de performance, utilisées dans le calcul de l'avancement et donc dans le calcul des revenus à reconnaître sur la période ; ▶ examiner le caractère approprié des informations relatives à ce traitement comptable présentées en annexe.

Vérifications spécifiques

Nous avons également procédé, conformément aux normes d'exercice professionnel applicables en France, aux vérifications spécifiques prévues par les textes légaux et réglementaires des informations relatives au groupe, données dans le rapport de gestion du conseil d'administration.

Nous n'avons pas d'observation à formuler sur leur sincérité et leur concordance avec les comptes consolidés.

Informations résultant d'autres obligations légales et réglementaires

■ Désignation des commissaires aux comptes

Nous avons été nommés commissaires aux comptes de la société Adocia par la décision de l'associé unique du 10 décembre 2011 pour le cabinet ODICEO et par votre assemblée générale du 24 octobre 2011 pour le cabinet ERNST & YOUNG et Autres.

Au 31 décembre 2018, nos cabinets étaient dans la huitième année de leur mission sans interruption, dont sept années depuis que les titres de la société ont été admis aux négociations sur un marché réglementé.

Responsabilités de la direction et des personnes constituant le gouvernement d'entreprise relatives aux comptes consolidés

Il appartient à la direction d'établir des comptes consolidés présentant une image fidèle conformément au référentiel IFRS tel qu'adopté dans l'Union européenne ainsi que de mettre en place le contrôle interne qu'elle estime nécessaire à l'établissement de comptes consolidés ne comportant pas d'anomalies significatives, que celles-ci proviennent de fraudes ou résultent d'erreurs.

Lors de l'établissement des comptes consolidés, il incombe à la direction d'évaluer la capacité de la société à poursuivre son exploitation, de présenter dans ces comptes, le cas échéant, les informations nécessaires relatives à la continuité d'exploitation et d'appliquer la convention comptable de continuité d'exploitation, sauf s'il est prévu de liquider la société ou de cesser son activité.

Il incombe au comité d'audit de suivre le processus d'élaboration de l'information financière et de suivre l'efficacité des systèmes de contrôle interne et de gestion des risques, ainsi que le cas échéant de l'audit interne, en ce qui concerne les procédures relatives à l'élaboration et au traitement de l'information comptable et financière.

Les comptes consolidés ont été arrêtés par le conseil d'administration.

Responsabilités des commissaires aux comptes relatives à l'audit des comptes consolidés

■ Objectif et démarche d'audit

Il nous appartient d'établir un rapport sur les comptes consolidés. Notre objectif est d'obtenir l'assurance raisonnable que les comptes consolidés pris dans leur ensemble ne comportent pas d'anomalies significatives. L'assurance raisonnable correspond à un niveau élevé d'assurance, sans toutefois garantir qu'un audit réalisé conformément aux normes d'exercice professionnel permet de systématiquement détecter toute anomalie significative. Les anomalies peuvent provenir de fraudes ou résulter d'erreurs et sont considérées comme significatives lorsque l'on peut raisonnablement s'attendre à ce qu'elles puissent, prises individuellement ou en cumulé, influencer les décisions économiques que les utilisateurs des comptes prennent en se fondant sur ceux-ci.

Comme précisé par l'article L. 823-10-1 du Code de commerce, notre mission de certification des comptes ne consiste pas à garantir la viabilité ou la qualité de la gestion de votre société.

Dans le cadre d'un audit réalisé conformément aux normes d'exercice professionnel applicables en France, le commissaire aux comptes exerce son jugement professionnel tout au long de cet audit. En outre :

- ▶ il identifie et évalue les risques que les comptes consolidés comportent des anomalies significatives, que celles-ci proviennent de fraudes ou résultent d'erreurs, définit et met en œuvre des procédures d'audit face à ces risques, et recueille des éléments qu'il estime suffisants et appropriés pour fonder son opinion. Le risque de non-détection d'une anomalie significative provenant d'une fraude est plus élevé que celui d'une anomalie significative résultant d'une erreur, car la fraude peut impliquer la collusion, la falsification, les omissions volontaires, les fausses déclarations ou le contournement du contrôle interne ;
 - ▶ il prend connaissance du contrôle interne pertinent pour l'audit afin de définir des procédures d'audit appropriées en la circonstance, et non dans le but d'exprimer une opinion sur l'efficacité du contrôle interne ;
 - ▶ il apprécie le caractère approprié des méthodes comptables retenues et le caractère raisonnable des estimations comptables faites par la direction, ainsi que les informations les concernant fournies dans les comptes consolidés ;
 - ▶ il apprécie le caractère approprié de l'application par la direction de la convention comptable de continuité d'exploitation et, selon les éléments collectés, l'existence ou non d'une incertitude significative liée à des événements ou à des circonstances susceptibles de mettre en cause la capacité de la société à poursuivre son exploitation. Cette appréciation s'appuie sur les éléments collectés jusqu'à la date de son rapport, étant toutefois rappelé que des circonstances ou événements ultérieurs pourraient mettre en cause la continuité d'exploitation. S'il conclut à l'existence d'une incertitude significative, il attire l'attention des lecteurs de son rapport sur les informations fournies dans les comptes consolidés au sujet de cette incertitude ou, si ces informations ne sont pas fournies ou ne sont pas pertinentes, il formule une certification avec réserve ou un refus de certifier ;
 - ▶ il apprécie la présentation d'ensemble des comptes consolidés et évalue si les comptes consolidés reflètent les opérations et événements sous-jacents de manière à en donner une image fidèle ;
 - ▶ concernant l'information financière des personnes ou entités comprises dans le périmètre de consolidation, il collecte des éléments qu'il estime suffisants et appropriés pour exprimer une opinion sur les comptes consolidés. Il est responsable de la direction, de la supervision et de la réalisation de l'audit des comptes consolidés ainsi que de l'opinion exprimée sur ces comptes.
- Rapport au comité d'audit

Nous remettons au comité d'audit un rapport qui présente notamment l'étendue des travaux d'audit et le programme de travail mis en œuvre, ainsi que les conclusions découlant de nos travaux. Nous portons également à sa connaissance, le cas échéant, les faiblesses significatives du contrôle interne que nous avons identifiées pour ce qui concerne les procédures relatives à l'élaboration et au traitement de l'information comptable et financière.

Parmi les éléments communiqués dans le rapport au comité d'audit figurent les risques d'anomalies significatives, que nous jugeons avoir été les plus importants pour l'audit des comptes consolidés de l'exercice et qui constituent de ce fait les points clés de l'audit, qu'il nous appartient de décrire dans le présent rapport.

Nous fournissons également au comité d'audit la déclaration prévue par l'article 6 du règlement (UE) n° 537-2014 confirmant notre indépendance, au sens des règles applicables en France telles qu'elles sont fixées notamment par les articles L. 822-10 à L. 822-14 du Code de commerce et dans le Code de déontologie de la profession de commissaire aux comptes. Le cas échéant, nous nous entretenons avec le comité d'audit des risques pesant sur notre indépendance et des mesures de sauvegarde appliquées.

Villeurbanne et Lyon, le 11 avril 2019

Les Commissaires aux Comptes

ODICEO

ERNST & YOUNG et Autres

Agnès Lamoine

Mohamed Mabrouk

4.3 Comptes annuels sociaux

4.3.1 Bilan, normes françaises

<i>En milliers d'euros normes françaises</i>	31/12/2018	31/12/2017
Immobilisations incorporelles - brutes	157	137
(amortissements et provisions cumulés)	(92)	(72)
Immobilisations incorporelles - nettes	65	65
Immobilisations corporelles :		
Terrains	2 207	2 202
Constructions	4 275	4 275
Installations techniques, matériel et out. Industriel	2 545	2 401
Autres immobilisations corporelles	3 127	2 893
Immobilisations en cours	699	275
Total des immobilisations corporelles brutes	12 853	12 047
(amortissements et provisions cumulés)	(4 522)	(3 767)
Total immobilisations corporelles - nettes	8 330	8 280
Immobilisations financières - nettes	344	137
Actif immobilisé	8 739	8 482
Stocks et encours	131	99
Créances		
Avances, acomptes versés sur commandes	57	70
Créances clients et comptes rattachés	3	30
Autres créances	19 907	9 067
Total Créances	19 966	9 167
Disponibilités et Divers		
Valeurs mobilières de placement	7 057	8 059
Disponibilités	32 725	26 678
Charges constatées d'avance	952	573
Total Disponibilités et Divers	40 734	35 311
Actif circulant	60 832	44 576
Écarts de conversion actif	31	28
TOTAL ACTIF	69 602	53 086

4

<i>En milliers d'euros normes françaises</i>	31/12/2018	31/12/2017
Capital social ou individuel	693	691
Primes d'émission, de fusion, d'apport	79 624	79 625
Report à nouveau	(41 454)	(16 788)
Résultat de l'exercice	9 423	(24 667)
Capitaux propres	48 286	38 861
Avances conditionnées	520	761
Provisions pour risques et charges	31	28
Emprunts et dettes auprès des établissements de crédit	6 174	6 151
Emprunts et dettes financières divers	12	14
Total Dettes financières	6 185	6 164
Dettes fournisseurs et comptes rattachés	7 741	5 085
Dettes fiscales et sociales	2 729	2 119
Dettes sur immo et comptes rattachés	79	23
Autres dettes	20	39
Total Dettes d'exploitation	10 570	7 267
Produits constatés d'avance	4 007	0
Ecart de conversion passif	3	4
TOTAL PASSIF	69 602	53 086

4.3.2 Compte de résultat, normes françaises

<i>En milliers d'euros normes françaises</i>	31/12/2018	31/12/2017
Chiffres d'affaires	47 562	938
Reprises sur amort. et prov., transferts de charges	204	87
Autres produits	261	63
Total des produits d'exploitation	48 028	1 088
Achats de mat. prem. et autres approvisionnements (dont var. stocks)	(2 188)	(1 746)
Autres achats et charges externes	(26 724)	(19 767)
Impôts, taxes et versements assimilés	(553)	(217)
Salaires et traitements	(8 682)	(7 372)
Charges sociales	(3 740)	(2 760)
Dotations aux amortissements et provisions sur immobilisations	(788)	(773)
Dotations aux provisions sur actif circulant	(6)	(5)
Autres charges d'exploitation	(220)	(145)
Total des charges d'exploitation	(42 901)	(32 785)
Résultat d'exploitation	5 126	(31 697)
Produits (ou charges) financiers	2 104	(265)
Résultat courant avant impôt	7 230	(31 963)
Produits (ou charges) exceptionnels	(49)	(239)
Impôts sur les bénéfices	2 242	7 535
BENEFICE OU PERTE	9 423	(24 667)

4.3.3 Annexes aux comptes annuels sociaux

4.3.3.1 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 31/12/2018 est de 69,6 millions d'euros.

Le résultat net comptable est un bénéfice net de 9,4 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 11 mars 2019.

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
 - 2015-05 sur les gains et pertes de changes

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.

Pour préparer ses états financiers, la société a retenu l'hypothèse de la continuité d'exploitation.

En effet, la société accompagne le développement des projets licenciés à Tonghua Dongbao et poursuit ses activités de recherche et développement en focalisant néanmoins ses dépenses sur les projets et les activités prioritaires. L'encaissement des dommages accordés dans le cadre du premier volet de la procédure d'arbitrage lancée contre Lilly (montant de 11,6 millions de dollars plus intérêts) est attendu en 2019, après la conclusion du deuxième volet de l'arbitrage. Dans l'attente de cet encaissement, la possibilité d'anticiper l'encaissement du crédit d'impôt recherche permet à la Société de financer le plan opérationnel défini et ainsi de respecter ses engagements financiers au moins sur les 12 prochains mois.

La méthode de base retenue pour l'évaluation des éléments inscrits en comptabilité est la méthode des coûts historiques.

▪ 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.

▪ 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.

Nature de l'immobilisation	Durée
Logiciels	3-5 ans
Aménagements de terrains	10 ans
Construction, bâtiment	20 ans
Installations techniques	3 à 5 ans (occasion – neuf)
Installations et agencements divers	7 à 10 ans
Matériel de bureau et informatique	3 à 5 ans
Mobilier de bureau	5 ans

Les autres achats d'immobilisations corporelles correspondent à l'acquisition de terrains pour lesquels aucune dépréciation n'a été pratiquée.

▪ Participations 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.

▪ 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 2018, la plus-value latente nette liée à ces placements s'élève à 34,1 milliers d'euros.

▪ 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.

▪ Crédit d'Impôt pour la Compétitivité de l'Emploi

Le Crédit d'Impôt pour la Compétitivité de l'Emploi s'élève à 0,1 million d'euros au titre de l'année 2018, à un niveau stable comparé à 2017. Ce montant est comptabilisé en déduction des charges de personnel.

▪ Chiffre d'affaires

Le chiffre d'affaires de la Société provient, à hauteur de 37,1 millions d'euros des contrats de concession de licences signés avec Tonghua Dongbao Pharmaceuticals Co. Ltd en avril 2018. Ces contrats portent sur les combinaisons BioChaperone Lispro et BioChaperone Combo en Chine et dans certains territoires.

