



Innovative
Medicine
for everyone
everywhere

Document
d'Enregistrement
Universel 2020

ADOCIA



des médicaments innovants
pour tous, partout

Société anonyme au capital de 702 062,90 euros.

Siège social : 115 avenue Lacassagne

69003 Lyon, France

487 647 737 RCS Lyon



Le document d'enregistrement universel a été déposé le 20 avril 2021 auprès de l'AMF, en sa qualité d'autorité compétente au titre du règlement (UE) 2017/1129, sans approbation préalable conformément à l'article 9 dudit règlement.

Le document d'enregistrement universel peut être utilisé aux fins d'une offre au public de titres financiers ou de l'admission de titres financiers à la négociation sur un marché réglementé s'il est complété par une note d'opération et le cas échéant, un résumé et tous les amendements apportés au document d'enregistrement universel. L'ensemble alors formé est approuvé par l'AMF conformément au règlement (UE) 2017/1129.

Des exemplaires du présent document d'enregistrement universel 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 d'enregistrement universel, 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 270258 San Diego, CA 92198-2258, U.S.A. Etats-Unis d'Amérique.

Les comptes consolidés établis selon les normes IFRS pour l'exercice clos au 31 décembre 2020 figurent aux pages 125 à 160 du présent document d'enregistrement universel. Le rapport des commissaires aux comptes relatif aux comptes consolidés établis selon les normes IFRS pour l'exercice clos au 31 décembre 2020 est présenté en pages 161 à 166 du présent document d'enregistrement universel.

Les comptes annuels établis en normes françaises pour l'exercice clos au 31 décembre 2020 figurent en pages 167 à 188 du présent document d'enregistrement universel. Le rapport des commissaires aux comptes relatif aux comptes annuels établis en normes françaises pour l'exercice clos au 31 décembre 2020 est présenté en pages 189 à 195.

En application de l'article 19 du règlement (EU) n°2017/1129 du parlement européen du 14 juin 2017 :

- les comptes consolidés relatif à l'exercice clos le 31 décembre 2019 et les rapports d'audit correspondant figurant respectivement aux paragraphes 4.1 et 4.2 du document d'enregistrement universel de l'exercice 2019 déposé auprès de l'AMF en date du 22 avril 2020 sous le n° D.20-0330
- les comptes consolidés relatif à l'exercice clos le 31 décembre 2018 et les rapports d'audit correspondant figurant au paragraphe 4.1 et 4.2 du document de référence de l'exercice 2018 déposé auprès de l'AMF en date du 12 avril 2019 sous le n° D.19-0328.

sont incorporés par référence dans le présent document d'enregistrement universel.

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 d'enregistrement universel.

Un glossaire définissant certains termes techniques auxquels il est fait référence dans le présent document d'enregistrement universel 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 d'enregistrement universel 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 d'enregistrement universel 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 d'enregistrement universel 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 d'enregistrement universel sont données uniquement à la date du présent document d'enregistrement universel. 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 1.4 « Facteurs de risques » du présent document d'enregistrement universel 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 d'enregistrement universel, 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	198
1.1	Présentation Adocia et évolution de la Société	10	5.1	Capital social	198
1.2	Description des activités	14	5.2	Capital autorisé	200
1.3	Analyse et commentaires sur les activités de l'exercice	57	5.3	Actes constitutifs et statuts	200
1.4	Facteurs de risques	65	5.4	Principaux actionnaires	203
2	INFORMATION EN MATIERE SOCIALE, ENVIRONNEMENTALE ET SOCIETALE	84	5.5	Conventions réglementées	206
2.1	Note méthodologique	84	6	INFORMATIONS COMPLEMENTAIRES	212
2.2	Informations sociales	85	6.1	Personnes responsables	212
2.3	Informations environnementales	90	6.2	Responsables du contrôle des comptes	213
2.4	Informations sociétales : informations relatives aux engagements sociétaux en faveur du développement durable	93	6.3	Informations provenant des tiers, déclarations d'experts et déclarations d'intérêts	214
3	GOVERNANCE D'ENTREPRISE :	98	6.4	Documents accessibles au public	214
3.1	Code de gouvernance	98	6.5	Tables de concordance	214
3.2	Rémunérations et avantages des dirigeants et des administrateurs	111	Glossaire		219
3.3	Procédures de gestion des risques et de contrôle interne mises en place par la Société	119			
4	COMPTES ANNUELS AU 31 DECEMBRE 2020	126			
4.1	Comptes consolidés	126			
4.2	Rapport des commissaires aux comptes sur les comptes consolidés	161			
4.3	Comptes annuels sociaux	167			
4.4	Rapport des commissaires aux comptes sur les comptes sociaux	188			



Technicien Biologiste Biochimiste Senior

Jean-Baptiste Gossart

Observation microscopique des cellules en culture.

Présentation d'Adocia et de ses activités

Chapitre 1

1	PRESENTATION D'ADOCIA ET DE SES ACTIVITES	10
1.1	Présentation Adocia et évolution de la Société	10
1.1.1	Présentation juridique de la Société	10
1.1.2	Présentation générale de la Société	10
1.1.3	Organigramme	12
1.1.4	Investissements et propriétés immobilières	13
1.2	Description des activités	14
1.2.1	La plateforme technologique BioChaperone®	15
1.2.2	Présentation du pipeline	16
1.2.3	Pipeline ADOCIA pour le traitement du diabète	17
1.2.4	Propriété intellectuelle	46
1.2.5	Légal	50
1.3	Analyse et commentaires sur les activités de l'exercice	57
1.3.1	Principales activités de l'exercice	57
1.3.2	Présentation des comptes	58
1.3.3	Situation financière et affectation du résultat	58
1.3.4	Trésorerie, financement et capitaux	62
1.3.5	Evolution prévisible, perspectives d'avenir et événements significatifs postérieurs à la clôture de l'exercice	65
1.4	Facteurs de risques	65
1.4.1	Risques liés à l'activité de la Société	66
1.4.2	Risques financiers	70
1.4.3	Risques liés à la dépendance de tierce parties	74
1.4.4	Risques règlementaires et juridiques	76
1.4.5	Assurance et couverture de risque	79
1.4.6	Faits exceptionnels et litiges	80

1 PRESENTATION D'ADOCIA ET DE SES ACTIVITES

1.1 Présentation Adocia et évolution de la Société

1.1.1 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.

Son identifiant d'entité juridique (LEI) est le 969500ZL79KYH9PTY78.

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

1.1.2 Présentation générale de la Société

1.1.2.1 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 thérapeutiques déjà approuvés pour le traitement du diabète et d'autres maladies métaboliques. 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 cinq produits en phase clinique et trois produits en phase préclinique. 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 quatre formulations innovantes d'insuline pour le traitement prandial du diabète : deux formulations ultra-rapides d'insuline analogue lispro (BioChaperone® Lispro U100 et U200), une combinaison d'insuline lente glargine et de l'insuline à action rapide lispro (BioChaperone® Combo) et d'une combinaison d'insuline prandiale avec du pramlintide, analogue de l'amyline (M1Pram- ADO09). Le pipeline clinique inclut également une formulation aqueuse de glucagon humain (BioChaperone® Glucagon) pour le traitement de l'hypoglycémie

Le pipeline préclinique d'Adocia comprend trois produits : une combinaison d'analogue rapide de l'insuline humaine avec du pramlintide (BioChaperone® LisPram), une combinaison d'insuline glargine avec des agonistes du récepteur au GLP-1 (BioChaperone® Glargine GLP-1) pour le traitement du diabète puis 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.

Adocia a récemment ajouté un quatrième programme, un programme de thérapie cellulaire au stade préclinique, axé sur le développement d'une structure d'hydrogel à utiliser chez les personnes atteintes de diabète de type 1. La première demande de brevet soutenant ce programme a été déposée

1.1.2.2 Evènements importants dans le développement des activités de la Société

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.

Le programme BioChaperone Lispro a été licencié à deux reprises à la société américaine Eli Lilly. Un premier partenariat a été signé entre décembre 2011 et janvier 2013, partenariat qui a été arrêté d'un commun accord.

Puis, sur la base des résultats obtenus sur deux études de Phase 2a, un deuxième accord a été le 19 décembre 2014 sur le développement d'une insuline ultra-rapide avec 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.

Le 26 janvier 2016, Lilly a annoncé sa décision de mettre fin à cet accord pour donner la priorité à un projet interne, LY900014 (Lyumjev®). La fin du contrat a donné lieu à deux procédures d'arbitrage clôturées depuis et détaillées dans la section « Litiges » 1.2.7.3 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.

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.

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.

Fin 2019, la Société a eu recours à un financement à hauteur de 15 millions d'euros, par le biais d'une émission obligataire assortie de bons de souscription d'actions (BSA), pour financer le développement de son portefeuille de produits.

Sur ces deux dernières années, Adocia a poursuivi le développement des produits dans le cadre du partenariat avec Tonghua Dongbao. La Société a également avancé le développement de l'ensemble de son portefeuille avec notamment le projet M1 Pram, une coformulation d'hormones thérapeutiques synergiques pramlintide et d'insuline M1.

En 2020, malgré une année perturbée par la pandémie de Covid-19, la Société a poursuivi le développement de ses projets. L'obtention en août 2020 d'un prêt Garanti par l'Etat de 7 millions d'euros a permis de disposer d'une plus grande visibilité financière et d'être en position de force pour signer un partenariat.