La Société a également reconnu en chiffre d'affaires 10,3 millions d'euros (11,6 millions de dollars) au titre d'un paiement d'étape contractuel contesté par Lilly et pour lequel Adocia a obtenu un jugement favorable en août 2018. Le paiement est attendu au cours de l'année 2019.

Enfin, la Société a enregistré en 2018 des revenus de location d'une partie des locaux dont elle est propriétaire à hauteur de 0,2 million d'euros contre 0,3 millions d'euros en 2017.

▪ Changement de méthodes

Néant.

4.3.3.2 Faits significatifs de l'exercice

L'année 2018 a été marquée par la mise en place d'une alliance stratégique avec la société Tonghua Dongbao Pharmaceuticals Co. Ltd (« THDB »), leader chinois de la production et de la commercialisation d'insuline. En avril 2018, Adocia et THDB ont annoncé la mise en place de deux accords de licence pour les produits BioChaperone® Lispro et BioChaperone® Combo pour le marché chinois et d'autres marchés d'Asie et du Moyen-Orient. Selon les termes des accords de Licence, THDB est responsable des futurs développements, production et commercialisation de BioChaperone Combo et BioChaperone Lispro sur les territoires couverts. Adocia a reçu un paiement initial total de 50 millions de dollars et est éligible à recevoir des paiements d'étape pouvant atteindre un montant maximum de 85 millions de dollars ainsi que des redevances à deux chiffres sur les ventes de ces deux produits sur les territoires concernés. Depuis la signature, les deux sociétés ont activement travaillé au transfert de technologie pour permettre la fabrication des deux produits. THDB envisage d'initier une étude clinique de Phase 3 pour BioChaperone Lispro en 2019 et une première étude clinique sur BioChaperone Combo fin 2019.

En juin 2018, le partenariat avec THDB a été renforcé par deux contrats d'approvisionnement en insulines glargine et lispro. Selon les modalités de ces accords THDB produira et fournira à Adocia les insulines lispro (API) et glargine (API) dans le monde entier, à l'exception de la Chine. Ces accords permettent à Adocia de poursuivre le développement des projets BioChaperone Lispro et BioChaperone Combo et ouvrent de nouvelles opportunités de partenariats. Adocia prépare une étude dite « de bridging » afin de qualifier l'insuline lispro fabriquée par THDB comme source équivalente à l'insuline lispro de Lilly. Cette étude devrait être la seule requise par les agences réglementaires pour permettre l'entrée en phase 3 de BioChaperone Lispro.

D'un point de vue clinique, Adocia a réalisé en 2018 la première étude chez l'homme de BioChaperone Pramlintide Insuline (BC Pram Ins). Cette étude chez les patients diabétiques de type 1, dont les résultats positifs ont été annoncés en septembre 2018, a permis de montrer une diminution de l'excursion glycémique de 97% dans les deux heures suivant un repas avec BC Pram Ins comparé à une insuline prandiale analogue, Humalog®. Le produit a été bien toléré. Adocia prévoit d'initier une deuxième étude, à administration répétée, au deuxième trimestre 2019.

Les développements menés à ce jour sur les différents produits du portefeuille ont mis en valeur des propriétés uniques de la technologie BioChaperone, qui permet notamment d'apporter des améliorations significatives d'agents thérapeutiques isolés et également de combiner plusieurs protéines thérapeutiques. Dans l'optique d'étendre l'application de cette technologie, Adocia a annoncé début 2018 que la technologie BioChaperone serait également déployée à une gamme sélectionnée de thérapies injectables dans plusieurs aires thérapeutiques. Les premiers programmes ajoutés au portefeuille comprennent une version prête à l'emploi du teduglutide pour le traitement du syndrome du grêle court et une combinaison à dose fixe de glucagon et d'exenatide pour le traitement de l'obésité, tous deux en phase préclinique.

Enfin, sur le plan juridique, en août 2018, le premier volet de la procédure d'arbitrage engagée par Adocia à l'encontre de Lilly s'est conclu en faveur d'Adocia. Le Tribunal Arbitral a condamné Lilly à verser le paiement d'étape contesté d'une valeur de 11,6 millions de dollars, ainsi que des intérêts.

La procédure d'arbitrage se poursuit concernant les autres demandes d'Adocia estimées à un montant réévalué de 1,3 milliard de dollars et les contre-demands de Lilly pour un montant de 188 millions de dollars. Une décision du Tribunal arbitral sur ces demandes est attendue au troisième trimestre 2019.

Enfin, en octobre 2018, Lilly a engagé une action civile auprès de la District Court of the Southern District of Indiana en vue d'obtenir un jugement déclaratoire relatif aux désignations d'inventeurs pour deux de ses brevets américains portant sur des formulations d'insuline ultra-rapide (brevets américains de Lilly Nos. 9,901,623 and 9,993,555 intitulés « Formulations ultra-rapides d'insuline »). Lilly précise dans sa plainte que la procédure a été engagée parce qu'Adocia a affirmé que les brevets de Lilly reflètent des contributions inventives d'Adocia. Adocia ne s'attend pas à ce que cette procédure soit résolue dans l'année fiscale en cours

4.3.3.3 Notes sur les états financiers en normes françaises

Sommaire des notes

NOTE 1	Immobilisations incorporelles
NOTE 2	Immobilisations corporelles
NOTE 3	Etat des créances et des dettes
NOTE 4	Charges à payer
NOTE 5	Produits à recevoir
NOTE 6	Charges et produits constatés d'avance
NOTE 7	Composition du capital social
NOTE 8	Effectif
NOTE 9	Avances remboursables et subventions Bpifrance
NOTE 10	Compte de résultat
NOTE 11	Bilan

4

NOTE 1 Immobilisations incorporelles

	31/12/2017	Augmentation/ Reclassement	Diminution	31/12/2018
Frais d'établissement et de développement	11			11
Autres immobilisations incorporelles	126	20	0	146
VALEUR COMPTABLE BRUTE	137	20	0	157
Frais d'établissement et de développement	(11)			(11)
Autres immobilisations incorporelles	(60)	(20)	0	(81)
AMORTISSEMENTS ET DEPRECIATIONS	(72)	(20)	0	(92)
Frais d'établissement et de développement	0			0
Autres immobilisations incorporelles	65	0		65
VALEUR COMPTABLE NETTE	65	0	0	65

NOTE 2 Immobilisations corporelles

	31/12/2017	Augmentation/ Reclassement	Diminution	31/12/2018
Terrain	2 032	0	0	2 032
Aménagement de terrain	170	5	0	175
Construction	4 275	0	0	4 275
Matériel de laboratoire	2 401	157	(13)	2 545
Agencement et installations	1 695	70	0	1 765
Mobilier Matériel de bureau	1 198	163	0	1 362
Immobilisations corporelles en cours	275	424	0	698
VALEUR COMPTABLE BRUTE	12 047	819	(13)	12 853
Terrain	0	0	0	0
Aménagement de terrain	1	17	0	18
Construction	336	214	0	550
Matériel de laboratoire	1 844	218	(13)	2 049
Agencement et installations	782	143	0	925
Mobilier Matériel de bureau	803	177	0	980
AMORTISSEMENT ET DEPRECIATION	3 767	768	(13)	4 522
Terrain	2 032	0	0	2 032
Aménagement de terrain	169	(12)	0	157
Construction	3 939	(214)	0	3 725
Matériel de laboratoire	557	(61)	0	496
Agencement et installations	912	(73)	0	840
Mobilier Matériel de bureau	395	(13)	0	382
Immobilisations corporelles en cours	275	424	0	698
VALEUR COMPTABLE NETTE	8 280	51	0	8 331

Les regroupements d'immobilisations corporelles présentés dans le tableau ci-dessus diffèrent de ceux présentés dans le document de référence 2017. Dans un souci de clarté de l'information financière, les sous-catégories détaillées ci-dessus ont été alignées sur celles présentés dans les annexes sur les comptes consolidés.

NOTE 3 Etat des créances et des dettes

Créances en milliers d'euros	Montant brut	A un an au plus	A plus d'un an
Autres immobilisations financières	344		344
Autres créances clients	3	3	
Sécurité sociale et autres organismes sociaux	15	15	
Etat - Impôts sur les bénéfices (y compris CICE et CIR)	6 786	6 453	333
Etat - Taxe sur la valeur ajoutée	1 001	1 001	
Débiteurs divers	12 162	12 162	
Créances courantes	19 966	19 633	333
Charges constatées d'avance	952	952	
TOTAL GENERAL	21 262	20 586	677

<i>Dettes en milliers d'euros</i>	Montant brut	A un an au plus	A plus d'un an
Emprunts et dettes auprès des établissements de crédit	6 174	1 783	4 390
Emprunts et dettes financières divers	12		12
Dettes financières	6 185	1 783	4 402
Fournisseurs et compte rattachés	7 458	7 458	
Personnel et comptes rattachés	938	938	
Sécurité sociale et autres organismes	1 311	1 311	
Taxe sur la valeur ajoutée	0	0	
Autres impôts taxes et assimilés	479	479	
Dettes sur immo. et comptes rattachés	79	79	
Groupe et associés	283	283	
Autres dettes	20	20	
Dettes d'exploitation	10 570	10 570	
Produits constatés d'avance	4 007	2 314	1 692
TOTAL GENERAL	20 762	14 667	6 095

NOTE 4 Charges à payer

<i>En milliers d'euros normes françaises</i>	31/12/2018	31/12/2017
Dettes fournisseurs et comptes rattachés	3 889	3 314
Dettes fiscales et sociales	1 845	1 258
TOTAL	5 734	4 572

NOTE 5 Produits à recevoir

<i>En milliers d'euros normes françaises</i>	31/12/2018	31/12/2017
Créances clients et comptes rattachés	3	23
Etat	85	107
Autres créances	262	300
Disponibilités	0	6
TOTAL	350	436

NOTE 6 Charges et produits constatés d'avance

<i>En milliers d'euros normes françaises</i>	31/12/2018	31/12/2017
Charges ou produits d'exploitation	(3 055)	573
Charges ou produits financiers		
Charges ou produits exceptionnels		
TOTAL	(3 055)	573

NOTE 7 Composition du capital social

	A l'ouverture de l'exercice	Augmentation de capital (en actions)	A la clôture de l'exercice	Capital social (en euros)
Actions ordinaires	6 910 753	20 491	6 931 244	693 124

NOTE 8 Effectif

	31/12/2018	31/12/2017
Techniciens	58	59
Cadres	72	68
Effectif total	130	127

NOTE 9 Avances remboursables et subventions Bpifrance**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.

En 2018, la Société a remboursé 0,15 million d'euros, tout ou partie du solde étant à rembourser jusqu'en 2020 (cf. Chapitre 1.3.7)

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 Prospection avec la Coface en date du 26 octobre 2012.

Selon les termes du contrat, la Coface garantit le remboursement de 75% du montant des dépenses engagées sur une période de garantie fixée à 4 ans courant du 1^{er} 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 1^{er} 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 1^{er} 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'euros et selon les modalités prévues au contrat et figurant ci-dessus.

Sur l'année 2018, suite à la signature du partenariat avec la société chinoise Tonghua Dongbao Pharmaceuticals Co. Ltd, la Société a procédé au remboursement de la totalité de l'avance consentie soit 91 milliers d'euros, conformément aux termes du contrat.

La Société ayant généré du chiffre d'affaires en Chine en 2018, l'intégralité de cette avance a été remboursée en décembre 2018.

NOTE 10 Compte de résultat

Le chiffre d'affaires de la Société de 47,6 millions d'euros est principalement issu :

- des contrats signés avec Tonghua Dongbao Pharmaceuticals Co. Ltd avril 2018, à hauteur de 37,1 millions d'euros
- de l'obtention d'un jugement favorable en août 2018 au titre d'un paiement d'étape contractuel contesté par Lilly, à hauteur de 10,3 millions d'euros (11,6 millions de dollars)

En milliers d'euros normes françaises	Exercice 2018 (12 mois)	Exercice 2017 (12 mois)
Chiffres d'affaires	47 562	938
Reprises sur amort. et prov., transferts de charges	204	87
Autres produits	261	63
Total des produits d'exploitation	48 028	1 088

En 2018, les charges d'exploitation se sont élevées à 42,9 millions d'euros contre 32,8 millions d'euros en 2017 et comprennent les postes suivants :

En milliers d'euros normes françaises	Exercice 2018 (12 mois)	Exercice 2017 (12 mois)
Achats de mat. prem. et autres approvisionnements	(2 188)	(1 746)
Autres achats et charges externes	(26 724)	(19 767)
Impôts, taxes et versements assimilés	(553)	(217)
Charges de personnel	(12 422)	(10 132)
Dotations aux amortissements et provisions	(795)	(778)
Autres charges d'exploitation	(220)	(145)
Total des charges d'exploitation	(42 901)	(32 785)

Le résultat d'exploitation est bénéficiaire de 5,1 millions d'euros contre un déficit de 32,8 millions d'euros pour l'exercice précédent.