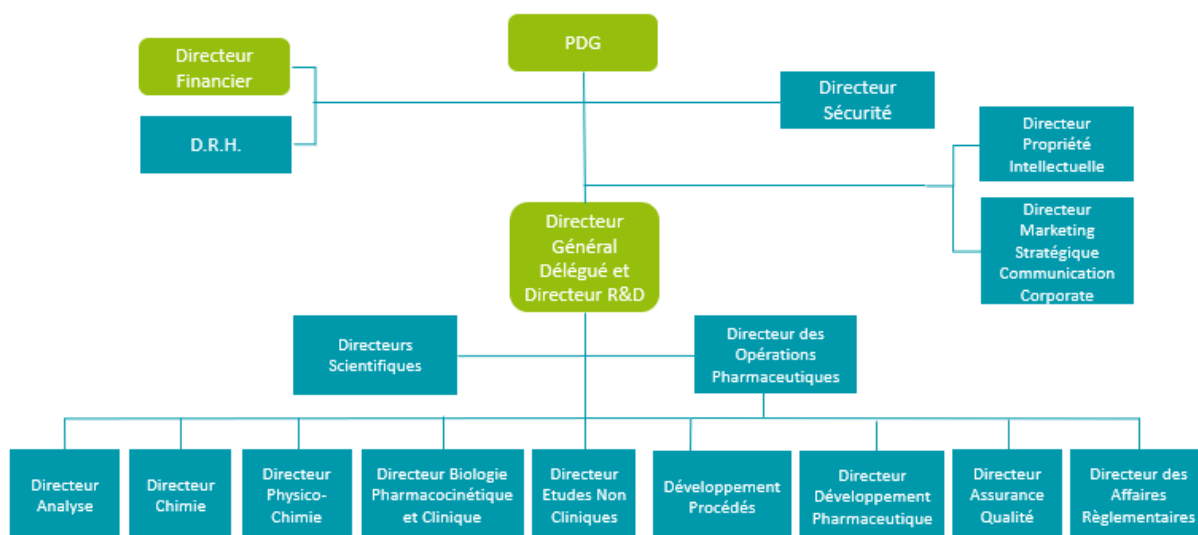
Ce prêt a permis également à la Société de disposer d'une plus grande visibilité financière et d'être en position de force pour signer de nouveaux partenariats

1

1.1.3 Organigramme

1.1.3.1 Organisation de la Société

A la date de publication du présent document d'enregistrement universel, l'organigramme de la Société est le suivant



1.1.3.2 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 PO Box 270258 San Diego, CA 92198-2258, U.S.A. Adocia détient 100% de sa filiale Adocia Inc. qui comprend, à la date du présent document d'enregistrement universel, un salarié : 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.

A la date du présent document d'enregistrement universel, la Société ne détient ni succursale ni établissement secondaire.

1.1.3.3 Comité de Direction

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

Les membres du comité de direction 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 d'enregistrement universel

Dr. Olivier Soula, PhD, MBA – Directeur Général Délégué, Directeur R&D : cf. paragraphe 3.1.4 du présent document d'enregistrement universel

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.

1.1.4 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 au cours des trois précédents exercices sont les suivants :

En milliers d'euros	Exercice 2020 (12 mois)	Exercice 2019 (12 mois)	Exercice 2018 (12 mois)
Immobilisations incorporelles	-	13	70
Terrains et constructions	-	234	5
Autres immobilisations corporelles	148	1 798	764
Immobilisations financières	12	35	250
TOTAL	160	2 081	1 089

1.1.4.1 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. Ces travaux ont été finalisées en 2019.

▪ 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 d'enregistrement universel.

1.1.4.2 Principaux investissements en cours et futurs

Sur l'année 2021, la Société prévoit des investissements *a minima*, qui porteront sur des 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

1.2 Description des activités

Adocia est une société française du secteur des biotechnologies, créée en décembre 2005 par Gérard, Olivier et Rémi Soula.

Adocia est spécialisée dans le développement de médicaments innovants, pour le traitement du diabète et d'autres maladies métaboliques.

Depuis 2005 la valeur d'Adocia réside dans sa capacité à formuler des protéines et peptides thérapeutiques déjà approuvés pour les rendre plus efficaces, mieux tolérés ou plus faciles d'utilisation pour les patients. Pour se faire, Adocia s'appuie sur sa plateforme technologique brevetée BioChaperone[®] ainsi que sur un savoir-faire et une expertise portée par une équipe hautement qualifiée. Le portefeuille de formulations de protéines thérapeutiques d'Adocia comprend six produits au stade clinique et quatre au stade préclinique. Depuis 2020, les travaux d'Adocia portent également sur une plateforme technologique pour la thérapie cellulaire, et se concentre en premier lieu sur son application dans le diabète.

La mission d'Adocia est de « délivrer aux personnes atteintes de diabète et d'autres maladies métaboliques des traitements plus efficaces, plus simples d'utilisation et plus accessibles, afin de les aider à mieux soigner leur maladie et d'en éviter les conséquences sur le long terme ».

En 2019, plus de 463 millions de personnes sont atteintes de diabète dans le monde¹. Malgré des progrès significatifs dans le traitement du diabète au cours des 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 adhérence aux traitements, ainsi que d'une dégradation sur le long terme de la qualité des soins.

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 2019, les dépenses mondiales consacrées au diabète s'élèvent à 760 milliards de dollars¹.

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

- **Offrir une meilleure performance**, à travers des approches de traitement plus « physiologiques », afin d'adresser la maladie dans sa complexité ;
- **Faciliter l'utilisation des traitements**, pour maximiser les chances d'adoption par le patient sans augmenter les contraintes qui pèsent sur lui au quotidien ;

¹ Fédération Internationale du diabète, 2019

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

- **Garantir la maîtrise des coûts** 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 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 des protéines déjà approuvées. Elle permet également de tirer profit de l'historique des protéines thérapeutiques utilisées en termes de données de sécurité, d'efficacité et d'infrastructure de production. Ce business-modèle basé sur la reformulation permet de développer des traitements innovants aux performances améliorées tout en ayant des cycles de développement relativement courts et moins coûteux, par rapport à une stratégie de mise au point de nouvelles protéines.

En adaptant BioChaperone à chaque protéine pour répondre aux défis techniques posés, Adocia a développé un large portefeuille de formulations innovantes d'hormones métaboliques pour le traitement du diabète. Chaque produit vise à répondre à des besoins médicaux non-couverts ou très partiellement couverts. Adocia a pour objectif de d'obtenir la preuve de concept clinique de ses produits avant un licensing-out à des sociétés pharmaceutiques partenaires chargées d'amener le produit sur le marché et d'en assurer la commercialisation.

Depuis avril 2018, Adocia est en partenariat avec la société chinoise Tonghua Dongbao 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

1.2.1 La plateforme technologique BioChaperone®

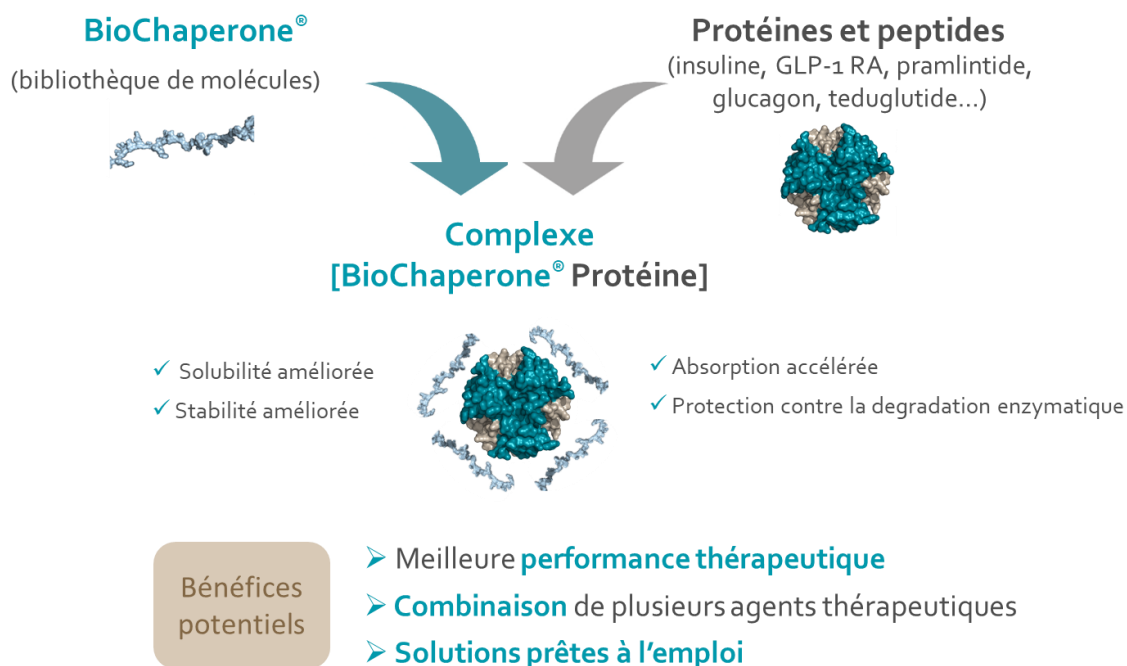
Adocia a conçu et développé une plateforme technologique à partir de polymères, oligomères et petites molécules innovants, baptisés BioChaperone®. Ces composés ont la propriété de s'associer spontanément avec certaines protéines thérapeutiques. Cette association, non covalente, peut permettre d'augmenter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

Les composés BioChaperone agissent comme des agents complexant des protéines en se fixant à leur surface de manière non covalente (adsorption). La formation du complexe se fait spontanément et repose sur des interactions hydrophobes, électrostatiques ou 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 de production est faible par rapport à celui des protéines thérapeutiques elles-mêmes. Ces deux aspects permettent d'envisager un coût de production des formulations BioChaperone comparable à celui des formulations originelles.



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

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

A ce jour, les équipes de chercheurs d'Adocia ont développé plus de cinq cents composés BioChaperone et constitué ainsi une véritable plateforme 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 (glucagon, amyline, ...).

La technologie BioChaperone est à ce jour protégée par de nombreuses familles de brevets sur les composés BioChaperone et les formulations les comprenant. Outre cet axe de protection, Adocia dispose également de familles de brevets couvrant des compositions comprenant des principes actifs avec ou sans BioChaperone.

1.2.2 Présentation du pipeline

Depuis sa création, Adocia a développé un large portefeuille de produits injectables pour les personnes atteintes de diabète de type 1 et 2, basés sur la technologie BioChaperone® et d'autres stratégies innovantes de formulation. En 2020, Adocia capitalise sur les connaissances accumulées par la Société au cours des 15 dernières années et intègre à son portefeuille de développement une nouvelle plateforme technologique visant à améliorer les techniques de thérapie cellulaires destinées aux patients diabétiques.

Le portefeuille d'Adocia s'articule à présent autour de trois axes :

- **Les « biobetters »** : il s'agit de produits à fort bénéfice médical développés sur la base de protéines thérapeutiques déjà approuvées ;

- **Les combinaisons innovantes bi-hormonales** : en associant des hormones aux effets complémentaires ou synergiques, Adocia permet de révéler de nouveaux bénéfices médicaux pour les personnes souffrant de maladies métaboliques.
- **La thérapie cellulaire** : elle constitue une solution à long terme pour les patients, car il ne s'agit non plus de traiter la maladie au quotidien, mais de proposer un traitement curatif en remplaçant les cellules affectées.