Le résultat financier net est un gain de 2,1 millions d'euros au 31 décembre 2018 comparé à une perte de 0,3 million d'euros l'an dernier. Il est constitué principalement des intérêts courus accordés par le Tribunal arbitral dans le cadre du premier volet de la procédure engagée à l'encontre d'Eli Lilly, lesquels s'élèvent à 1,6 million d'euros à fin décembre 2018. Des variations de change sont également reconnues pour un montant net de 0,6 millions d'euros.

En conséquence, le résultat courant avant impôts est positif à 7,2 millions d'euros contre une perte de 32 millions d'euros pour l'exercice précédent.

Après prise en compte du Crédit d'Impôt Recherche d'un montant de 6,4 millions et de la charge d'impôt à hauteur de 4,1 millions d'euros, le résultat de l'exercice 2018 se solde par un résultat net après impôts de 9,4 millions d'euros contre une perte nette de 24,7 millions d'euros l'année précédente. Il est précisé que l'impôt sur les sociétés relatif à l'année 2018 sera intégralement payé par l'imputation du crédit d'impôt relatif à la retenue à la source appliquée, en Chine, lors du paiement initial de Tonghua Dongbao Pharmaceuticals Co. Ltd.

NOTE 11 Bilan

Actif

L'**actif immobilisé** s'élève à 8,7 millions d'euros au 31 décembre 2018 comparé à 8,5 millions d'euros au 31 décembre 2017. L'augmentation nette de 0,2 million d'euros provient principalement des travaux de rénovation de deux plateaux de 450 m² destinés principalement aux activités du département Analyse, pour un montant qui atteint 0,5 million d'euros au 31 décembre 2018.

L'**actif circulant** s'élève à 60,8 millions d'euros comparé à 44,6 millions d'euros l'an dernier. Il est composé des éléments suivants :

- Le poste « Trésorerie et équivalents de trésorerie » est passé de 34,7 millions d'euros au 31 décembre 2017 à 39,8 millions d'euros au 31 décembre 2018. L'amélioration du poste de 5 millions d'euros sur l'exercice reflète l'encaissement du paiement initial de Tonghua Dongbao Pharmaceuticals Co. Ltd pour 37,2 millions d'euros (45 millions de dollars), nets de retenue à la source en Chine, ainsi qu'un niveau de dépenses similaire à celui de l'an dernier, après retraitement des dépenses liées aux procédures juridiques menées à l'encontre d'Eli Lilly.

- Le poste « autres créances » qui s'établit à 19,9 millions d'euros au 31 décembre 2018 comparé à 9,1 millions d'euros l'an dernier. Il comprend notamment la créance de 11,9 millions d'euros liée au gain du premier volet de la procédure d'arbitrage engagée par Adocia à l'encontre d'Eli Lilly. Ces 11,9 millions d'euros se décomposent en 10,3 millions d'euros pour l'exécution de la clause contractuelle (11,6 millions de dollars) et 1,6 million d'euros au titre des intérêts courus accordés par le Tribunal arbitral. Le poste « autres créances » comprend également les créances envers l'Etat, notamment le Crédit d'Impôt Recherche de l'exercice (CIR) pour 6,4 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).

En application de l'article L. 441-6-1 du code de commerce, les factures émises non réglées à la date de clôture de l'exercice dont le terme est échu s'établissent comme suit :

Créances en milliers d'euros	Factures émises non réglées à la date de clôture de l'exercice dont le terme est échu				
	1 à 30 jours	31 à 60 jours	61 à 90 jours	91 jours et plus	Total
(A) Tranches de retard de paiement					
Nombre de factures concernées	0	0	0	0	0
Montant total des factures concernées TTC	0	0	0	0	0
Pourcentage du chiffre d'affaires de l'exercice TTC	0%	0%	0%	0%	0%
(B) Factures exclues du (A) relatives à des dettes et créances litigieuses ou non comptabilisées					
Nombre de factures exclues			0		
Montant total des factures exclues TTC			0		
(C) Délais de paiement de référence utilisés					
Délais de paiement utilisés pour le calcul des retards de paiement	Délais contractuels : à réception de facture				

Les charges constatées d'avance s'élèvent à 1 million d'euros en 2018, comparé à 0,6 million d'euros à fin 2017.

Passif

Les capitaux propres de la Société s'élèvent à 48,2 millions d'euros comparé à 38,9 millions d'euros l'an dernier. Le capital social s'établit à 693 124 euros au 31 décembre 2018, contre 691 075 euros au terme de l'exercice précédent. La prime d'émission de 79,6 millions d'euros en fin d'exercice 2018 est stable par rapport à 2017.

Le compte de report à nouveau débiteur s'élève à 41,5 millions d'euros fin 2018 comparé à 16,8 millions d'euros fin 2017, la variation correspondant à l'affectation de la perte de l'exercice 2017 pour 24,7 millions d'euros.

Les avances conditionnées sont en diminution de 0,2 million d'euros à 0,5 million d'euros au 31 décembre 2018 (voir note 9 concernant les avances remboursables).

Situation d'endettement de la Société au regard du volume et de la complexité des affaires

Les dettes financières s'élèvent à 6,2 millions d'euros à fin décembre 2018, à un niveau stable comparé à fin 2017.

Les « dettes fiscales et sociales » s'élèvent à 2,7 millions, en hausse de 0,6 million d'euros par rapport à fin 2017. Cela s'explique par l'augmentation de la provision pour congés payés de 0,2 million d'euros et par la constatation d'une provision au titre de la cotisation sur la valeur ajoutée des entreprises (CVAE) à hauteur de 0,3 million d'euros.

Les « dettes fournisseurs » s'établissent à 7,7 millions d'euros comparé à 5,1 millions d'euros fin décembre 2017, ce qui s'explique par une activité soutenue en fin d'année 2018 avec, notamment, les audiences devant le Tribunal arbitral qui ont eu lieu en décembre 2018 dans le cadre des procédures engagées contre Eli Lilly.

En application de l'article L. 441-6-1 du code de commerce, les factures reçues non réglées à la date de clôture de l'exercice dont le terme est échu s'établissent comme suit :

Dettes en milliers d'euros	Factures reçues non réglées à la date de clôture de l'exercice dont le terme est échu				Total
	1 à 30 jours	31 à 60 jours	61 à 90 jours	91 jours et plus	
(A) Tranches de retard de paiement					
Nombre de factures concernées	41	5	2	3	51
Montant total des factures concernées TTC	1 548	9	6	36	1 598
Pourcentage du montant total des achats de l'exercice TTC	5%	0%	0%	0%	5%
(B) Factures exclues du (A) relatives à des dettes et créances litigieuses ou non comptabilisées					
Nombre de factures exclues			15		
Montant total des factures exclues TTC			56		
(C) Délais de paiement de référence utilisés					
Délais de paiement utilisés pour le calcul des retards de paiement	Délais contractuels : selon le fournisseur, à réception de facture, à 30 jours nets, à 45 jours nets, etc.				

Une facture d'un montant de 1,2 million de dollars a été reçue par la Société pendant sa fermeture annuelle, fin décembre 2018. Cela explique le montant élevé des factures non réglées à fin 2018.

4.3.3.4 Proposition d'affectation des résultats de l'exercice 2018

Il est proposé d'affecter le bénéfice de l'exercice clos le 31 décembre 2018 s'élevant à 9,4 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.

4.3.3.5 Dépenses non déductibles fiscalement

En application de l'article 223 quater du Code Général des Impôts, la Société n'a engagé aucune dépense somptuaire et charge non déductible visée à l'article 39-4 de ce code, au titre des comptes de l'exercice clos le 31 décembre 2018.

4.3.3.6 Engagement hors bilan

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 2,8 millions d'euros au 31 décembre 2018 contre 2,2 millions d'euros au 31 décembre 2017. (Se référer à la note 11 des annexes aux comptes consolidés établis en normes IFRS, présente dans le paragraphe 4.16 du présent document de référence).

Signature de crédits baux

La Société possède plusieurs biens financés par crédit-bail. Fin décembre 2018, elle est détentrice de quatre contrats. Ces contrats portent sur des équipements dont la valeur totale d'acquisition est de 1 million d'euros. Les financements sont d'une durée de 4 ans pour trois contrats (0,8 millions d'euros) et de 3 ans pour le dernier (0,1 million d'euros).

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.

Par ailleurs, la Société a effectué un dépôt à terme pour un montant de 1,5 million d'euros, au titre de la garantie d'une ligne de trésorerie accordée par un établissement bancaire et souscrite pour financer une partie des frais juridiques liés aux demandes d'arbitrage lancées à l'encontre de Lilly.

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 5.1.5 du présent document de référence.

4.3.3.7 Honoraires des commissaires aux comptes

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 normes françaises</i>	Ernst & Young		Odicéo	
	31/12/2018	31/12/2017	31/12/2018	31/12/2017
Commissariat aux comptes, certification, examen des comptes individuels et comptes consolidés	43	41	43	42
Autres prestations et diligences directement liées à la mission du commissaire aux comptes		3		
Sous-total Audit	43	44	43	42
Autres prestations fiscales				
Autres prestations et diligences directement liées à la mission du commissaire aux comptes				
Sous-total Autres prestations	0	0	0	0
TOTAL	43	44	43	42

4.3.3.8 Evènements postérieurs à la clôture

Néant.

4.3.3.9 Tableau des résultats des cinq derniers exercices

<i>En milliers d'euros normes françaises</i>	31/12/2018	31/12/2017	31/12/2016	31/12/2015	31/12/2014
Capital de l'exercice (en euros)					
Capital social	693 124	691 075	685 976	684 636	621 608
Nombre des actions ordinaires existantes	6 931 244	6 910 753	6 859 763	6 846 363	6 216 076
Nombre des actions à dividendes ordinaires existantes	6 931 244	6 910 753	6 859 763	6 846 363	6 216 076
Nombre maximal d'actions futures à créer					
par conversion d'obligations					
par exercice de droit à souscription	75 695	62 900	105 755	61 750	2 800
Opérations et résultats de l'exercice (en milliers d'euros)					
Chiffre d'affaires hors taxes	47 562	938	11 976	26 189	41 043
Résultat avant impôts, participation des salariés et dot. aux amort. et prov.	7 976	(31 424)	(21 096)	(2 131)	24 994
Impôts sur les bénéfices	(2 242)	(7 535)	(7 812)	(7 101)	617
Participation des salariés due aux titres de l'exercice					421
Résultat après impôts, participation des salariés et dot. aux amort. et prov.	9 423	(24 667)	(13 993)	4 478	23 733
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.	1	(3)	(2)	1	4
Résultat après impôts, participation des salariés, et dot. aux amort. et prov.	1	(4)	(2)	1	4
Dividende attribué à chaque action					
Personnel (en milliers d'euros)					
Effectif moyen des salariés employés pendant l'exercice	127	126	120	95	77
Montant de la masse salariale de l'exercice	(8 682)	(7 372)	(7 622)	6 410	4 982
Montant des sommes versées au titre des avantages sociaux de l'ex (Sécurité sociale, œuvres sociales)	3 732	3 593	3 502	2 953	2 329

4.4 Rapport des commissaires aux comptes sur les comptes sociaux

ODICEO
115, boulevard de Stalingrad
CS 52038
69616 Villeurbanne cedex
S.A. au capital de € 275.000
430 130 393 R.C.S Lyon

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
438 476 913 R.C.S. Nanterre

Commissaire aux Comptes
Membre de la compagnie
régionale de Versailles

4

Adocia

Exercice clos le 31 décembre 2018

Rapport des commissaires aux comptes sur les comptes annuels

A l'Assemblée Générale de la société Adocia,

Opinion

En exécution de la mission qui nous a été confiée par vos assemblées générales, nous avons effectué l'audit des comptes annuels de la société Adocia relatifs à l'exercice clos le 31 décembre 2018, tels qu'ils sont joints au présent rapport.

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.

L'opinion formulée ci-dessus est cohérente avec le contenu de notre rapport au comité d'audit.

Fondement de l'opinion

■ Référentiel d'audit

Nous avons effectué notre audit selon les normes d'exercice professionnel applicables en France. Nous estimons que les éléments que nous avons collectés sont suffisants et appropriés pour fonder notre opinion.

Les responsabilités qui nous incombent en vertu de ces normes sont indiquées dans la partie « Responsabilités des commissaires aux comptes relatives à l'audit des comptes annuels » du présent rapport.

■ Indépendance

Nous avons réalisé notre mission d'audit dans le respect des règles d'indépendance qui nous sont applicables, sur la période du 1^{er} janvier 2018 à la date d'émission de notre rapport, et notamment nous n'avons pas fourni de services interdits par l'article 5, paragraphe 1, du règlement (UE) n° 537/2014 ou par le Code de déontologie de la profession de commissaire aux comptes.