A ce jour, le **portefeuille clinique** d'Adocia comprend des formulations innovantes pour le traitement du diabète :

- une insuline ultra-rapide **BioChaperone Lispro**, existant sous deux concentrations U100 et U200
- une combinaison d'insuline lente glargine et d'insuline à action rapide lispro : **BioChaperone Combo**,
- des combinaisons d'insuline et d'un analogue de l'amyline (pramlintide), hormone synergique de l'insuline prandiale :
 - Métabolite de l'Insuline glargine (M1) et amyline : M1Pram
 - Insuline lispro et amyline : BC LisPram
 - Insuline aspart et amyline : BC AsPram
- une formulation aqueuse de glucagon humain prête-à-l'emploi : **BioChaperone Glucagon**

Adocia a également plusieurs projets en Phase **préclinique**, dont une combinaison d'insuline glargine avec des GLP-1 (**BioChaperone Glargine Liraglutide**). Les autres projets, qui ne sont pas détaillés, font l'objet de demandes de brevets (à la date du présent document d'enregistrement universel).

		Pré-clinique	Phase I	Phase II	Phase III
Insuline Ultra Rapide	BC Lispro U100 / U200				
Combinaison Insulines Rapide + Lente	BC Combo U200				
Traitement de l'hypoglycémie	BC Glucagon				
Thérapie Multi-Hormonale	M1Pram				
	BC LisPram BC AsPram				
	BC GlaLira				
	Combinaisons confidentielles				
Thérapie cellulaire du diabète					
Early Discovery	Projet confidentiel				

1.2.3 Pipeline ADOCIA pour le traitement du diabète

1.2.3.1 Le diabète

Adocia développe de nouvelles options de traitements plus efficaces, plus faciles à utiliser, pour améliorer la qualité de vie sur le long terme des personnes vivant avec un diabète.

▪ Epidémiologie

Le diabète est une maladie chronique qui regroupe le diabète de type 1 et le diabète de type 2. C'est un problème de santé public mondial, et dont l'incidence reste en forte augmentation. La Fédération Internationale du Diabète³ estime qu'entre 2019 et 2045 le nombre de personnes avec un diabète dans le monde devrait croître de près de 51% (au sein de la population âgée de 20 à 79 ans) et ainsi passer de 463 millions de personnes à 700 millions. Si l'Europe (+ 15%) et l'Amérique du Nord (+ 33%) devraient connaître des taux de croissance inférieurs à la moyenne mondiale, quoiqu'élevés, les pays émergents auront sans doute à faire face à une augmentation aigue du nombre de personnes avec un diabète. On peut citer l'exemple de l'Afrique, dont la prévalence du diabète est estimée augmentée de 143% d'ici 2045. Aujourd'hui, 3 personnes sur 4 (79%) atteintes de diabètes vivent dans des pays à revenu faible ou intermédiaire.

Notons également qu'en 2019, 1 adulte vivant avec le diabète sur 2 n'est pas diagnostiqué (232 millions de personnes).

1

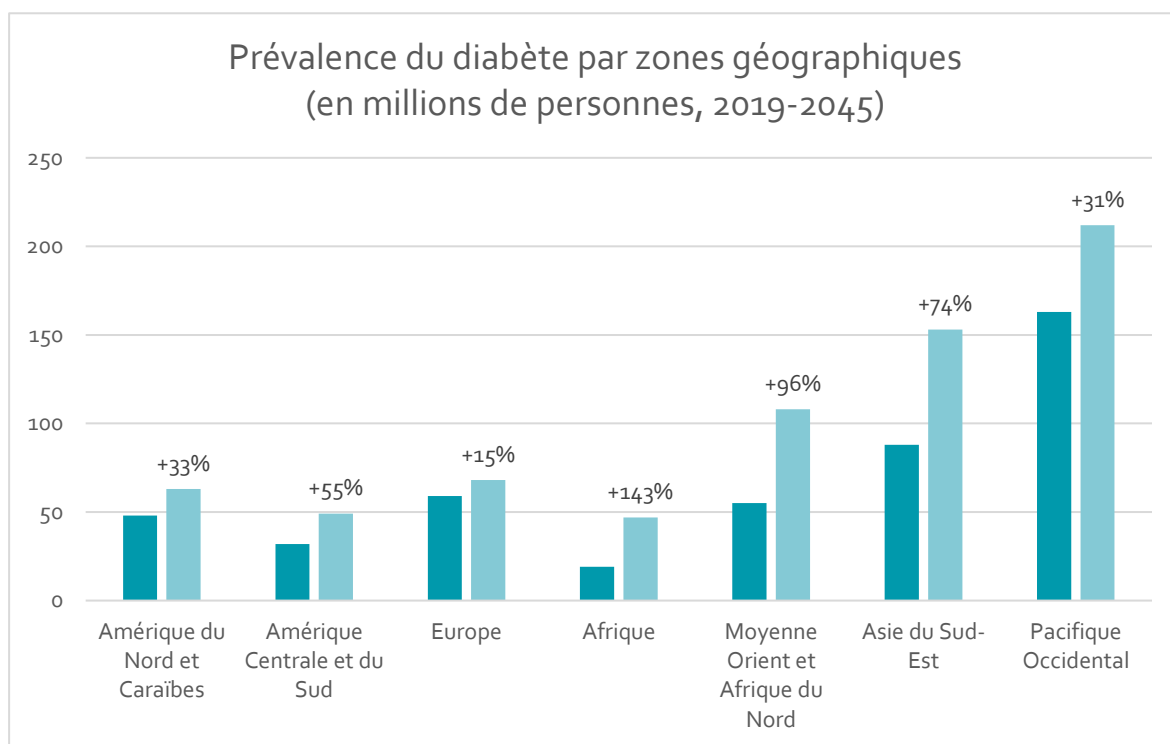


Figure 1 : Estimations du nombre de diabétiques (en millions) au sein de la population âgée de 20 à 79 ans au niveau mondial en 2019 et prévisions pour 2045. Les pourcentages indiquent le taux de croissance entre 2019 et 2045 par région. Source : Fédération Internationale du Diabète, 9^{ème} édition 2019

▪ Pathologie et complications

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

³ Diabetes Atlas 9th edition (2019), Fédération Internationale du Diabète

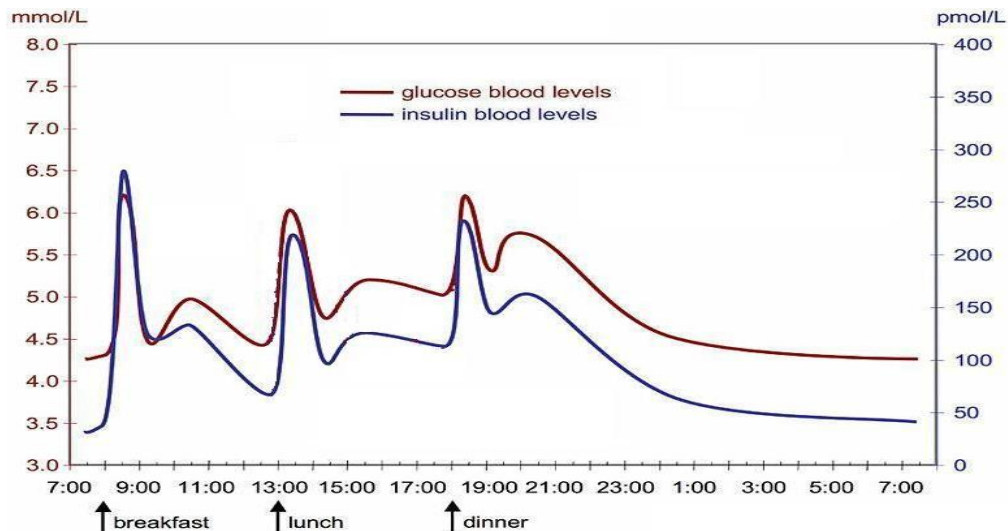


Figure 2 : Représentation schématique de l'évolution de la glycémie (en rouge) et de la sécrétion d'insuline (en bleu) chez le sujet sain pendant une journée.

1

L'insuline joue un rôle majeur dans le contrôle de la glycémie, en permettant au glucose circulant d'entrer dans les cellules. Chez le sujet sain, la montée soudaine de la glycémie, suite à l'ingestion d'un repas, est ainsi immédiatement associée à une augmentation 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. Le contrôle de la glycémie est décrit comme idéal lorsque la concentration en glucose dans le sang est maintenue entre 4,4 mmol/L (0,80 g/L) et 7 mmol/L (1,4 g/L).

Si la concentration en glucose passe en dessous de la valeur de 0,80 g/L, l'individu entre en régime hypoglycémique, ce qui lui fait encourir un risque mortel.

Si cette concentration dépasse 1,4 g/L, l'individu entre en régime hyperglycémique, ce qui peut conduire à une acidocétose à court terme et à des complications microvasculaires et macro-vasculaires à long terme (cause majeure de cécité, d'insuffisance rénale, d'accidents cardiaques, d'accidents vasculaires cérébraux et d'amputation des membres inférieurs).

Chez la personne avec un diabète, la régulation du taux de glucose est déficiente, ce qui implique une exposition récurrente à la fois aux régimes hyperglycémiques et au risque d'hypoglycémie.

En 2019, on estime que 4,2 millions de morts étaient attribuables au diabète⁴, ce qui équivaut à un décès toutes les huit secondes.

Les complications du diabète

Les complications cardiovasculaires sont la principale cause de décès des patients atteints de diabète de type 2. Pour ces patients, la morbidité et la mortalité cardiovasculaire 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 nerfs⁵⁶:

- 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 ;

⁴ Diabetes Atlas 9th edition (2019), Fédération Internationale du Diabète

⁵ Service de diabétologie du Pr Altman de l'Hôpital européen Georges Pompidou (<http://www.hegp.fr/diabeto/causetype1.html>)

⁶ Etude DTTC, NEJM, 1993, 329(14); Etude EDIC NEJM, 2005, 353(25)

- 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.
- Le diabète a aussi été associé à des risques accrus de pathologies neurologiques :
 - 21% des personnes avec un diabète de type 1 et 27% de celles avec un diabète de type 2 présentent des symptômes dépressifs⁷ ;
 - 70% des personnes avec un diabète de type 2 développeront au cours de leur vie un déclin cognitif⁸, pouvant aboutir à la maladie d'Alzheimer. La maladie d'Alzheimer est parfois qualifiée de « diabète de type 3 », en lien avec les données de plus en plus nombreuses impliquant un désordre métabolique cérébral à cette maladie. Le diabète de type 1 a également été associé à un risque accru de 73%⁹ de développer une démence.

1

Différents types de diabète

Le **diabète de type 1** est une maladie provoquée par une réaction auto-immune. Bien que le plus souvent développée chez le sujet jeune, la pathologie peut se déclarer à tout âge. Le pourcentage de personne souffrant d'un diabète de type 1 sur l'ensemble de la population diabétique est estimé entre 5 et 10%¹⁰. Une personne avec un diabète de type 1 fabrique des anticorps qui attaquent les cellules bêta des îlots de Langerhans, situées dans le pancréas et qui sont en charge de la fabrication de l'insuline. 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%¹¹.

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%¹². 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 les conséquences 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.

⁷ De Groot et al, Am Psychol 2016 ; Roy et al J Aff Dis 2012

⁸ Ott et al, Neurology 1999

⁹ Roriz-Filho et al, Biochim Biophys Acta 2009

¹⁰ Epidemiology of Type 1 Diabetes, David M Maahs et al. Endocrinol Metab Clin North Am. 2010 Sep; 39(3): 481-497

¹¹ Service de diabétologie du Pr Altman de l'Hôpital européen Georges Pompidou (<http://www.hegp.fr/diabeto/causetype1.html>)

¹² Business Insights - The Diabetes Market Outlook to 2016 - Mai 2011

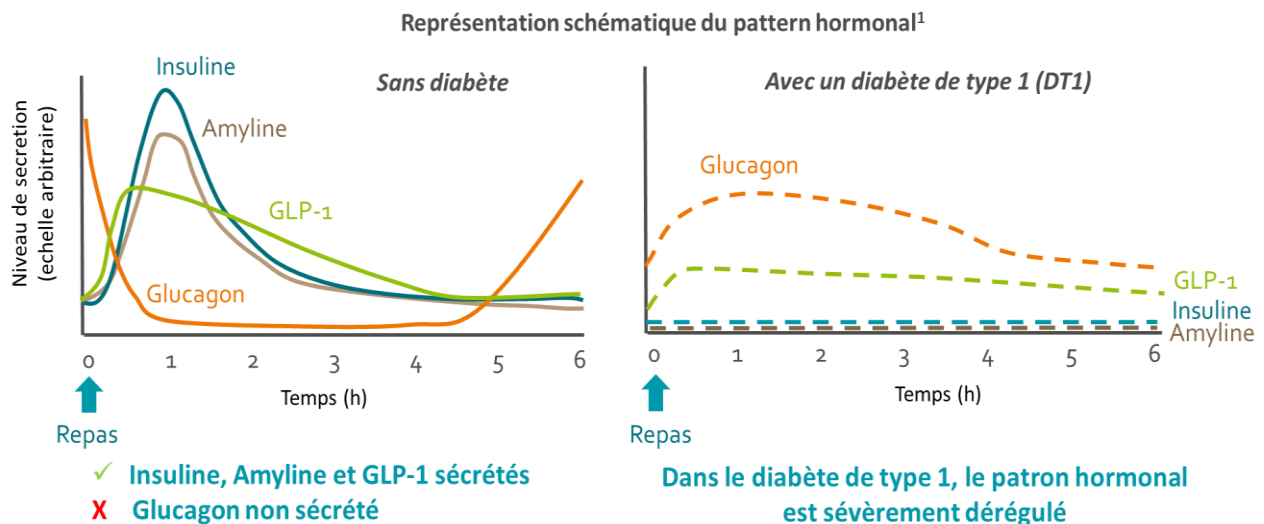


Figure 3: Représentation schématique de la sécrétion d'hormones métaboliques clés au moment d'un repas : l'insuline, l'amyline, le GLP-1 et le glucagon. Source : Adocia, adapté d'après Toff-Neilsen et al, *J. Clin Endocrinol Metab* 2001;86:3717-3723; Cummings DE et al, *Diabetes* 2001;50:1714-1719; Aronoff 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 hypoglycémisants, 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** (« Glucagon-Like Peptide-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 sévères¹³.

Dans chacune de ces quatre classes, au moins un composé a été approuvé par la FDA.

Les composés approuvés avec une des hormones à action courte, pour un usage postprandial sont les suivantes :

- Les insulines prandiales :
 - Insuline recombinante humaine (aussi appelée « rHI ») plusieurs marques dans le monde
 - Analogues rapides de l'insuline : insuline lispro (Humalog®, Eli Lilly ou Admelog®, Sanofi), insuline aspart (Novolog/NovoRapid®, Novo Nordisk) ; insuline glulisine (Apidra®, Sanofi)

¹³ D. Nathan et al, *Diabetes Care* 2014 Jan; 37(1): 9-16 (overview of the Diabetes Control and Complications Trial)

- Analogues ultra-rapides de l'insuline : insuline lispro-aabc (Lyumjev[®]), insuline aspart (Fiasp[®])
- Les analogues de l'amyline : pramlintide (Symlin[®], AstraZeneca) ;
- Les agonistes au récepteur du GLP-1 : exenatide (Byetta[®], AstraZeneca), lixisenatide (Lyxumia[®], Sanofi)¹⁴
- Le glucagon humain (Glucagon[®] et Baqsimi[®], 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.

1

1.2.3.2 Les traitements du diabète – l'insulinothérapie

Le diabète est une pandémie mondiale qui touchait 463 millions de personnes en 2019 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. 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 dollars¹⁵, soit plus de 50% du total du marché des produits antidiabétiques.

Cette domination des médicaments injectables, en particulier de l'insuline, par rapport aux autres classes de médicaments s'explique par le fait que l'insuline est nécessaire à la survie 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.

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.

Afin de simplifier les schémas d'administration, des « prémix », injectés deux fois par jour, permettent 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 suboptimale 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...). Depuis la fin des années 1990, des analogues d'insuline modifiés ont été créés, 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

¹⁴ 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).

¹⁵ Novo Nordisk, Investors Presentation First Nine Months of 2018, Novembre 2018.

(insuline glargine : Lantus® et Toujeo®, Sanofi et Abasaglar®, Lilly ; insuline detemir : Levemir®, Novo Nordisk ; insuline degludec : Tresiba®, Novo Nordisk). Des insulines premix à base d'insuline humaine recombinante ou d'insulines analogues (Humalog® Mix, Eli Lilly et Novomix®, Novo Nordisk) ont également été développées.

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 premix).

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

Malgré les traitements existants pour les personnes avec un diabète de type 1 et 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 maladie¹⁶. 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 (HbA_{1c}), qui ne reflète qu'une moyenne de la glycémie sur 3 mois.

Par exemple, il a été proposé¹⁷ de porter plus d'attention :

- Au temps passé dans une gamme de glycémie cible (« time-in-range », typiquement 70-140 mg/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 peut entraîner des dégâts cérébraux permanents et la mort ;
- 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 : Beta Bionics) 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 associés à des sociétés spécialistes du Big Data pour développer de nouvelles solutions de suivi et de gestion du diabète (partenariats 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.

¹⁶ Etude DTTC, NEJM, 1993, 329(14); Etude EDIC NEJM, 2005, 353(25)

¹⁷ 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...

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 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, lancé sur le marché anglais en novembre 2018, au Japon en 2017, et aux Etats-Unis en août 2020), 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 Lyumjev[®] (approuvé en 2020). 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 innovant à partir de produits déjà approuvés, Adocia répond à ces tendances de fond du marché du diabète et développe de nouvelles générations de traitements plus performants, compatibles avec les nouvelles technologies protégées par la propriété intellectuelle (via la formulation, les BioChaperone, etc).

1.2.3.4 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 unités d'insuline/mL) et BioChaperone Lispro U200 (200 IU/mL : 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 de type 1 et 2 :

- **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, et donc la douleur ressentie au niveau du site d'injection.

- **Partenariats antérieurs avec Eli Lilly pour BC Lispro U100 & U200**

Le programme BioChaperone Lispro a été licencié à deux reprises à la société américaine Eli Lilly.

Un premier partenariat a été signé entre décembre 2011 et janvier 2013, partenariat qui a été arrêté d'un commun accord.

Puis, sur la base des résultats obtenus sur deux études de Phase 2a, un deuxième accord a été le 19 décembre 2014 sur le développement d'une insuline ultra-rapide avec 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.

Le 26 janvier 2017, Lilly a annoncé sa décision de mettre fin à cet accord pour donner la priorité à un projet interne, LY900014 (Lyumjev®). La fin du contrat a donné lieu à deux procédures d'arbitrage clôturées depuis et détaillées dans la section « Litiges » 1.2.7.3 du présent document¹⁸.

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.

- **Partenariat avec Tonghua Dongbao Pharmaceuticals Co. Ltd**

Adocia et le leader chinois de l'insuline, Tonghua Dongbao Pharmaceuticals Co. Ltd (THDB), ont conclu en avril 2018 une alliance stratégique.

L'accord comprends 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 comprend 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.

- **Résultats cliniques obtenus sur BC Lispro U100 & U200**

A ce jour, BioChaperone Lispro a été testée avec succès dans 10 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

¹⁸ Pour plus d'informations sur les procédures judiciaires opposant Adocia et Lilly suite à la résiliation du présent contrat, veuillez-vous reporter à la section " Litiges " 1.2.7.3 du présent document de référence.

prandiales de référence lispro et aspart, à la fois injectée en seringue ou en pompe. BC Lispro a également montré une supériorité sur certains paramètres pharmacocinétiques et pharmacodynamiques par rapport à Fiasp®.

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.



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 Lispro 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.

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 en juin 2015 conjointement par les deux sociétés 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 76^{èmes} Sessions Scientifiques de l'American Diabetes Association (juin 2016, New Orleans, USA) et d'une autre présentation orale par le Dr Tim Heise lors de la 52^{ème} conférence annuelle de l'European Association for the Study of Diabetes (septembre 2016, Munich, Allemagne).

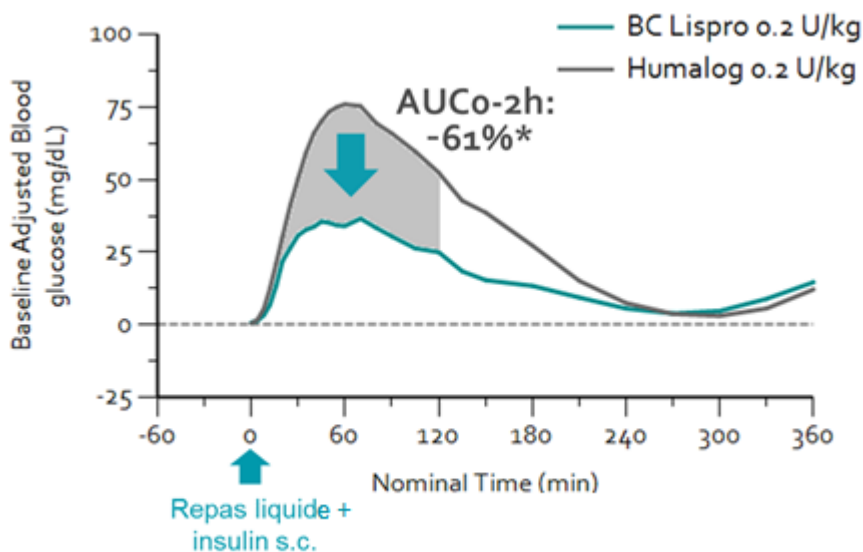


Figure 4: Comparaison de l'effet sur la glycémie postprandiale de BioChaperone Lispro U100 vs. Humalog U100 chez 38 personnes avec un diabète de type 1. La glycémie est mesurée pendant 6 heures après injection du traitement au moment de la prise d'un repas liquide standardisé.