Justification des appréciations - Points clés de l'audit

En application des dispositions des articles L. 823-9 et R. 823-7 du Code de commerce relatives à la justification de nos appréciations, nous portons à votre connaissance les points clés de l'audit relatifs aux risques d'anomalies significatives qui, selon notre jugement professionnel, ont été les plus importants pour l'audit des comptes annuels de l'exercice, ainsi que les réponses que nous avons apportées face à ces risques.

Les appréciations ainsi portées s'inscrivent dans le contexte de l'audit des comptes annuels pris dans leur ensemble et de la formation de notre opinion exprimée ci-avant. Nous n'exprimons pas d'opinion sur des éléments de ces comptes annuels pris isolément.

■ Procédure d'arbitrage avec la société Eli Lilly & Company

Risque identifié	Notre réponse
<p>En février 2018, votre société a annoncé par communiqué de presse avoir déposé de nouvelles demandes d'arbitrage à l'encontre de la société Eli Lilly & Company au titre de l'appropriation et de l'utilisation abusive par la société Eli Lilly & Company d'informations confidentielles et de découvertes appartenant à votre société, ainsi qu'au titre de la violation par la société Eli Lilly & Company de plusieurs accords de collaboration et de confidentialité. Votre société réclame des dommages et intérêts d'un montant d'environ 1,3 milliard de dollars. Dans le cadre de cette deuxième phase de l'arbitrage, la société Eli Lilly & Company a déposé des contre-demandes à l'encontre de votre société pour un montant d'environ MUSD 188.</p> <p>En parallèle de cette action, et comme mentionné dans le paragraphe 4.3.3.2 « Faits significatifs de l'exercice », le 9 octobre 2018, la société Eli Lilly & Company a engagé une action civile contre votre société auprès de la District Court of the Southern District of Indiana, aux Etats-Unis, en vue d'obtenir un jugement déclaratoire relatif aux désignations d'inventeurs pour deux de ses brevets américains portant sur des formulations d'insuline ultra-rapide (brevets américains [de Lilly] Nos. 9,901,623 and 9,993,555).</p> <p>Tel qu'exposé dans la note 11 de l'annexe aux comptes annuels, votre société considère que les demandes de la société Eli Lilly & Company sont sans fondement et, à ce titre, aucune provision n'a été comptabilisée au 31 décembre 2018.</p> <p>Nous avons considéré ce sujet comme un point clé de l'audit en raison de l'importance des indemnités réclamées par chacune des deux parties et du niveau de jugement requis pour apprécier le bien-fondé de l'absence de provision relative à ce litige et la pertinence de l'information donnée en annexe sur ce litige.</p>	<p>Dans le cadre de notre audit des comptes, nos travaux ont notamment consisté à :</p> <ul style="list-style-type: none"> ▶ prendre connaissance de l'analyse des risques effectuée par votre société, de la documentation correspondante et examiner, le cas échéant, les consultations écrites des conseils externes ; ▶ procéder à une demande de confirmation auprès des avocats en charge de ce litige ; ▶ apprécier avec l'aide de nos experts, qui se sont entretenus avec les avocats de la société, les risques présentés par ce litige et les hypothèses retenues par la direction pour justifier l'absence de provision à la clôture ; ▶ examiner le caractère approprié des informations relatives à ce risque présentées en annexe.

■ Continuité d'exploitation

Risque identifié	Notre réponse
<p>L'exercice 2017 s'était soldé par un résultat déficitaire de MEUR 8,6 et une consommation de trésorerie de MEUR 23,3 sur l'année. A la clôture de l'exercice 2018, votre groupe présente des réserves négatives de MEUR 41,3 mais un résultat bénéficiaire de MEUR 7,6 et une augmentation de sa trésorerie de MEUR 5,1 (trésorerie de clôture de MEUR 39,8).</p> <p>L'année 2018 a notamment été marquée par la mise en place d'une alliance stratégique avec la société Tonghua Dongbao Pharma Co pour laquelle votre société a reçu un paiement initial total de MUSD 50. Par ailleurs, dans le cadre de la procédure d'arbitrage engagée par votre société à l'encontre de la société Eli Lilly & Company, le premier volet de cette procédure s'est conclu en faveur de votre société, le tribunal ayant condamné la société Eli Lilly & Company à verser le paiement d'étape contesté d'une valeur de MUSD 11,6. L'encaissement des dommages ainsi accordés (montant de MUSD 11,6 auxquels s'ajoutent les intérêts) est attendu en 2019, après la conclusion du deuxième volet de l'arbitrage, tel que mentionné dans la section « Règles et méthodes comptables » de la note 4.3.3.1 de l'annexe aux comptes annuels.</p> <p>Tel qu'exposé dans la section « Règles et méthodes comptables » de la note 4.3.3.1 de l'annexe aux comptes annuels, la convention de continuité d'exploitation a été retenue lors de l'arrêt des comptes en raison (i) des mesures de sélection des dépenses relatives aux projets et aux activités prioritaires pour votre groupe et (ii) de la possibilité d'anticiper l'encaissement du crédit d'impôt recherche.</p> <p>Nous avons considéré l'application de cette convention comme un point clé de l'audit dans la mesure où elle repose sur des prévisions de trésorerie, présentant par nature un risque de non-réalisation.</p>	<p>Dans le cadre de notre audit des comptes annuels, nous avons pris connaissance des éléments prévisionnels présentés au conseil d'administration et analysé les prévisions de flux de trésorerie détaillées préparées par la direction générale pour la période du 1^{er} janvier 2019 au 30 juin 2020. Nos analyses ont consisté à :</p> <ul style="list-style-type: none"> ▶ examiner la cohérence des prévisions avec les données historiques ; ▶ évaluer les hypothèses retenues par la direction ; ▶ pour une sélection de décaissements planifiés au titre de dépenses externes pour lesquelles votre groupe a pris un engagement contractuel, rapprocher les montants retenus des contrats concernés ; ▶ pour une sélection de décaissements relatifs aux dépenses externes sur les études pour lesquelles votre groupe n'a pas encore conclu de contrat avec les fournisseurs, comparer les montants retenus aux données sous-tendant les budgets arrêtés par votre direction et aux données historiques relatives à des études de même nature pour évaluer le rythme de facturation ; ▶ apprécier les principales données et hypothèses (charges de personnel, dépenses externes et internes) sur lesquelles se fonde le calcul du crédit d'impôt recherche prévu par votre groupe et la date de son encaissement prévu. <p>Enfin, nous avons évalué si les informations fournies dans la section « Règles et méthodes comptables » de la note 4.3.3.1 de l'annexe aux comptes annuels étaient représentatives de la situation dans laquelle se trouve votre société.</p>

Vérifications spécifiques

Nous avons également procédé, conformément aux normes d'exercice professionnel applicables en France, aux vérifications spécifiques prévues par les textes légaux et réglementaires.

■ Informations données dans le rapport de gestion et dans les autres documents sur la situation financière et les comptes annuels adressés aux actionnaires

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 autres documents sur la situation financière et les comptes annuels adressés aux actionnaires.

Nous attestons de la sincérité et de la concordance avec les comptes annuels des informations relatives aux délais de paiement mentionnées à l'article D. 441-4 du Code de commerce.

■ Informations relatives au gouvernement d'entreprise

Nous attestons de l'existence, dans la section du rapport de gestion du conseil d'administration consacrée au gouvernement d'entreprise, des informations requises par les articles L. 225-37-3 et L. 225-37-4 du Code de commerce.

Concernant les informations fournies en application des dispositions de l'article L. 225-37-3 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.

Concernant les informations relatives aux éléments que votre société a considéré susceptibles d'avoir une incidence en cas d'offre publique d'achat ou d'échange, fournies en application des dispositions de l'article L. 225-37-5 du Code de commerce, nous avons vérifié leur conformité avec les documents dont elles sont issues et qui nous ont été communiqués. Sur la base de ces travaux, nous n'avons pas d'observation à formuler sur ces informations.

■ Autres 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.

Informations résultant d'autres obligations légales et réglementaires

■ Designation des commissaires aux comptes

Nous avons été nommés commissaires aux comptes de la société Adocia par la décision de l'associé unique du 10 décembre 2011 pour le cabinet ODICEO et par votre assemblée générale du 24 octobre 2011 pour le cabinet ERNST & YOUNG et Autres.

Au 31 décembre 2018, nos cabinets étaient dans la huitième année de leur mission sans interruption, dont sept années depuis que les titres de la société ont été admis aux négociations sur un marché réglementé.

Responsabilités de la direction et des personnes constituant le gouvernement d'entreprise relatives aux comptes annuels

Il appartient à la direction d'établir des comptes annuels présentant une image fidèle conformément aux règles et principes comptables français ainsi que de mettre en place le contrôle interne qu'elle estime nécessaire à l'établissement de comptes annuels ne comportant pas d'anomalies significatives, que celles-ci proviennent de fraudes ou résultent d'erreurs.

Lors de l'établissement des comptes annuels, il incombe à la direction d'évaluer la capacité de la société à poursuivre son exploitation, de présenter dans ces comptes, le cas échéant, les informations nécessaires relatives à la continuité d'exploitation et d'appliquer la convention comptable de continuité d'exploitation, sauf s'il est prévu de liquider la société ou de cesser son activité.

Il incombe au comité d'audit de suivre le processus d'élaboration de l'information financière et de suivre l'efficacité des systèmes de contrôle interne et de gestion des risques, ainsi que le cas échéant de l'audit interne, en ce qui concerne les procédures relatives à l'élaboration et au traitement de l'information comptable et financière.

Les comptes annuels ont été arrêtés par le conseil d'administration.

Responsabilités des commissaires aux comptes relatives à l'audit des comptes annuels

■ Objectif et démarche d'audit

Il nous appartient d'établir un rapport sur les comptes annuels. Notre objectif est d'obtenir l'assurance raisonnable que les comptes annuels pris dans leur ensemble ne comportent pas d'anomalies significatives. L'assurance raisonnable correspond à un niveau élevé d'assurance, sans toutefois garantir qu'un audit réalisé conformément aux normes d'exercice professionnel permet de systématiquement détecter toute anomalie significative. Les anomalies peuvent provenir de fraudes ou résulter d'erreurs et sont considérées comme significatives lorsque l'on peut raisonnablement s'attendre à ce qu'elles puissent, prises individuellement ou en cumule, influencer les décisions économiques que les utilisateurs des comptes prennent en se fondant sur ceux-ci.

Comme précisé par l'article L. 823-10-1 du Code de commerce, notre mission de certification des comptes ne consiste pas à garantir la viabilité ou la qualité de la gestion de votre société.

Dans le cadre d'un audit réalisé conformément aux normes d'exercice professionnel applicables en France, le commissaire aux comptes exerce son jugement professionnel tout au long de cet audit. En outre :

- ▶ il identifie et évalue les risques que les comptes annuels comportent des anomalies significatives, que celles-ci proviennent de fraudes ou résultent d'erreurs, définit et met en œuvre des procédures d'audit face à ces risques, et recueille des éléments qu'il estime suffisants et appropriés pour fonder son opinion. Le risque de non-détection d'une anomalie significative provenant d'une fraude est plus élevé que celui d'une anomalie significative résultant d'une erreur, car la fraude peut impliquer la collusion, la falsification, les omissions volontaires, les fausses déclarations ou le contournement du contrôle interne ;
- ▶ il prend connaissance du contrôle interne pertinent pour l'audit afin de définir des procédures d'audit appropriées en la circonstance, et non dans le but d'exprimer une opinion sur l'efficacité du contrôle interne ;
- ▶ il apprécie le caractère approprié des méthodes comptables retenues et le caractère raisonnable des estimations comptables faites par la direction, ainsi que les informations les concernant fournies dans les comptes annuels ;

- ▶ il apprécie le caractère approprié de l'application par la direction de la convention comptable de continuité d'exploitation et, selon les éléments collectés, l'existence ou non d'une incertitude significative liée à des événements ou à des circonstances susceptibles de mettre en cause la capacité de la société à poursuivre son exploitation. Cette appréciation s'appuie sur les éléments collectés jusqu'à la date de son rapport, étant toutefois rappelé que des circonstances ou événements ultérieurs pourraient mettre en cause la continuité d'exploitation. S'il conclut à l'existence d'une incertitude significative, il attire l'attention des lecteurs de son rapport sur les informations fournies dans les comptes annuels au sujet de cette incertitude ou, si ces informations ne sont pas fournies ou ne sont pas pertinentes, il formule une certification avec réserve ou un refus de certifier ;
 - ▶ il apprécie la présentation d'ensemble des comptes annuels et évalue si les comptes annuels reflètent les opérations et événements sous-jacents de manière à en donner une image fidèle.
- Rapport au comité d'audit

Nous remettons au comité d'audit un rapport qui présente notamment l'étendue des travaux d'audit et le programme de travail mis en œuvre, ainsi que les conclusions découlant de nos travaux. Nous portons également à sa connaissance, le cas échéant, les faiblesses significatives du contrôle interne que nous avons identifiées pour ce qui concerne les procédures relatives à l'élaboration et au traitement de l'information comptable et financière.