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.

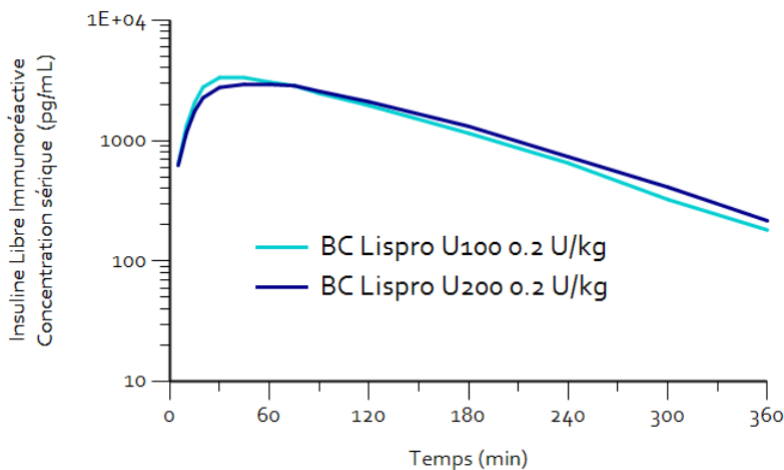


Figure 5: Profils pharmacocinétiques moyens (variation du taux d'insuline dans le sang) de BioChaperone Lispro U100 (courbe bleu clair) et de BioChaperone Lispro U200 (courbe bleu foncé) obtenus chez 26 volontaires sains.

Les résultats de cette étude ont fait l'objet d'un abstract publié dans la revue scientifique Diabetes Care à l'occasion des 76^{èmes} 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 sur le contrôle de la glycémie postprandiale de BioChaperone Lispro et d'Humalog injectés quotidiennement chez des personnes avec un diabète de type 1, à chaque repas pendant une période de deux semaines, soit au moment du repas, soit 15 minutes avant, soit 15 minutes après le repas. 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 lecture¹⁹.

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 d'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 77^{èmes} 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 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 ont été générés dans l'optique d'inclure des sujets japonais diabétiques dans le programme de Phase 3.

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

¹⁹ 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

atteignant le T_{max} 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 lecture²⁰.

Résultats cliniques positifs confirmant le profil ultra-rapide de BC Lispro comprenant l'insuline de son partenaire Tonghua Dongbao

En janvier 2021, Adocia a annoncé les résultats positifs de l'étude pharmacologique comparant BioChaperone (BC) Lispro, formulations utilisant l'insuline lispro de deux sources différentes : le biosimilaire de son partenaire Tonghua Dongbao (THDB) d'une part, et Humalog®, produit commercialisé par Eli Lilly d'autre part. D'un point de vue CMC, toutes les données de comparabilité entre la lispro de THDB et celle de Lilly sont à ce jour générées. Cette étude de bridging permet de compléter ces données pharmaceutiques par des données cliniques, afin de verser au dossier de Phase 3 tous les résultats cliniques obtenus sur BioChaperone Lispro à ce jour.

BC Lispro formulée avec l'insuline lispro de Tonghua Dongbao, démontre une absorption significativement plus rapide que les deux formulations Humalog® commercialisées en Europe et aux USA ; et un effet précoce plus fort. Inversement, l'exposition tardive et l'effet tardif de BC Lispro (THDB) sont réduits par rapport aux deux formulations Humalog®. Les quatre formulations ont démontré une bonne sécurité d'utilisation et ont bien été tolérées. Ces résultats confirment le profil d'action des caractéristiques de l'insuline ultra-rapide du BC Lispro, avec un profil de sécurité similaire à celui d'Humalog®.

Etude 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 service ambulatoire.

L'iLet est un système dit « de boucle fermée hybride ». Cela consiste en une pompe à insuline qui comprend un système embarqué d'algorithmes mathématiques de dosage. Ces algorithmes, cliniquement testés, communique avec un système de surveillance continu de la glycémie (CGM) et utilisent l'apprentissage automatique pour calculer et administrer de manière autonome la dose d'insuline selon les besoins du patient. L'iLet, qui a été utilisé dans cette étude, est configuré pour ne délivrer que de l'insuline (une autre version permettant la co-infusion de glucagon).

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 croisée à plusieurs bras, 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 ont été retardés à 2021 en raison d'une difficulté d'approvisionnement en matériel par Beta Bionics, indépendante d'Adocia.

▪ Prochaines étapes

Tonghua Dongbao Pharmaceuticals Co. Ltd prévoit de déposer le dossier de Phase 3 de BC Lispro en 2021.

Sur la base du solide dossier clinique de BioChaperone Lispro, Adocia recherche un nouveau partenaire, pour réaliser les études de Phase 3, puis pour développer et commercialiser le produit sur les territoires non couverts par l'accord

²⁰ 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]

avec Tonghua Dongbao Pharmaceuticals Co. Ltd. (THDB), à savoir principalement pour les marchés américains, européens, latino-américains et japonais.

▪ 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. Fiasp est désormais disponible dans 33 pays et a réalisé sur l'année 2019 un chiffre d'affaires de 186 millions de dollars (19 303 millions DKK)²¹.

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). En juin 2020, Eli Lilly a ainsi lancé Lyumjev® qui 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. Dans l'essai de Phase 3, Lyumjev a satisfait au critère de non-infériorité pour la réduction d'hémoglobine glyquée (HbA_{1c}) par rapport à Humalog et a démontré un meilleur contrôle du glucose après un repas.

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 d'acidocétose) 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 (à l'exception du Brésil où un partenariat a été signé avec Biomm). Afrezza a généré \$25,3 millions de revenus nets, en croissance de +46% par rapport à 2018 (\$17,3 millions). Cette croissance est principalement due à une augmentation de la demande, aux premières ventes enregistrées au Brésil, à une augmentation des prix ainsi qu'à un mix produit plus adaptés (il existe des cartouches à usage unique de 4, 8 ou 12 unités d'insuline).

En juin 2020, la société **Arecor** a annoncé les résultats de la Phase 1 de son insuline ultra-rapide (AT-247). Il s'agit d'une étude de PK/PD croisée, randomisée, en double aveugle, avec une seule dose et sur une période de 3 semaines. Conduite sur 19 patients diabétiques de type 1, l'essai a démontré que l'absorption d'AT247 était accélérée comparée à NovoRapid® et à Fiasp®. L'insuline AT247 était détectée dans le sang 12 minutes (p=0.0004) plus tôt qu'avec NovoRapid et 2 minutes (p=0.0003) plus tôt que Fiasp.

Arecor a pour intention d'explorer l'application de l'AT247 en système à boucle fermée (ou pancréas artificiel). Ces systèmes requièrent une insuline la plus rapide afin de minimiser l'intervention des patients au moment des repas.

²¹ Rapport annuel, Novo Nordisk 2019

Thermalin Inc. travaille également sur le sujet des insulines ultra-rapides, thermostable et ultra-concentrées (U500) pour notamment des applications en pompes patch. En août 2019, Thermalin a annoncé la sélection de T-1123 comme candidat clinique pour des essais chez les patients de type 1 et 22.

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).

1.2.3.5 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 glycémique²³.

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

Du fait de ce schéma simple, les insulines prémix sont donc particulièrement recommandées pour les personnes âgées. Elles sont aussi très largement utilisées dans certains marchés émergents compte tenu de son coût généralement moindre. 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) et d'insuline lispro (prandiale) 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 sur 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

²² Thermalin Press Release, August 6, 2019

²³ Communication de Sanofi – Présentation Q3 2015

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 croisée, randomisée et en double aveugle, comparait l'effet sur la glycémie post-prandiale de doses individualisées de BioChaperone Combo et d'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 qu'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 Humalog® Mix™.

1

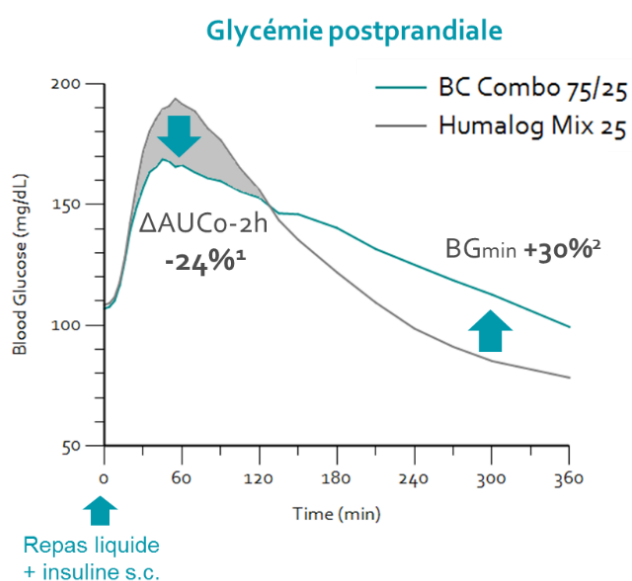


Figure 6: Profils pharmacodynamiques de BioChaperone Combo 75/25 et HumalogMix 25 après un repas liquide obtenus chez 28 personnes avec un diabète de type 1 (NCT#02514954). 1 $p=3.10^{-3}$; 2 $p=8.10^{-3}$.

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 76^{èmes} Sessions Scientifiques de l'American Diabetes Association (juin 2016, New Orleans, USA) et d'un poster lors de la 52^{ème} 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.