Parmi les éléments communiqués dans le rapport au comité d'audit figurent les risques d'anomalies significatives, que nous jugeons avoir été les plus importants pour l'audit des comptes annuels de l'exercice et qui constituent de ce fait les points clés de l'audit, qu'il nous appartient de décrire dans le présent rapport.

Nous fournissons également au comité d'audit la déclaration prévue par l'article 6 du règlement (UE) n° 537-2014 confirmant notre indépendance, au sens des règles applicables en France telles qu'elles sont fixées notamment par les articles L. 822-10 à L. 822-14 du Code de commerce et dans le Code de déontologie de la profession de commissaire aux comptes. Le cas échéant, nous nous entretenons avec le comité d'audit des risques pesant sur notre indépendance et des mesures de sauvegarde appliquées.

Villeurbanne et Lyon, le 11 avril 2019

Les Commissaires aux Comptes

ODICEO

ERNST & YOUNG et Autres

Agnès Lamoine

Mohamed Mabrouk



5
INFORMATIONS
SUR LA SOCIÉTÉ
ET SON CAPITAL



Chapitre 5

5	INFORMATIONS SUR LA SOCIETE ET SUR SON CAPITAL	188
5.1	Capital social	188
5.1.1	Montant du capital social	188
5.1.2	Titres non représentatifs du capital	188
5.1.3	Etats des nantissements, garanties et sûretés pesant sur les actions de la Société	188
5.1.4	Acquisition par la Société de ses propres actions	188
5.1.5	Capital potentiel	190
5.2	Capital autorisé	195
5.2.1	Délégations en cours et utilisations faites	195
5.2.2	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	197
5.2.3	Historique du capital social	197
5.3	Actes constitutifs et statuts	198
5.3.1	Objet social	198
5.3.2	Organes de direction et de surveillance	198
5.3.3	Droits, privilèges et restrictions attachés aux actions de la Société	201
5.3.4	Modalités de modification des droits des actionnaires	203
5.3.5	Assemblées générales d'actionnaires	203
5.3.6	Dispositifs permettant de retarder, différer ou empêcher un changement de contrôle	204
5.3.7	Stipulations particulières régissant les modifications du capital	204
5.4	Principaux actionnaires	205
5.4.1	Evolution de la répartition du capital de la Société sur les 2 dernières années, sur une base non diluée	205
5.4.2	Répartition du capital et des droits de vote au 31 décembre 2018 sur une base pleinement diluée	206
5.4.3	Actionnaires significatifs non représentés au conseil d'administration	207
5.4.4	Droits de vote des principaux actionnaires	207
5.4.5	Contrôle de la Société	207
5.4.6	Accords pouvant entraîner un changement de contrôle	207
5.4.7	Etat des nantissements d'actions de la Société	207
5.5	Conventions réglementées	207
5.5.1	Convention intra-groupe	208
5.5.2	Opérations avec les apparentés	208
5.5.3	Rapport des commissaires aux comptes sur les conventions règlementées établis au titre de l'exercice clos le 31 décembre 2017	209

5 INFORMATIONS SUR LA SOCIÉTÉ ET SUR SON CAPITAL

5.1 Capital social

5.1.1 Montant du capital social

Au 31 décembre 2018, le capital de la Société s'élève à 693 124,40 euros divisé en 6.931.244 actions ordinaires de 0,10 euro de nominal chacune, entièrement libérées.

5.1.2 Titres non représentatifs du capital

Néant.

5.1.3 Etats des nantissements, garanties et sûretés pesant sur les actions de la Société

Néant.

5.1.4 Acquisition par la Société de ses propres actions

L'assemblée générale mixte de la Société réunie le 17 mai 2018 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 juin 2017, les conditions définies par cette dernière étant identiques à celles consenties le 17 mai 2018.

Les principaux termes de cette autorisation sont les suivants :

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,
- 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 dans le respect notamment de la réglementation boursière ; ou

- Annuler tout ou partie des actions ainsi rachetées, dans le cadre d'une réduction du capital social.
- Plus, généralement, opérer dans tout but qui viendrait à être autorisé par la loi ou toute pratique de marché qui viendrait à être admise par les autorités de marché, étant précisé que, dans une telle hypothèse, la Société informerait ses actionnaires par voie de communiqué

Prix d'achat maximum : 150 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.

A la date du présent document de référence, ce programme de rachat d'actions a été utilisé exclusivement dans le cadre d'un contrat de liquidité conclu le 19 mai 2014 avec Kepler Cheuvreux – voir ci-dessous

5.1.4.1 Contrat de liquidité conclu avec Kepler Cheuvreux :

Le contrat de liquidité susvisé, conclu pour une durée de 12 mois renouvelable annuellement par tacite reconduction, porte sur les actions de la Société cotées sur le Compartiment C du marché réglementé d'Euronext à Paris. A la signature du contrat de liquidité, a été affecté au compte de liquidité un montant de 300 000 euros et un nombre de 15 026 actions.

5.1.4.2 Attribution d'actions aux salariés :

Au cours de l'exercice clos le 31 décembre 2018, la Société n'a procédé à aucun rachat de ses propres actions en vue de les attribuer à ses salariés dans le cadre d'un programme 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 par le contrat de liquidité conclu avec Kepler Cheuvreux.

5.1.4.3 Bilan du contrat de liquidité confié à Kepler Cheuvreux

	Exercice 2018	Exercice 2017
Nombre d'actions achetées	119 493	59 254
Cours moyen des achats (euros)	16	22,59
Nombre d'actions vendues	116 454	51 498
Cours moyen des actions vendues (euros)	15,89	19,71
Nombre d'actions utilisées sur l'exercice	néant	néant
Nombre d'actions inscrites à la clôture de l'exercice en pourcentage de contrôle	10 555 soit 0,15% du capital	7 516 soit 0,10% du capital
Valeur évaluée au cours moyen d'achat (euros)	126 830,48	113 708,71
Montant total des frais de négociation (euros)	22 500	22 500

Au 31 décembre 2018, la Société détenait dans le cadre de ce contrat 10.555 actions soit 0,15% de son capital social et 214 471,18 euros en espèces.

5.1.5 Capital potentiel

A la date du présent document de référence, les titres donnant accès au capital sont de quatre types :

5.1.5.1 Plan de bons de souscription d'actions (BSA)

	BSA 06-2011	BSA 09-2011	BSA 12-2013	BSA 03-2017
Date d'assemblée	17/06/2011	17/06/2011	18/06/2013	12/11/2015
Date décision du conseil d'administration	17/06/2011	27/09/2011	13/12/2013	07/03/2017
Nombre de BSA autorisés	140	70	20 000	40 000
Nombre de BSA émis	140	70	20 000	40 000
Nombre total d'actions pouvant être souscrites	1 400	700	20 000	40 000
dont mandataires sociaux	-	-	20 000	-
Point de départ d'exercice	17/06/2011	27/09/2011	01/1/2014	07/03/2017
Date d'expiration	17/06/2021	27/09/2021	13/12/2023	07/03/2027
Prix d'émission (euros)	gratuit	gratuit	0,588	1
Prix d'exercice (euros)	8,571 ⁽¹⁾	8,571 ⁽¹⁾	5,88	20,65
Modalités d'exercice	(2)	(2)	(3)	(4)
Nombre d'actions souscrites à la date de dépôt du présent document de référence	0	700	0	0
Nombre cumulé de BSA caducs ou annulés à la date de dépôt du présent document de référence	0	0	0	0
BSA restants à la date de dépôt du présent document de référence	140	0	20 000	40 000
Nombre total d'actions pouvant être souscrites à la date de dépôt du présent document de référence	1 400	0	20 000	40 000

⁽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.

⁽⁴⁾ 15 000 BSA 03-2017 sont exerçables à la date du présent document de référence, le solde, soit 25 000 BSA 03-2017 le sera sous réserve de satisfaire aux conditions et aux critères de performance détaillés dans le « Warrants agreement » et validés par le conseil d'administration.

A la date du présent document de référence, 61 400 BSA seraient exerçables (sous réserve de la réalisation des critères de performances) et l'exercice intégral de BSA pourrait conduire à la création de 61 400 actions de 0,10 euro de nominal

5.1.5.2 Actions gratuites

	Plans 2008 managers		Plan 2009 managers	Plans 2010 managers	
	23/01/2008	06/06/2008	15/12/2009	05/03/2010	07/12/2010
Date du Conseil d'administration	8	8	9	0	0
Bénéficiaire	Salariés	Salariés	Salariés	Salariés	Salariés
Date d'acquisition définitive des actions	23/01/2012 ⁽¹⁾	06/06/2012 ⁽¹⁾	15/12/2013 ⁽¹⁾	05/03/2015 ⁽³⁾	07/12/2015 ⁽³⁾
Date de fin de période de conservation	23/01/2014 ⁽²⁾	06/06/2014 ⁽²⁾	15/12/2015 ⁽²⁾	05/03/2017 ⁽²⁾	07/12/2017 ⁽²⁾
Nombre total d'actions attribuées gratuitement	42 000	5 600	5 600	5 600	5 600
Nombres d'actions annulées ou devenues caduques à la fin de l'exercice	2 100	0	0	0	0
Nombres d'actions en cours d'acquisition à la fin de l'exercice	0	0	0	0	0

	Plans 2015			
	n°1 10 ans	n°2.1 Managers	n°2.2 salariés	dirigeant
Date du Conseil d'administration	10/12/2015	16/12/2015	16/12/2015	16/12/2015
Bénéficiaire	Salariés	Salariés	Salariés	Olivier Soula
Date d'acquisition définitive des actions	10/12/2017 ⁽⁴⁾	16/12/2016 ⁽⁵⁾	16/12/2019 ⁽¹⁾	16/12/2016 ⁽⁵⁾
Date de fin de période de conservation	10/12/2017 ⁽⁴⁾	16/12/2017 ⁽⁵⁾	16/12/2020 ⁽⁶⁾	16/12/2017 ⁽⁵⁾
Nombre total d'actions attribuées gratuitement	39 150	5 000	12 600	5 000
Nombres d'actions annulées ou devenues caduques à la fin de l'exercice	2 860	0	1 800	0
Nombres d'actions en cours d'acquisition à la fin de l'exercice	0	0	2 700	0

	Plans 2016			Plan 2017
	dirigeants	dirigeants	salariés	managers
Date du Conseil d'administration	15/03/2016	15/03/2016	15/12/2016	14/12/2017
Bénéficiaire	Olivier Soula	Olivier Soula	salariés	Salariés
Date d'acquisition définitive des actions	15/03/2020 ⁽¹⁾	15/03/2018 ⁽⁷⁾	15/12/2020 ⁽¹⁾	15/12/2021 ⁽¹⁾
Date de fin de période de conservation	15/03/2021 ⁽⁶⁾	15/03/2018 ⁽⁷⁾	15/12/2021 ⁽⁶⁾	15/12/2022 ⁽²⁾
Nombre total d'actions attribuées gratuitement	8 000	12 000	40 000	9 500
Nombres d'actions annulées ou devenues caduques à la fin de l'exercice	0	8 000	2 025	0
Nombres d'actions en cours d'acquisition à la fin de l'exercice	4 000	0	18 650	7 125

	Plans 2018						
	n°1 salariés	n°2.1 salariés	n°2.2 salariés	n°2.2 dirigeants	n°3 salariés	n°4 salariés	n°5 salariés
Date du Conseil d'administration	08/02/2018	17/05/2018	17/05/2018	17/05/2018	17/05/2018	25/09/2018	05/12/2018
Bénéficiaire	salariés	salariés	salariés	Olivier Soula	salariés	salariés	salariés
Date d'acquisition définitive des actions	08/02/2022 ⁽¹⁾	17/05/2019 ⁽⁸⁾	17/05/2020 ⁽⁴⁾	17/05/2020 ⁽⁴⁾	17/05/2022 ⁽¹⁾	25/09/2022 ⁽¹⁾	05/12/2022 ⁽¹⁾
Date de fin de période de conservation	08/02/2023 ⁽⁶⁾	17/05/2020 ⁽⁶⁾	17/05/2020 ⁽⁴⁾	17/05/2020 ⁽⁴⁾	08/02/2023 ⁽⁶⁾	25/09/2023 ⁽⁶⁾	05/12/2023 ⁽⁶⁾
Nombre total d'actions attribuées gratuitement	2 700	4 000	14 900	150	5 600	5 600	11 600
Nombres d'actions annulées ou devenues caduques à la fin de l'exercice	0	0	1 330		0	0	0
Nombres d'actions en cours d'acquisition à la fin de l'exercice	2 700	4 000	13 570	150	5 600	5 600	11 600

(1) La période d'acquisition est de 4 ans, avec un quart définitivement acquis à chaque date d'anniversaire. La date mentionnée correspond à l'acquisition du dernier quart.

(2) La période de conservation est fixée à 2 ans à compter de l'acquisition.

(3) La période d'acquisition est de 5 ans, avec un quart définitivement acquis à chaque année à partir du 2^e anniversaire du plan. La date mentionnée correspond à l'acquisition du dernier quart.