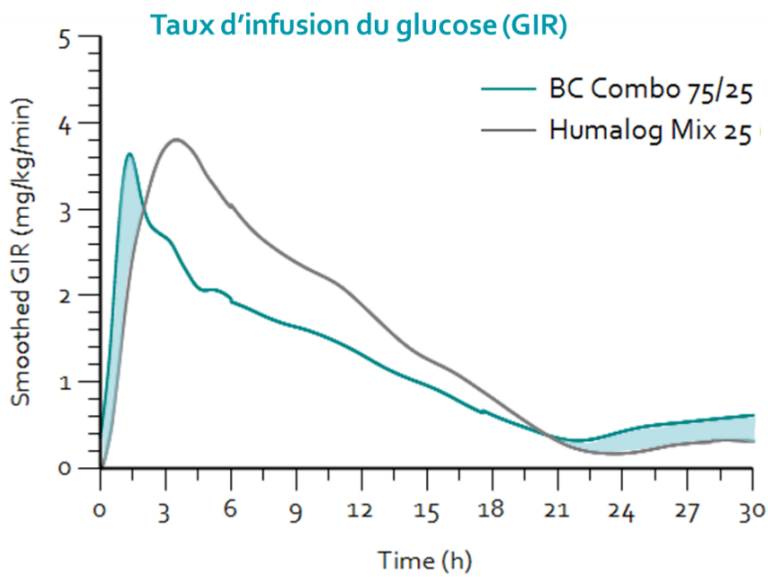


Figure 7: Profil pharmacodynamique (taux d'infusion de glucose) de BioChaperone Combo 75/25 et Humalog Mix 25 pendant 30 h après injection chez 24 sujets avec un diabète de type 2 placés sous clamp euglycémique (NCT#02514850).

1

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 d'Humalog® sur ces deux paramètres chez des personnes avec un diabète de type 2.

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

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®.

▪ 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 comprend 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.

▪ Prochaines étapes

Tonghua Dongbao prévoit d'initier les études de Phase 1 en 2021.

▪ Concurrence

Les **insulines prémix**, qui consistent en une insuline prandiale dont une partie est précipitée par de la protamine pour la ralentir 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). Le marché des prémix aux USA représente un chiffre d'affaires de 2.2 milliards de dollars en 2019²⁴. Il est à noter qu'en Chine, 63% du volume d'insuline vendu consiste en prémix d'insuline³⁴. 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

²⁴ Données IQVIA sur 2019

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 intérimaires positifs d'études complémentaires de sécurité cardio-vasculaire de Tresiba, 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. Ainsi Tresiba et Ryzodeg sont aujourd'hui vendus 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.

1.2.3.6 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.

A noter qu'un surdosage de l'insuline peut entraîner une hypoglycémie. Il s'agit ainsi de l'effet secondaire à court terme le plus craint par les patients sous insulinothérapie.

L'hypoglycémie sévère est définie par un niveau de sucre dans le sang inférieur à 50-54 mg/dL. 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 requière fréquemment l'intervention d'une tierce personne. La prévalence annuelle de l'hypoglycémie sévère est évaluée à 34% chez les personnes diabétiques de type 1.²⁵ Les hypoglycémies sévères entraînent plus de 300 000 hospitalisations aux Etats-Unis chaque année²⁶.

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 ces dernières décennies étaient des « kits d'urgence » (« rescue »). Composés de glucagon humain lyophilisé, ils nécessitent plusieurs étapes pour reconstituer le traitement juste avant l'injection. 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 recommandée²⁷.

En utilisant la technologie propriétaire BioChaperone®, Adocia a développé 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 seule²⁸. Ils ont en particulier démontré la diminution de la variabilité glycémique et la diminution du risque d'hypoglycémie.

²⁵ Frier Int. Dia. Monitor 2009

²⁶ Rapport de la CDC, 2014

²⁷ 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

²⁸ 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

Toutes ces équipes sont aujourd'hui néanmoins limitées par l'absence de solution de glucagon. La plupart des études ont été menées avec du glucagon lyophilisé reconstitué chaque jour, ce qui ne serait pas une pratique acceptable pour un usage quotidien. Adocia cherche aussi à développer BioChaperone Glucagon pour d'autres indications, dont l'hyperinsulinisme congénital et l'hypoglycémie chronique consécutive à une chirurgie bariatrique.

- **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 tolérance acceptables, validant l'objectif principal de l'étude. Dans tous les groupes, l'effet indésirable le plus 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 avec une glycémie 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 recherche activement un partenaire pour poursuivre le développement clinique avec une étude de Phase 1/2. 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**

Le produit développé par Adocia est une formulation aqueuse à base de glucagon humain, peptide approuvé, ce qui constitue un avantage par rapport aux formulations développés par d'autres concurrents à base de nouveaux peptides.

Pour le traitement de l'hypoglycémie sévère, quatre produits sont actuellement sur le marché :

Les produits « historiques » à reconstituer : 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)²⁹. 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. Plusieurs sociétés, dont Adocia développent donc des alternatives prêtes à l'emploi pour le traitement d'urgence.

Eli Lilly a reçu en 2019 l'approbation réglementaire des autorités américaines et européennes pour Baqsimi®, une présentation sous forme de spray nasal à usage unique, *a priori* plus facile d'utilisation pour un utilisateur naïf. En 2019, les ventes mondiales de Baqsimi ont atteint 22,4 millions USD. Selon les prévisions, les ventes de Baqsimi devraient atteindre 277 millions USD en 2026 et représenteraient 30% des ventes mondiales de glucagon.³⁰ Dans le même temps, Eli Lilly a mis fin au développement d'un analogue soluble de glucagon en 2018.

Xeris a reçu l'approbation de la FDA en septembre 2019 pour l'usage de Gvoke®, une formulation liquide de glucagon humain (obtenue à l'aide du solvant organique DMSO), pour traiter les hypoglycémies sévères. La société commercialise aujourd'hui Gvoke sous forme de stylo auto-injecteur HypoPen® et en seringue préremplie. Le lancement du produit a été effectué en novembre 2019 aux USA et Gvoke a enregistré 1,1 millions USD de ventes sur 2019 (les ventes 2020 sont estimées à 16 millions USD). En décembre 2020, la solution de glucagon prête-à-l'emploi a reçu un avis positif du CHMP de l'EMA. Elle sera commercialisée en Europe sous le nom de Ogluo®. L'AMM est

²⁹ Harris, G et al Practical Diabetes Int. 2001; 18:22-25.

³⁰ EvaluatePharma® Consensus Sales Forecast based on: Morgan Stanley to 2025 (28 Oct 20); Wolfe Research to 2030 (13 Oct 20); Cantor Fitzgerald to 2026 (16 Dec 20)

attendu pour le premier trimestre 2021, avec un lancement possible au second semestre 2021. Les consensus estiment que le produit réalisera 288,6 millions USD en 2026³¹.

Xeris a également l'intention de développer ce produit sous forme de mini-stylo pour les hypoglycémies modérées et de cartouche pour utilisation dans des pompes (pancréas artificiel ou autres utilisations chroniques de glucagon). La société réalise une étude de Phase 2 en pompe pour les hypoglycémies consécutives à une chirurgie bariatrique et réalise un essai de Phase 2 en pompes pour réduire les hypoglycémies induites par l'exercice physique.

Zealand Pharma a reçu l'approbation de la FDA le 22 mars 2021 pour l'usage de Zegalogue® pour le traitement de l'hypoglycémie sévère chez le patient diabétique. Il s'agit d'un analogue du glucagon, le dasiglucagon.

Le dasiglucagon est développé 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). Zealand Pharma prépare la mise sur le marché du stylo pré-rempli prêt à l'emploi HypoPal® pour le traitement d'urgence des hypoglycémies sévères. Par ailleurs, la société a récemment démontré la non-infériorité du dasiglucagon, comparé au glucagon d'Eli Lilly, lors d'une étude de Phase 2b dans le pancréas artificiel de Beta-Bionics, l'iLet™. L'initiation d'une étude pivot de Phase 3 avec ce système est prévue pour l'année 2021. La Société a enfin obtenu une indication « médicament orphelin » par la FDA pour l'utilisation du dasiglucagon pour traiter l'hyperinsulinisme congénital, projet qui est entré en Phase 3 en décembre 2018.

Hanmi développe actuellement un analogue du glucagon à action longue (HM15136), en s'appuyant sur leur plateforme technologique LAPSCOVERY. Hanmi vise principalement le traitement de l'hyperinsulinisme congénital et des hypoglycémies post-chirurgie bariatrique. Hanmi a obtenu de la FDA et de l'EMA la désignation de médicament orphelin pour le HM15136.

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.

1.2.3.7 M1 PRAM, BC LisPram, BC AsPram : combinaisons prandiale bi-hormonales pour le traitement du diabète de type 1

- **Proposer un traitement bi-hormonal performant et facile à utiliser aux personnes avec un diabète de type 1 et 2 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). Dans le diabète de type 1, une fois la maladie établie, ni l'insuline ni l'amyline ne sont secrétées 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)³².

³¹ EvaluatePharma® Consensus Sales Forecast based on: RBC Capital Markets to 2024 (07 May 20); Piper Sandler to 2027 (18 Jun 20); SVB Leerink to 2035 (02 Jul 20); Jefferies to 2025 (08 May 20); Mizuho Securities to 2024 (08 May 20)

³² 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

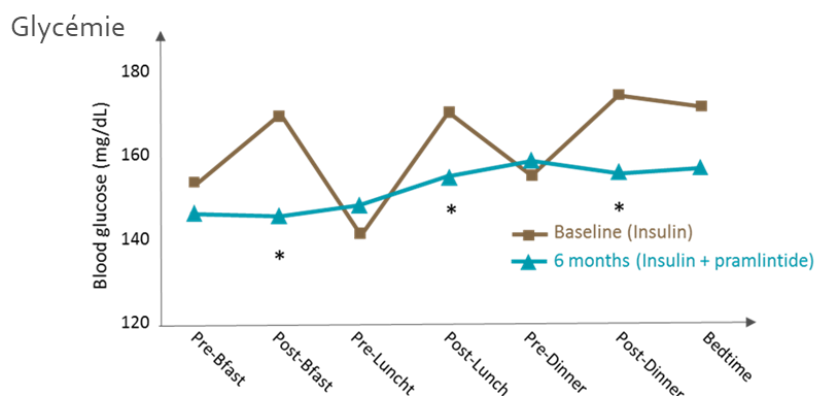


Figure 8 : Glycémie pendant la journée chez des personnes avec un diabète de type 1, traitées par insulinothérapie seule (courbe marron) ou par insulinothérapie + Symlin® (pramlintide, courbe bleue), après 6 mois de traitement. D'après Guthrie R et al. *Diabetes* 2005, 54(Suppl 1): A118, *P <.05. Voir 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.

1

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 prandiale 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 avec les projets M1Pram, BC LisPram et BC AsPram.

Actuellement, les formulations d'insuline prandiale et de pramlintide ne sont pas compatibles, en raison de formulations à pH différents. Adocia a développé deux types de combinaisons :

- Adocia a utilisé son expertise en formulation pour identifier un analogue de l'insuline humaine, le M1, qui peut être co-formulé avec le pramlintide pour donner une formulation stable. M1 est l'analogue A21G de l'insuline humaine. Il s'agit également du métabolite principal de l'insuline glargine à action lente présentant toutefois le profil d'action d'une insuline prandiale. De ce fait, les millions d'utilisateurs de l'insuline glargine dans le monde ont été exposés pendant des années à M1 ; sans être une insuline approuvée. Il s'agit donc d'une insuline bien connue et dont le profil d'action et de tolérance sont établis³³.
- En parallèle, Adocia a mis à profit sa plateforme technologique BioChaperone® pour combiner le pramlintide avec l'insuline lispro d'une part (« BC LisPram »), et avec l'insuline aspart d'autre part (« BC AsPram »). Ces analogues de l'insuline sont également déjà approuvés et sont tous deux dans le domaine public.

La stratégie de formulation, basée sur des résultats cliniques en conditions réelles montrant un bénéfice médical clair lorsque les hormones sont administrées séparément, pourrait permettre de réduire le temps de développement. Les projets de combinaisons d'amyline et d'insulines pourraient également soutenir une stratégie de tarification compétitive, en tirant profit de protéines déjà approuvées et dans le domaine public. Développer en parallèle ces trois projets permet de mitiger le risque et de potentialiser les opportunités de partenariat.

▪ Résultats cliniques obtenus sur les combinaisons Insuline Pramlintide

Considérant le bénéfice clinique important d'une combinaison insuline-pramlintide, Adocia a développé trois approches de co-formulation. Actuellement, M1 Pram est le programme le plus avancé. En parallèle, les programmes BC LisPram et BC AsPram sont également développés, particulièrement pour les applications en pompe.

1.2.3.7.1.1 Résultats cliniques obtenus sur M1 Pram

Résultats cliniques de Phase 1 – Evaluation de la sûreté, de la pharmacocinétique et de la pharmacodynamique de M1 PRAM chez des personnes avec un diabète de type 1 (n=24)

En avril 2019, Adocia a annoncé les résultats préliminaires positifs de pharmacodynamie et de sécurité pour une étude de Phase 1 de M1 PRAM, sa co-formulation prête à l'emploi de pramlintide et de M1, insuline prandiale analogue

³³ Bolli et al. *Diabetes Care.* 2012 Dec; 35(12): 2626–2630. & Lucidi et al. *Diabetes Care.* 2012 Dec; 35(12): 2647–2649 & Lantus® label, Section 12.3

A21G de l'insuline humaine. Dans cet essai randomisé, en double aveugle, contrôlé par un comparateur actif, à trois périodes croisées, 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, la sécurité et la tolérance d'une administration en dose unique de M1 PRAM (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, Umuline®, 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 M1 PRAM a résulté en une réduction statistiquement significative de 85% de l'excursion glycémique pendant les deux premières heures, comparé à (Moyenne(±Ecart-Type) $\Delta AUC_{\text{glucose sanguin } 0-2h} = 18 (40) \text{ mg}^*h/dL$ vs. $119 (56) \text{ mg}^*h/dL$; $p < 0,0001$) et à un contrôle glycémique postprandial similaire à celui des injections séparées de Umuline et Symlin (Moyenne(±Ecart-Type) $\Delta AUC_{\text{glucose sanguin } 0-2h} = 26 (49) \text{ mg}^*h/dL$, n.s).

Tous les traitements ont été bien tolérés. Notamment, le nombre global d'hypoglycémies était similaire entre les traitements (M1 PRAM : n=2 ; Symlin + Umuline: n=2; Humalog: n=0) 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®.

Résultats cliniques de Phase 1b, partie A - étude exploratoire de M1Pram chez des diabétiques de type 1 (n=24), recevant une faible dose d'insuline pendant une période de 3 semaines, en clinique et en ambulatoire

En avril 2020, Adocia annonce les résultats préliminaires positifs de l'étude exploratoire de Phase 1b – partie A, avec M1 Pram chez des diabétiques de type 1. Cette étude documente la sécurité et l'efficacité de M1 Pram pendant une période de 24 jours d'administration répétée, dont une période ambulatoire, dans le but d'informer le développement clinique futur. Le critère principal d'évaluation est l'effet de M1 Pram sur le contrôle glycémique post-prandial à la fin de la période de 24 jours de traitement, comparé à l'insuline prandiale Novolog®.

Cet essai croisé, randomisé, en double aveugle, contrôlé par un comparateur actif, sur deux périodes avait pour but d'évaluer la sécurité et l'efficacité de M1 Pram. 24 participants avec un diabète de type 1 ont reçu des doses quotidiennes multiples soit de M1Pram soit de Novolog (insuline aspart, Novo Nordisk) au cours de deux périodes de 24 jours chacune (incluant 4 jours à la clinique et 20 jours dans les conditions usuelles de vie des sujets), à la suite d'une période de stabilisation permettant d'optimiser le dosage de l'insuline basale.

Dans un repas test administré à la clinique au jour 24, le traitement avec M1Pram a permis une réduction de l'excursion glycémique postprandiale vs. Novolog® de plus de 100% pendant les 2 heures suivant le repas ($p=0.0001$), résultant en une diminution globale de 39% (n.s.) sur les 4 premières heures. Pendant la période de traitement ambulatoire de 3 semaines, M1 Pram a permis une augmentation quotidienne de 70 min du « Time-in-Range resserré » (temps passé dans une cible étroite de glycémie, $p=0.001$) vs. Novolog®. M1Pram a également permis une perte de poids moyenne de 0,7 kg par rapport au poids initial ($p=0,012$). Ces résultats sont cohérents avec les effets pharmacologiques connus du pramlintide. Les deux traitements ont été bien tolérés, et aucun effet indésirable sérieux n'a été observé pendant les 24 jours de traitement.

Résultats cliniques de Phase 1b, partie B – administration répétée de M1 PRAM chez des personnes avec un diabète de type 1 (n=16) recevant une forte dose d'insuline, pendant une période de 3 semaines, en clinique et en ambulatoire

En septembre 2020, Adocia a annoncé les résultats préliminaires positifs d'une étude clinique de Phase 1b avec M1 Pram chez des sujets diabétiques de type 1.

Cet essai croisé, randomisé, en double aveugle, contrôlé par un comparateur actif, sur deux périodes avait pour but d'évaluer la sécurité et l'efficacité de M1 Pram. Dans le cadre de cette extension de l'étude initiale, des patients nécessitant plus de 40 IU/jour d'insuline prandiale ont été recrutés, afin de documenter la sécurité/efficacité des titrages élevés de M1Pram. Seize sujets atteints de diabète de type 1 ont reçu plusieurs doses quotidiennes de M1 Pram et de Novolog (insuline aspart, Novo Nordisk) sur deux périodes de 24 jours chacune (dont 4 jours en clinique et 20 jours en consultation externe), après une période de stabilisation visant à optimiser le régime d'insuline basale. Lors de repas standardisés à la clinique au jour 24, le traitement avec des doses individualisées de M1 Pram a entraîné une diminution de 69% de l'excursion glycémique par rapport à Novolog au cours des 4 premières heures après le repas (critère d'évaluation principal, $\Delta AUC_{PG \ 0-4h}$, $47 \pm 149 \text{ mg.h/dL}$ vs $145 \pm 162 \text{ mg.h/dL}$, rapport LSM 0,31 $p=0,0266$).

À la fin de la période de traitement, une perte de poids moyenne significative de 1,6 kg par rapport à la ligne de base a été observée chez les personnes traitées avec M1Pram. Cette perte de poids était statistiquement différente de l'augmentation de poids de 0,4 kg observés chez les personnes traitées avec le Novolog ($p=0,0065$).

De plus, un questionnaire de satisfaction sur le traitement a été soumis à tous les patients après chaque période de traitement. Les résultats reflètent l'impact bénéfique du M1 Pram sur les individus, avec 87% d'entre eux qui ont rapporté un meilleur contrôle de l'appétit grâce au médicament M1 Pram, et 75% des patients qui le recommanderaient à d'autres personnes atteintes de diabète.

En termes de sécurité, les deux traitements ont été bien tolérés, et aucun événement indésirable grave lié aux traitements n'a été signalé. Le M1 Pram a montré une bonne tolérance locale.

1.2.3.7.1.2 Développement de BC LisPram et BC AsPram

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

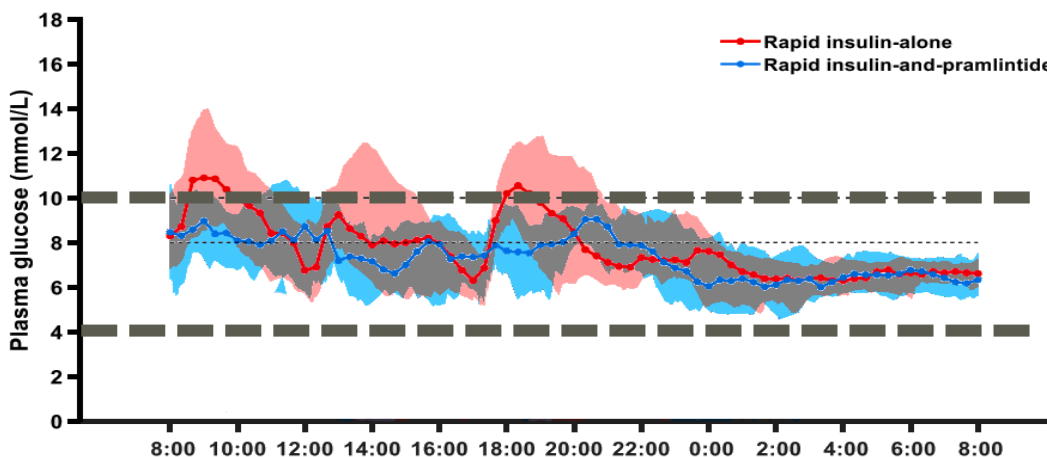
En septembre 2018, Adocia a annoncé les résultats préliminaires positifs de pharmacodynamie et de sécurité pour une étude de Phase 1 de BioChaperone Pramlintide Insuline, sa co-formulation prête à l'emploi de pramlintide et d'insuline humaine. Dans cet essai randomisé, en double aveugle, contrôlé par un comparateur actif, à trois périodes croisées, 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, la sécurité et la tolérance 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, Umluline®, 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 (\pm SD) Δ AUC_{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 Umluline et Symlin (LS- Mean Δ AUC_{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 + Umluline : 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®.