(4) La période d'acquisition est fixée à 2 ans, sans période de conservation (plan des 10 ans uniquement)

(5) L'acquisition étant subordonnée à la réalisation de critères de performance fixés pour l'année, la date d'acquisition est celle du conseil d'administration validant ces critères. Une période de conservation d'un an est ensuite prévue.

(6) La période de conservation est fixée à 1 an à compter de l'acquisition.

(7) L'acquisition étant subordonnée à la réalisation de critères de performance fixés pour 2 ans, la date d'acquisition est celle du conseil d'administration validant ces critères. Il n'y a pas de période de conservation.

(8) La période d'acquisition est fixée à un an à compter de la date du Conseil d'administration ayant attribué le plan

A la date du présent document de référence, le nombre d'actions gratuites en cours d'acquisition est 75 695 actions qui pourrait conduire à la création de 75 695 actions de 0,10 euro de nominal.

5.1.5.3 Bons de souscriptions de parts de créateurs d'entreprise (BSPCE)

	Plans 2013		Plans 2014		
	n°1 managers	n°2 managers	n°1 managers	n°2 managers	dirigeants
Date d'assemblée	18/06/2013	18/06/2013	24/06/2014	24/06/2014	24/06/2014
Date décision du conseil d'administration	13/12/2013	13/12/2013	25/09/2014	25/09/2014	25/09/2014
Nombre de BSPCE autorisés	28 000	22 400	14 000	5 600	100 000
Nombre de BSPCE émis	28 000	22 400	14 000	5 600	100 000
Nombre total d'actions pouvant être souscrites	28 000	22 400	14 000	5 600	100 000
<i>Dont par Gérard Soula</i>	-	-	-	-	20 000
<i>Dont par Olivier Soula</i>	-	-	-	-	45 000
Point de départ d'exercice	13/12/2014 (1)	13/12/2015 (1)	24/06/2015 (1)	24/06/2015 (1)	Réalisation des critères de performance validés par le CA du 23/12/2014
Date d'expiration	13/12/2023	13/12/2023	25/09/2024	25/09/2024	24/09/2024
Prix d'émission	gratuit	gratuit	gratuit	gratuit	gratuit
Prix d'exercice (euros)	5,76	5,76	34,99	34,99	34,99
Modalités d'exercice	(1)	(1)	(1)	(1)	Vesting immédiat dès réalisation des critères
Nombre d'actions souscrites en fin d'exercice	4 900	700	0	0	0
Nombre cumulé de BSPCE caducs ou annulés en fin d'exercice	0	0	2 800	5 600	0
BSPCE restants en fin d'exercice	23 100	21 700	11 200	0	100 000

	BSPCE dirigeants 2015	BSPCE dirigeants 2016	BSPCE dirigeants 2017
Date d'assemblée	12/11/2015	12/11/2015	12/11/2015
Date décision du conseil d'administration	16/12/2015	15/03/2016	08/09/2017
Nombre de BSPCE autorisés	40 000	40 000	150 000
Nombre de BSPCE émis	40 000	40 000	150 000
Nombre total d'actions pouvant être souscrites	40 000	40 000	150 000
<i>Dont par Gérard Soula</i>	40 000	40 000	75 000
<i>Dont par Olivier Soula</i>	-	-	75 000
Point de départ d'exercice	Réalisation des critères de performance validés par le CA du 16/12/2015	Réalisation des critères de performance validés par le CA du 13/12/2016	Dès la réalisation de critères de performance définis pour 3 ans (1)
Date d'expiration	16/12/2025	15/03/2026	08/09/2027
Prix d'émission	gratuit	gratuit	gratuit
Prix d'exercice (euros)	74,6	61,73	16
Modalités d'exercice	Vesting immédiat dès réalisation des critères	Vesting immédiat dès réalisation des critères	Vesting immédiat dès réalisation des critères
Nombre d'actions souscrites en fin d'exercice	0	0	0
Nombre cumulé de BSPCE caducs ou annulés en fin d'exercice	0	16 000	
BSPCE restants en fin d'exercice	40 000	24 000	150 000

(1) ces critères de performance ont été validés par le conseil d'administration du 17 mai 2018 concernant 20.000 BSPCE, ces derniers étant ainsi exerçables à la date du présent document de référence.

A la date du présent document de référence, 370 000 BSPCE seraient exerçables (sous réserve de la réalisation des critères de performances) et l'exercice intégral de ces BSPCE pourrait conduire à la création de 370 000 actions de 0,10 euro de nominal.

5.1.5.4 Options de Souscription d'Actions (Stock-options)

	Plan SO 2015 n°1	Plan SO 2015 n°2	Plan SO 2017 n°1	Plan SO 2017 n°2	Plans SO 2018	
Date d'assemblée	18/06/2013	12/11/2015	12/11/2015	12/11/2015	17/05/2018	17/05/2018
Date d'attribution	31/03/2015	16/12/2015	14/04/2017	19/07/2017	17/05/2018	17/05/2018
Nombre total d'options attribuées	20 000	4 000	13 000	40 000	20 000	3 000
Dont mandataires sociaux	-	-	-	-	-	-
Point de départ de l'exercice des options			14/04/2017	19/07/2017	3/08/2018 ⁽¹⁾	17/05/2018 ⁽²⁾
Date d'expiration des options			14/04/2027	19/07/2027	17/05/2028	17/05/2028
Prix d'exercice des options	55,64	71,12	18,00	19,00	17,00	17,00
Nombre d'actions souscrites en fin d'exercice				91		
Nombre total d'options annulées ou caduques en fin d'exercice	20 000	4 000		39 909		
Nombre total d'options restantes à la fin de l'exercice	0	0	13 000		20 000	3 000

(1) Les 20 000 BSA attribués le 17 mai 2018 à un salarié sont exerçables par leur bénéficiaire selon le calendrier d'exercice suivant :

- 20% des BSA à compter du 3 août 2018 ;
- 20% des BSA à compter du 2 mai 2019 ;
- 20% des BSA à compter du 2 mai 2020 ;
- 20% des BSA à compter du 2 mai 2021 ; et
- le solde, soit 20% des BSA, à compter du 2 mai 2022.

En conséquence, à la date du présent document de référence, 20% des BSA sont exerçables.

(2) La moitié des 3.000 BSA attribués à un salarié sont exerçables à la date du présent document de référence, le solde, soit 1.500 BSA, étant exerçable le 17 mai 2019.

A la date du présent document de référence, 36 000 options sont exerçables et leur exercice intégral pourrait conduire à la création de 36 000 actions de 0,10 euro de nominal.

5.1.5.5 Synthèse des instruments dilutifs

A la date du présent document de référence, le nombre total d'actions ordinaires susceptibles d'être créées par exercice intégral de l'ensemble des droits donnant accès au capital de la Société s'élève à 543 095 actions, soit une dilution maximale de 7,3% sur la base du capital pleinement dilué. La dilution en droit de vote est identique et s'établit à 5,35% sur la base des droits de vote pleinement dilués.

5.2 Capital autorisé

5.2.1 Délégations en cours et utilisations faites

Nature de la délégation ou de l'autorisation	Date d'expiration	Plafond (valeur nominale)	Modalités de fixation du prix	Dates et modalités d'utilisation par le conseil d'administration
Date de l'assemblée générale : le 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 (1)	(2)	Le conseil a fait usage de cette autorisation en attribuant : 4.000 options le 16/12/2015 13.000 options le 14/04/2017 40.000 options le 19/07/2017
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 au moment de l'attribution (1)	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 40.000 actions le 13 décembre 2016 9.500 actions le 14 décembre 2017 2.700 actions le 8 février 2018 24.650 actions le 17 mai 2018 5.600 actions le 25 septembre 2018 11.600 actions le 5 décembre 2018
Date de l'assemblée générale : le 27 juin 2017				
Délégation de compétence à consentir au conseil d'administration en vue d'augmenter le capital par émission d'actions ordinaires et/ou de toutes valeurs mobilières, avec maintien du droit préférentiel de souscription des actionnaires	26 mois 26 août 2019	210.000€ (3)	n/a	Le conseil n'a pas fait usage de cette autorisation
Délégation de compétence à consentir au conseil d'administration en vue d'augmenter le capital par émission d'actions ordinaires et/ou de toutes valeurs mobilières, avec suppression du droit préférentiel de souscription des actionnaires et offre au public	26 mois 26 août 2019	137.000€ (3)	(4)	Le conseil n'a pas fait usage de cette autorisation
Délégation 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 26 août 2019	15% de l'émission initiale (3) (7)	Même prix que l'émission initiale	Le conseil n'a pas fait usage de cette autorisation
Autorisation au conseil, en cas d'émission d'actions ou de toute valeur mobilière donnant accès au capital avec suppression du droit préférentiel de souscription des actionnaires, de fixer le prix d'émission dans la limite de 10% du capital social et dans les limites prévues par l'assemblée générale	26 mois 26 août 2019	dans la limite de 10% du capital (3)	(5)	Le conseil n'a pas fait usage de cette autorisation
Délégation de compétence consentie au conseil d'administration à l'effet d'émettre des actions ordinaires et/ou des valeurs mobilières, en cas d'offre publique comportant une composante d'échange initiée par la Société	26 mois 26 août 2019	68.000€ (3)	n/a	Le conseil n'a pas fait usage de cette autorisation
Délégation de pouvoir à consentir au conseil d'administration à l'effet de décider l'émission d'actions ordinaires de la Société ou de valeurs mobilières donnant accès par tous moyens, immédiatement et/ou à terme, à des actions ordinaires de la Société, dans la limite 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 26 août 2019	68.000€ et dans la limite de 10% du capital social par an (3)	n/a	Le conseil n'a pas fait usage de cette autorisation
Délégation de compétence consentie au conseil en vue d'augmenter le capital par incorporation de primes, réserves, bénéfices ou autres	26 mois 26 août 2019	100.000€	n/a	Le conseil n'a pas fait usage de cette autorisation
Date de l'assemblée générale : le 17 mai 2018				

Délégation de compétence à consentir au conseil d'administration en vue d'augmenter le capital par émission d'actions ordinaires et/ou de toutes valeurs mobilières, avec suppression du droit préférentiel de souscription des actionnaires à émettre dans le cadre d'une offre au profit d'investisseurs qualifiés ou d'un cercle restreint d'investisseurs visée au II de l'article L. 411-2 du code monétaire et financier	26 mois 16 juillet 2020	138.000€ (6)	(4)	Le conseil n'a pas fait usage de cette autorisation
Délégation au conseil à l'effet d'augmenter le nombre de titres à émettre en cas d'augmentation de capital sans droit préférentiel de souscription visée ci-dessus	26 mois 16 juillet 2020	15% de l'émission initiale (6) (7)	Même prix que l'émission initiale	Le conseil n'a pas fait usage de cette autorisation
Autorisation au conseil, en cas d'émission d'actions ou de toute valeur mobilière donnant accès au capital avec suppression du droit préférentiel de souscription des actionnaires, en vertu de la délégation visée ci-dessus, 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 16 juillet 2020	dans la limite de 10% du capital (6)	(5)	Le conseil n'a pas fait usage de cette autorisation
Délégation de compétence à consentir au conseil d'administration en vue d'augmenter le capital immédiatement ou à terme par émission d'actions ordinaires et/ou de valeurs, avec suppression du droit préférentiel de souscription des actionnaires au profit d'une catégorie de personnes dans le cadre d'une ligne de financement en fonds propres	18 mois 16 novembre 2019	68.000€ (6)	(8)	Le conseil n'a pas fait usage de cette autorisation
Délégation de compétence à consentir au conseil d'administration à l'effet d'émettre et attribuer des bons de souscription d'actions au profit (i) de membres et censeurs 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 ou (ii) de personnes liées par un contrat de services ou de consultant à la Société ou à l'une de ses filiales ou (iii) de membres de tout comité mis en place par le conseil d'administration ou que le conseil d'administration viendrait à mettre en place n'ayant pas la qualité de salariés ou dirigeants de la Société ou de l'une de ses filiales	18 mois 16 novembre 2019	100.000 BSA donnant droit à 100.000 actions (1)	(9)	Le conseil n'a pas fait usage de cette autorisation
Autorisation donnée au conseil d'administration de consentir des options de souscription ou d'achat d'actions de la Société	38 mois 16 juillet 2021	200.000 actions (1)	(2)	Le conseil a fait usage de cette autorisation en attribuant : 23.000 options le 17 mai 2018
Autorisation donnée au conseil d'administration de procéder à l'attribution gratuite d'actions existantes ou à émettre	38 mois 16 juillet 2021	200.000 actions et dans la limite de 10% du capital au moment de l'attribution (1)	N/A	Le conseil n'a pas fait usage de cette autorisation

(1) 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

(2) 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.

(3) 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 € ;

(4) 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 d'émission défini ci-dessus ;

(5) 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,

(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 50.000.000 €,

(7) 15% ou toute autre fraction qui aurait été déterminée par décret.

(8) 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,

(9) 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 réglementé 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 ;

5.2.2 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.

5.2.3 Historique du capital social

5.2.3.1 Evolution historique depuis le 1^{er} janvier 2017

Date	Nature des opérations	Capital	Prime d'émission	Nombre actions créées	Nombre d'actions composant le capital social	Valeur nominale	Capital social	Prix émission par action
juin-17	Acquisition d'AGA	200€	(200)€	2 000	6 861 763	0,1€	686 176€	-
déc.-17	Acquisition d'AGA	3 629€	(3 629)€	36 290	6 898 053	0,1€	689 805€	-
déc.-17	Acquisition d'AGA	270€	(270)€	2 700	6 900 753	0,1€	690 075€	-
déc.-17	Acquisition d'AGA	1 000€	(1 000)€	10 000	6 910 753	0,1€	691 075€	-
mars-18	Acquisition d'AGA	600€	(600)€	6 000	6 916 753	0,1€	691 675€	-
juin-18	Exercice SO	9€	1 720€	91	6 916 844	0,1€	691 684€	19€
déc.-18	Acquisition d'AGA	1 440€	(1 440)€	14 400	6 931 244	0,1€	693 124€	-

▪ 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 2018, le cours de bourse a atteint son niveau le plus haut le 26 avril 2018 à 20,70 euros et son plus bas niveau le 23 novembre 2018 à 10,48 euros. Fin décembre 2018, le cours s'établissait à 16,54 euros conduisant à une capitalisation boursière de 114,6 millions d'euros

Sur les premiers mois de l'exercice 2019, le titre est passé de 16,54 euros au 1er janvier 2019 à 14,14 euros au 9 avril 2019, faisant ainsi ressortir la capitalisation boursière de la Société à un montant de 98 millions euros.

5.3 Actes constitutifs et statuts

5.3.1 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.

5.3.2 Organes de direction et de surveillance

5.3.2.1 Conseil d'administration

▪ Composition du conseil d'administration (article 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.

▪ 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.

▪ 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.

▪ Pouvoir 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.

5.3.2.2 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.

5.3.3 Droits, privilèges et restrictions attachés aux actions de la Société

5.3.3.1 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.

5.3.3.2 Droits de vote (extrait de l'article 9 des statuts)

Sauf dans les cas où la loi en dispose autrement, et sauf le droit de vote double prévu ci-après, chaque actionnaire a autant de droits de vote et exprime en assemblée autant de voix qu'il possède d'actions libérées des versements exigibles. A égalité de valeur nominale, et sauf le droit de vote double prévu ci-après, chaque action de capital ou de jouissance donne droit à une voix.

Un droit de vote double de celui conféré aux autres actions, eu égard à la quotité du capital social qu'elles représentent, est attribué à toutes les actions entièrement libérées (quelle que soit leur catégorie) pour lesquelles il sera justifié d'une inscription nominative depuis deux ans au moins au nom du même actionnaire, étant précisé que la conversion d'actions de préférence en actions ordinaires sera sans incidence sur le calcul du délai de détention. Ce droit est conféré également dès leur émission en cas d'augmentation du capital par incorporation de réserves, bénéfiques ou primes d'émission, aux actions nominatives attribuées gratuitement à un actionnaire à raison d'actions anciennes pour lesquelles il bénéficie déjà de ce droit.

5.3.3.3 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. (...).

5.3.3.4 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.

5.3.3.5 Limitation des droits de vote

Aucune clause statutaire ne restreint le droit de vote attaché aux actions.

5.3.3.6 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.

5.3.3.7 Rachat par la Société de ses propres actions

Se référer au paragraphe 5.1.4 « Acquisition par la Société de ses propres actions ».

5.3.4 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.

5.3.5 Assemblées générales d'actionnaires

5.3.5.1 Tenues 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.

5.3.5.2 Pouvoirs des assemblées

Les assemblées générales ordinaires et extraordinaires exercent leurs pouvoirs respectifs dans les conditions prévues par la loi.

5.3.6 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.

5.3.7 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.

5.4 Principaux actionnaires

5.4.1 Evolution de la répartition du capital de la Société sur les 2 dernières années, sur une base non diluée

	Situation au 31 décembre 2018			Situation au 31 décembre 2017		
	Nbre d'actions	% du capital	% des droits de vote	Nbre d'actions	% du capital	% des droits de vote
Famille Soula	1 527 983	22,0%	31,6%	1 519 483	22,0%	31,6%
Gérard Soula	898 463	13,0%	18,7%	898 463	13,0%	18,7%
Olivier Soula	305 490	4,4%	6,3%	299 490	4,3%	6,2%
Rémi Soula	306 540	4,4%	6,3%	304 040	4,4%	6,3%
Laure Soula	17 490	0,3%	0,4%	17 490	0,3%	0,4%
Investisseurs financiers	1 178 856	17,0%	23,9%	1 133 138	16,4%	23,5%
Innobio (a)	671 641	9,7%	13,5%	625 923	9,1%	13,1%
Fonds BioAM (b)	112 716	1,6%	2,3%	112 716	1,6%	2,4%
<i>Sous total (a)+(b)</i>	784 357	11,3%	15,8%	738 639	10,7%	15,4%
Fonds Amundi	1 570	0,0%	0,0%	1 570	0,0%	0,0%
Fonds Viveris	32 368	0,5%	0,6%	32 368	0,5%	0,6%
Oréo Finance	40 561	0,6%	0,8%	40 561	0,6%	0,8%
SHAM (1)	320 000	4,6%	6,6%	320 000	4,6%	6,7%
Salariés	104 305	1,5%	1,6%	89 310	1,3%	1,3%
Comité Scientifique (BSA)	700	0,0%	0,0%	700	0,0%	0,0%
Administrateurs (BSA)	0	0,0%	0,1%	0	0,0%	0,0%
Autocontrôle	10 555	0,2%	0,0%	7 516	0,1%	0,0%
Autres actionnaires (2)	4 108 845	59,3%	42,7%	4 160 606	60,2%	43,5%
TOTAL	6 931 244	100,0%	100,0%	6 910 753	100,0%	100,0%

(1) SHAM : Société Hospitalière d'Assurance Mutuelles

(2) 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).

A la date du présent document de référence, la Société n'a pas connaissance d'évolution significative de son actionariat depuis le 31 décembre 2018.

Franchissement de seuil de la société KKR & Co. L.P.:

Par courrier reçu le 22 mai 2018, la société KKR & Co. L.P. (9 West 57th Street, Suite 4200, New York 10019, EtatsUnis) a déclaré avoir franchi indirectement en baisse, le 17 mai 2018, le seuil de 5% du capital de la société ADOCIA et détenir indirectement 343 995 actions ADOCIA représentant autant de droits de vote, soit 4,97% du capital et 3,58% des droits de vote de cette société, répartis comme suit :

	Actions	% capital	Droits de vote	% droits de vote
KKR GMO II Holding L.P.	324 540	4,69%	324 540	3,38%
KKR Partners II (International) L.P.	19 455	0,28%	19 455	0,20%
TOTAL KKR & CO. L.P.	343 995	4,97%	343 995	3,58%

Ce franchissement de seuil résulte d'une cession d'actions ADOCIA sur le marché. À cette occasion, la société KKR GMO II Holdings L.P. a franchi individuellement en baisse le même seuil.

5.4.2 Répartition du capital et des droits de vote au 31 décembre 2018 sur une base pleinement diluée

	Situation au 31 décembre 2018 (base non diluée)			Situation au 31 décembre 2018 (base diluée) (1)		
	Nbre d'actions	% du capital	% des droits de vote	Nbre d'actions	% du capital	% des droits de vote
Famille Soula	1 527 983	22,0%	31,6%	1 846 133	24,7%	33,1%
Gérard Soula	898 463	13,0%	18,7%	1 057 463	14,1%	19,3%
Olivier Soula	305 490	4,4%	6,3%	429 640	5,7%	7,2%
Rémi Soula	306 540	4,4%	6,3%	341 540	4,6%	6,3%
Laure Soula	17 490	0,3%	0,4%	17 490	0,2%	0,3%
Investisseurs financiers	1 178 856	17,0%	23,9%	1 178 856	15,8%	22,7%
Innobio (a)	671 641	9,7%	13,5%	671 641	9,0%	12,8%
Fonds BioAM (b)	112 716	1,6%	2,3%	112 716	1,5%	2,2%
Sous total (a)+(b)	784 357	11,3%	15,8%	784 357	10,5%	15,0%
Fonds Amundi	1 570	0,0%	0,0%	1 570	0,0%	0,0%
Fonds Viveris	32 368	0,5%	0,6%	32 368	0,4%	0,5%
Oréo Finance	40 561	0,6%	0,8%	40 561	0,5%	0,8%
SHAM (2)	320 000	4,6%	6,6%	320 000	4,3%	6,3%
Salariés	104 305	1,5%	1,6%	267 850	3,6%	3,1%
Comité Scientifique, consultants (BSA)	700	0,0%	0,0%	42 100	0,6%	0,4%
Administrateurs (BSA)	0	0,0%	0,0%	20 000	0,3%	0,2%
Autocontrôle	10 555	0,2%	0,1%	10 555	0,1%	0,0%
Autres actionnaires (3)	4 108 845	59,3%	42,7%	4 108 845	55,0%	40,5%
TOTAL	6 931 244	100,0%	100,0%	7 474 339	100,0%	100,0%

(1) Au 31 décembre 2017, les instruments dilutifs émis par la Société consistent dans (i) 75 695 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 5.1.5 du présent document de référence et (ii) 41.400 bons de souscription d'actions donnant droit à la souscription de 41.400 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) 370 000 bons de souscription de parts de créateur d'entreprise donnant droit à la souscription de 370.000 actions et (v) 36 000 options de souscription d'actions donnant droit à la souscription de 36 000 actions.

(2) (2) SHAM : Société Hospitalière d'Assurance Mutuelles

(3) En ce compris les actions le cas échéant détenues au porteur par les investisseurs financiers historiques de la Société.

5.4.3 Actionnaires significatifs non représentés au conseil d'administration

Les Fonds Innobio et Bioam actionnaires significatifs de la Société à hauteur de 11,3% du capital et 15,8% des droits de vote au 31 décembre 2018 sont représentés au conseil d'administration par leur société de gestion Bpifrance Investissement.

La Société Hospitalière d'Assurance Mutuelles (SHAM) actionnaire de la Société à hauteur de 4,6% et 6,7% des droits de vote n'est pas représentée au conseil d'administration.

5.4.4 Droits de vote des principaux actionnaires

Un droit de vote double de celui conféré aux autres actions, eu égard à la quotité du capital social qu'elles représentent, est attribué à toutes les actions entièrement libérées (quelle que soit leur catégorie) pour lesquelles il sera justifié d'une inscription nominative depuis deux ans au moins au nom du même actionnaire.

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.

5

5.4.5 Contrôle de la Société

A la date 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 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.

5.4.6 Accords pouvant entraîner un changement de contrôle

Aucun élément particulier de l'acte constitutif, des statuts, d'une charte ou d'un règlement de l'émetteur ne pourrait avoir pour effet de retarder, de différer ou d'empêcher un changement de son contrôle.

5.4.7 Etat des nantissements d'actions de la Société

Néant.

5.5 Conventions réglementées

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.

5.5.1 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 2018 est limité. Les dépenses qui s'élèvent à 1,1 million d'euros correspondent aux dépenses de personnel des 2 salariés et à leurs frais de déplacement et de représentation.

5

5.5.2 Opérations avec les apparentés

Néant.

5.5.3 Rapport des commissaires aux comptes sur les conventions réglementées établis au titre de l'exercice clos le 31 décembre 2017

ODICEO
115, boulevard de Stalingrad
CS 52038
69616 Villeurbanne cedex
S.A. au capital de € 275.000
430 130 393 R.C.S. Lyon

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
438 476 913 R.C.S. Nanterre

Commissaire aux Comptes
Membre de la compagnie
régionale de Versailles

5

Adocia

Assemblée générale d'approbation des comptes de l'exercice clos le 31 décembre 2018

Rapport spécial des commissaires aux comptes sur les conventions et engagements réglementés

A l'Assemblée Générale de la société Adocia,

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 et engagements dont nous avons été avisés ou que nous aurions découverts à l'occasion de notre mission, sans avoir à nous prononcer sur leur utilité et leur bien-fondé ni à rechercher l'existence d'autres conventions et engagements. Il vous appartient, selon les termes de l'article R. 225-31 du Code de commerce, d'apprécier l'intérêt qui s'attachait à la conclusion de ces conventions et engagements en vue de leur approbation.

Par ailleurs, il nous appartient, le cas échéant, de vous communiquer les informations prévues à l'article R. 225-31 du Code de commerce relatives à l'exécution, au cours de l'exercice écoulé, des conventions et engagements déjà approuvés par l'assemblée générale.

Nous avons mis en œuvre les diligences que nous avons 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 autorisé et conclu 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 11 avril 2019

Les Commissaires aux Comptes

ODICEO

ERNST & YOUNG et Autres

Agnès Lamoine

Mohamed Mabrouk



6
**INFORMATIONS
COMPLÉMENTAIRES**



Chapitre 6

6	INFORMATIONS COMPLEMENTAIRES	214
6.1	Personnes responsables	214
6.1.1	Personne responsable du document de référence	214
6.1.2	Déclaration de la personne responsable	214
6.1.3	Responsable de l'information financière	214
6.2	Responsables du contrôle des comptes	215
6.2.1	Contrôleurs légaux des comptes	215
6.3	Informations provenant des tiers, déclarations d'experts et déclarations d'intérêts	216
6.4	Documents accessibles au public	216
6.5	Tables de concordance	216
6.5.1	Table de concordance du rapport financier annuel	216
6.5.2	Table de concordance du rapport de gestion	217
6.5.3	Table de concordance du rapport sur le gouvernement d'entreprise (RGE)	218
6.5.4	Table de concordance du document de référence	219
6.6	Glossaire	221

6 INFORMATIONS COMPLÉMENTAIRES

6.1 Personnes responsables

6.1.1 Personne responsable du document de référence

Monsieur Gérard Soula, président directeur général.

6.1.2 Déclaration 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 au paragraphe 6.5.2 du présent document de référence présentent un tableau fidèle de l'évolution des affaires, des résultats et de la situation financière de la Société et de sa filiale et qu'il décrit les 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 2019,

Gérard Soula

Président directeur général

6.1.3 Responsable de l'information financière

Madame Valérie Danaguezian

Directeur financier

Adresse : 115, avenue Lacassagne, 69003 Lyon

Téléphone : +33 (0) 4 72 61 06 10

Télécopie : + 33 (0) 4 72 36 39 67

Courriel : contactinvestisseurs@adocia.com

6.2 Responsables du contrôle des comptes

6.2.1 Contrôleurs légaux des comptes

6.2.1.1 Commissaires aux comptes titulaires

ODICEO

représenté par Madame Agnès Lamoine, associée

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 une première fois par l'assemblée générale du 15 juin 2012 et une deuxième fois par l'assemblée générale du 17 mai 2018, 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 2023.

Ernst & Young et Autres

représenté par Monsieur Mohamed Mabrouk, associé,

Tour Oxygène, 10-12 boulevard Marius Vivier Merle, 69 393 Lyon Cedex 03,

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. Ce mandat a été renouvelé par l'assemblée générale du 27 juin 2017 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 2022.

6.2.1.2 Commissaires aux comptes suppléants

Monsieur Pierre Grafmeyer

115, boulevard Stalingrad, 69100 Villeurbanne,

membre de la Compagnie régionale des commissaires aux comptes de Lyon,

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

Le mandat de Monsieur Pierre Grafmeyer en tant que commissaire aux comptes suppléant n'a pas été renouvelé lors de l'assemblée générale du 17 mai 2018, cette nomination n'étant pas requise dès lors que le commissaire aux comptes titulaire n'est pas une personne physique ou une personne morale unipersonnelle.

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.

6.3 Informations provenant des tiers, déclarations d'experts et déclarations d'intérêts

Néant

6.4 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).

6.5 Tables de concordance

6.5.1 Table de concordance du rapport financier annuel

Rapport financier annuel	Chapitre(s) / Section(s)
1 Attestation de la personne responsable	6.1
2 Comptes annuels sociaux - normes françaises	4.3
3 Comptes annuels consolidés - normes IFRS	4.1
4 Rapport de gestion	Voir index ci-dessous
5 Rapport sur le gouvernement d'entreprise	Voir index ci-dessous
6 Document d'information annuel	1.4
7 Communiqué relatif aux honoraires des commissaires aux comptes	4.3.3.7
8 Rapport des commissaires aux comptes sur les comptes annuels aux normes françaises et normes IFRS	4.2 et 4.4

6.5.2 Table de concordance du rapport de gestion

Rapport de gestion annuel	Chapitre(s)/Section(s)
1 Situation de la Société et activité au cours de l'exercice écoulé	1.4
2 Situation financière : examen des comptes et résultats	Chapitre 4
Affectation des résultats et rappel des dividendes distribués	4.3.3.4
Dépenses non déductibles	4.3.3.5
3 Information sur les délais de paiement des fournisseurs et des clients	4.3.3.3 Note 11
4 Progrès réalisés ou difficultés rencontrées	1.3
5 Principaux risques et incertitudes auxquels la Société est confrontée / Utilisation des instruments financiers par la Société	1.5
6 Activité en matière de recherche et développement	1.3
7 Evolution prévisible et perspectives d'avenir	1.3
8 Evénements importants survenus depuis la clôture de l'exercice social	4.3.3.8
9 Participation des salariés au capital	2.2.1.2 et 5.1.5
10 Prises de participations significatives dans des sociétés ayant leur siège en France, ou prises de contrôle de telles sociétés ; cessions de telles participations	1.2.3.2
11 Activités des filiales et des sociétés contrôlées	Chapitres 4 et 1
12 Renseignements relatifs à la répartition du capital et à l'autocontrôle - Programme de rachat d'actions	5.1.4
13 Modifications intervenues au cours de l'exercice dans la composition du capital	5.2.3
14 Evolution du titre - Risque de variation de cours	5.2.3
15 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	3.2.3
16 Informations sociales et environnementales	Chapitre 2
17 Tableau des résultats des cinq derniers exercices	4.3.3.9
18 Procédures de contrôle interne et de gestion des risques mis en place par la Société	3.3

6.5.3 Table de concordance du rapport sur le gouvernement d'entreprise (RGE)

Rapport sur le gouvernement d'entreprise		
1	Composition du conseil d'administration	3.1.2
2	Liste des mandats et fonctions exercées dans toute Société par chaque mandataire social	3.1.3
3	Représentation hommes femmes au sein du conseil d'administration	3.1.2.2
4	Choix des modalités d'exercice de la direction générale	3.1.1
5	Conditions de préparation et d'organisation des travaux du conseil	3.1.5
6	Conventions conclues entre un dirigeant ou un actionnaire significatif et une filiale	3.1.6
7	Rémunération des mandataires sociaux	3.2
8	Éléments soumis au vote des actionnaires en application des dispositions de l'article L.225-37-2 du code de commerce	3.2.4
9	Résolutions proposées dans le cadre du vote <i>ex ante</i>	3.2.4.2
10	Approbation des éléments de la rémunération due ou attribuée au titre de l'exercice 2017 au président directeur général et au directeur général délégué	3.2.4.3
11	Éléments susceptibles d'avoir une incidence en cas d'offre publique	3.1.8
12	Tableau sur les délégations en matière d'augmentation de capital	5.2.1
13	Modalités de participation des actionnaires à l'assemblée	5.3.5
14	Procédures de contrôle interne et de gestion des risques mises en place par la Société relatives à l'élaboration et au traitement de l'information comptable et financières	3.3

6.5.4 Table de concordance du document de référence

Rubriques de l'annexe 1 du règlement européen N°809/2004/CE		Chapitre(s) /Section(s)
1.	PERSONNE RESPONSABLE	Chapitre 6
1.1	Responsable du document de référence	6.1.1
1.2	Déclaration de la personne responsable	6.1.2
1.3	Responsable de l'information financière	6.1.3
2	CONTROLEURS LEGAUX DES COMPTES	6.2.1
3	INFORMATIONS FINANCIERES SELECTIONNEES	1.1
4	FACTEURS DE RISQUES	Chapitre 1
4.1	Risques propres à la Société	1.5.1, 1.5.3
4.2	Risques liés au secteur d'activité de la Société	1.5.2
4.3	Risques financiers	1.5.5
4.4	Risques juridiques	1.5.4
4.5	Assurances et couvertures de risques	1.5.7
4.6	Risques réglementaires	1.5.4
4.7	Risques liés aux contentieux	1.5.8
5	INFORMATION CONCERNANT L'EMETTEUR	Chapitre 1
5.1	Histoire et évolution de la Société	1.2.2
5.1.1	Raison sociale et nom commercial	1.2.1
5.1.2	Lieu et numéro d'enregistrement de l'émetteur	1.2.1
5.1.3	Date de constitution et durée de vie	1.2.1
5.1.4	Siège social, forme juridique et législation applicable	1.2.1
5.1.5	Evènements importants dans le développement des activités de la Société	1.2.2.2
5.2	Investissements	1.2.4
6	APERCU DES ACTIVITES	Chapitre 1
6.1	Principales activités	1.3
6.2	Principaux marchés	1.3.3
6.3	Evènements exceptionnels	1.5.8
6.4	Dépendance de la Société à l'égard de brevets, licences et accords commerciaux	1.3.7
6.5	Avantages concurrentiels	1.3.1, 1.3.3
7	ORGANIGRAMME	Chapitre 1
7.1	Organisation de la Société	1.2.3.1
7.2	Filiales et participations	1.2.3.2
8	PROPRIETES IMMOBILIERES, USINES ET EQUIPEMENTS	Chapitres 1 et 2
8.1	Immobilier et équipements	1.2.4
8.2	Environnement	2.3
9	EXAMEN DE LA SITUATION FINANCIERE ET DU RESULTAT	Chapitre 1
9.1	Généralités	1.4.2
9.2	Principaux principes comptables	1.4.2
9.3	Situation financière	1.4.3
10	TRESORERIE ET RESSOURCES EN CAPITAUX	1.4.4
11	RECHERCHE ET DEVELOPPEMENT, BREVETS ET LICENCES	1.3.6
12	INFORMATION SUR LES TENDANCES	1.4.5
13	PREVISION OU ESTIMATIONS DE BENEFICE	1.4.5
14	ORGANES D'ADMINISTRATION ET DE DIRECTION	Chapitre 3

14.1	Composition	3.1.2
14.2	Conflits d'intérêt au niveau des organes d'administration et de Direction	3.1.6
14.3	Déclaration concernant les organes d'administration et de Direction générale	3.1.6
15	REMUNERATIONS ET AVANTAGES	Chapitre 3
15.1	Montant des rémunérations versées aux mandataires sociaux	3.2.1
15.2	Montant total des provisions pour retraites	3.2.2
16	FONCTIONNEMENT DES ORGANES D'ADMINISTRATION ET DE DIRECTION	Chapitre 3
16.1	Dates et expiration des mandats	3.1.2
16.2	Contrats de service entre l'émetteur et les membres du Conseil d'administration	3.1.2
16.3	Comité d'audit et Comité des nominations et rémunérations	3.1.5
16.4	Déclaration relative au gouvernement d'entreprise	3.1.1
17	SALARIES	Chapitre 2
17.1	Effectifs	2.2.3
17.2	Stocks options	5.1.5.4
17.3	Attributions gratuites d'actions	5.1.5.2
17.4	Epargne salariale	2.2.1.3
18	PRINCIPAUX ACTIONNAIRES	Chapitre 5
18.1	Répartition du capital et des droits de vote	5.4.1
18.2	Droits de vote spéciaux des principaux actionnaires	5.4.4
18.3	Contrôle de la Société	5.4.5
18.4	Accord pouvant entraîner ultérieurement un changement de contrôle de la Société	5.4.6
19	OPERATIONS AVEC LES APPARENTES	5.5
20	INFORMATIONS FINANCIERES CONCERNANT LE PATRIMOINE, LA SITUATION FINANCIERE ET LES RESULTATS	Chapitre 4
20.1	Informations financières historiques	4.1, 4.3
20.1.1	Comptes consolidés et annexes	4.1
	Rapport des commissaires aux comptes sur les comptes consolidés	4.2
20.1.2	Comptes sociaux et annexes	4.3
	Rapport des commissaires aux comptes sur les comptes sociaux	4.4
20.2	Informations financières pro forma	n/a
20.3	Etats financiers historiques	4
20.4	Vérification des informations financières annuelles	4.2, 4.4
20.5	Date des dernières informations financières	4
20.6	Informations financières intermédiaires	n/a
20.7	Politique de distribution des dividendes	4.3.3.4
20.8	Politique judiciaire et d'arbitrage	1.3.6, 1.5.8
20.9	Changement significatif de la situation financière ou commerciale	1.4.5
21	INFORMATIONS COMPLEMENTAIRES	Chapitre 5
21.1	Capital Social	5.1
21.2	Actes constitutifs et statuts	5.2
22	CONTRATS IMPORTANTS	1.3.7
23	INFORMATIONS PROVENANT DE TIERS, DECLARATIONS D'EXPERTS ET DECLARATIONS D'INTERETS	6.3
24	DOCUMENTS ACCESSIBLES AU PUBLIC	6.4
25	INFORMATIONS SUR LES PARTICIPATIONS	1.2.3
26	GLOSSAIRE	6.6

6.6 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'Ethique 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	Etude 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 d'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

Informations complémentaires

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

Adocia
115 avenue Lacassagne
69003 Lyon – France
Tél. : 04 72 610 610

www.adocia.com

ADOCIA



des médicaments innovants
pour tous, partout