Preuve de concept obtenus à l'université McGill, Montréal, Canada, n=29

La preuve de concept clinique a été établie par le Dr Amhad Haidar, de l'université McGill au Canada, en comparant l'administration simultanée de lispro et de pramlintide via deux pompes séparées à l'administration de lispro seul et de Lispro + pramlintide administrés simultanément ont permis une amélioration de +10% de temps passé dans la cible de glycémie (« time-in-range ») par rapport à Lispro (Humalog®) seule (84% vs. 74%).



Résultats comparant le temps passé dans la zone cible pour les 29 patients diabétiques de type 1, traités avec l'insuline lispro seule ou avec insuline lispro et pramlintide coadministrés

Un questionnaire de satisfaction a également été adressé aux 29 patients inclus. Parmi eux, 27 recommanderaient de changer de l'insuline lispro seule à une combinaison fixe d'insuline et de pramlintide.³⁴

Adocia a développé les formulations BC LisPram et BC AsPram avec pour objectif l'obtention de résultats similaires avec une seule formulation combinant les deux hormones, administré par une même pompe.

▪ Prochaines étapes des programmes Insulines-Pramlintide

Adocia a annoncé le 10 mars 2021 avoir initié une étude de Phase 2 avec M1Pram en injection quotidienne multiple.

Une étude de Phase 1 en pompe est également prévue au cours du premier semestre 2021 avec BC LisPram.

Adocia prévoit d'explorer dans un deuxième temps des indications complémentaires pour M1 Pram, notamment pour traiter les personnes souffrant de la maladie d'Alzheimer^{35 36 37}.

▪ Concurrence

A ce jour et à notre connaissance, seule **Biozeus**, une jeune entreprise de biotechnologie brésilienne, **Arecor** et **Xeris Pharmaceuticals**, développent une combinaison d'insuline et d'amyline.

Biozeus travaille sur un analogue de l'amyline à longue action (BZ043). En avril 2019, ils ont annoncé avoir démontré un effet normo-glycémiant chez l'animal en combinaison à la glargine³⁸. Le programme ne semble plus être actif en 2020.

En octobre 2019, **Arecor** a annoncé la signature d'un accord de recherche, de développement et de commercialisation avec la JDRF, concernant une co-formulation d'insuline et d'amyline pour le traitement du diabète. La JDRF (Juvenile Diabetes Research Foundation) est une organisation mondiale pour le financement de la recherche pour le diabète de type 1. Sous cette collaboration, Arecor et la JDRF contribueront à hauteur égale pour le développement de AT271, une solution liquide et stable d'insuline et d'amylin, en mettant à profit la plateforme technologique d'Arecor : Arestat™. Le programme n'est à ce jour toujours pas entré en clinique³⁹.

Xeris a débuté une première étude clinique en 2019 pour leur co-formulation d'insuline et d'amyline appelée Xerisol™ (XP-3924). En juin 2020, la société a annoncé des résultats positifs d'une étude comparant Xerisol à Humulin® R chez l'adulte diabétique de type 1. Une amélioration du contrôle de la glycémie et Xerisol un bon profil de tolérance ont été démontrés⁴⁰. Il est à noter que l'étude n'a été faite que sur 18 patients en une seule injection et en comparaison à de l'insuline humaine.

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 administrant d'une part de l'insuline prandiale et d'autre part du pramlintide. Ces essais ont été partiellement financés par le JDRF (Juvenile Diabetes Research Foundation). Les résultats positifs obtenus sont en ligne avec la démarche d'Adocia qui consiste à associer dans une même formulation les deux produits pour un meilleur bénéfice clinique.⁴¹

Novo Nordisk développe également un nouvel analogue d'amyline à action longue, actuellement testé dans deux études cliniques en cours de Phase 2, seul et de Phase 1 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.

³⁴ Ahmad Haidar et al. Diabetes Care 2020 Jan; dc191922

³⁵ de Groot et al. Am Psychol 2016, Roy et al. J. Aff. Dis. 2012; Ott et al. Neurology 1999

³⁶ Robin et al. Diabetes Educ 2009, Robin et al. Curr Med Res Opin 2007

³⁷ Zhu et al. Alzheimer and Dementia 2017

³⁸ Biozeus Pharmaceuticals, press release 22 avril 2019

³⁹ Arecor, press release, 22 octobre 2019

⁴⁰ Xeris, press release, 18 juin 2020

⁴¹ 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'amyline 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.

1.2.3.8 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 glycémie⁴².

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) composé de degludec+liraglutide et Soliqua®/Soliqua® (Sanofi) composé de glargine+lixisenatide.

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 (BC Glaira), 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 et cherche un partenaire pour poursuivre le développement.

- **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®/Soliqua® (insuline glargine 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

⁴² 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. Novo Nordisk a fixé un tarif pour Xultophy qui correspond à la somme des prix des molécules prisent séparément, c'est-à-dire de Victoza (liraglutide) et Tresiba (insuline degludec), 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 Nordisk doit recouper les investissements liés au développement de l'insuline degludec et du liraglutide et doit également protéger les marques indépendantes Tresiba et Victoza).

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. En décembre 2019, suite à la décision d'arrêter tous ses programmes de développement dans le diabète, Sanofi a également rendu les droits de l'efpeglenatide à Hanmi. De son côté, Hanmi reste responsable du développement de la combinaison hebdomadaire LAPS-insulin/efpeglenatide (ou LAPS Insulin Combo HM1422). Cette combinaison d'insuline et de GLP-1 est actuellement en développement pré-clinique.

1.2.3.9 Autres projets au stade préclinique

Deux projets, au stade de développement préclinique, ont été suspendus dans une approche de priorisation des projets au sein du portefeuille :

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

L'objectif de ce projet est de proposer traitement multi-hormonal performant et facile à utiliser en combinant du glucagon et du GLP-1.

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'augmenter⁴³. 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-Unis⁴⁴.

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.

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,

⁴³ Principaux faits sur l'obésité et le surpoids, OMS, octobre 2017

⁴⁴ NCHS Data Brief, Prevalence of obesity among adults and youth: United States, 2015-2016

favoriser une perte de poids importante et améliorer le contrôle de la glycémie chez les personnes obèses⁴⁵. 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. 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.

▪ Résultats in vitro et prochaines étapes

Des premiers résultats prometteurs de stabilité in vitro ont été obtenus avec BioChaperone Glucagon GLP-1. La poursuite du développement de ce projet n'a pas été retenue comme une priorité dans l'exercice de priorisation mené par la société.

▪ 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.

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, Ozempic®, le semaglutide de **Novo Nordisk**, un 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 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 débuté son programme de Phase 3 pour les patients obèses en décembre 2019.

1.2.3.9.1.2 BioChaperone Teduglutide pour le traitement du syndrome du grêle court

L'objectif de ce projet est de 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. 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.

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. Gattex® / Revestive® (teduglutide, analogue du GLP-2, Takeda/Shire) peut être prescrit pour améliorer l'absorption intestinale et réduire le besoin de nutrition parentérale. En effet, le GLP-2 favorise la croissance des villosités intestinales, réduit le débit intestinal et réduit les

45 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.

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 lyophilisé nécessite 22 étapes et l'utilisation de 6 objets différents (seringues, aiguille, vial, etc.). Une solution prête à l'emploi pourrait donc présenter des avantages significatifs pour les personnes vivant avec un syndrome du grêle court.

▪ Résultats *in vitro* et prochaines étapes

Des résultats *in vitro* prometteurs ont été obtenus sur BioChaperone® Teduglutide. La poursuite du développement de ce projet n'a pas été retenue comme une priorité dans l'exercice de priorisation mené par la société.

▪ Concurrence

Aujourd'hui, le seul produit concurrent sur le marché est le teduglutide lui-même (Gattex®, Takeda), qui a récemment répondu à un besoin médical important. Ces ventes représentaient 568,5 millions de dollars sur l'année 2019. 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

1.2.3.10 Thérapie Cellulaire

▪ La thérapie cellulaire, le « graal » du patient diabétique

25 millions de patients diabétiques de type 1 vivent sans cellules β , détruites par leur propre système immunitaire. La thérapie cellulaire consiste à administrer des cellules vivantes à des patients diabétiques afin de restaurer le contrôle glycémique.

Depuis les années 1980 la transplantation d'îlots de Langerhans prélevés sur des pancréas de cadavres est possible mais cette technique, bien qu'approuvée par les autorités de santé, est restreinte à une faible population de patients car deux problèmes majeurs persistent :

- La rareté des donneurs
- Le recours aux traitements immunosuppresseurs afin d'éviter le rejet des cellules greffées par le système immunitaire provoquant une augmentation significative du risque infectieux et de certains cancers

Aujourd'hui, les récents progrès de la biologie cellulaire permettent de différencier des cellules souches en cellules semblables aux cellules β , va résoudre le problème du manque de donneurs et élargir le traitement à une plus grande population de patients. Cependant, un véritable défi reste encore à relever : implanter efficacement ces cellules β à long terme.

Afin de répondre à ces problématiques, Adocia a conçu une matrice hydrogel innovante capable de maintenir l'activité des cellules tout en les protégeant d'un rejet par le système immunitaire.

▪ Résultats *In Vitro/In Vivo* et prochaines étapes

Adocia a mis au point une matrice hydrogel, souple, stable et biocompatible. Le programme a été initié avec des îlots de Langerhans humains afin de réaliser la preuve de concept de la tolérance et de l'efficacité d'un implant facilement transplantable. Le processus s'est révélé simple et les îlots greffés étaient fonctionnels et délivraient rapidement de l'insuline en réponse à un stimulus de glucose. La prochaine étape consistera à étendre l'application aux cellules souches ce qui permettra de lever les limitations dues au faible nombre de donneurs.

Une collaboration est établie avec l'équipe de recherche du Professeur Pattou (DiabInnov®, Inserm Lille, France) mondialement reconnue dans le domaine des transplantations d'îlots de Langerhans chez l'homme mais également dans les modèles précliniques.

Les résultats préliminaires obtenus via cette collaboration sont prometteurs. Une famille de brevet portant sur la thérapie cellulaire a également été déposée au début de l'année 2021.

Adocia a pour but d'obtenir la preuve du concept chez le gros animal en 2021, pour une potentielle entrée en clinique en 2022.

▪ Concurrence

Alors que de nombreuses équipes de chercheurs se concentrent sur la biologie cellulaire et l'obtention de cellules β à partir de cellules souches, Adocia se concentre sur le développement d'une matrice capable d'accueillir ces cellules. D'autres équipes de la recherche publique et privée travaillent également sur l'encapsulation des cellules β . A ce jour, une dizaine de programmes sont initiés reposant sur des technologies variées. Aucune compagnie n'est encore entrée en Phase 3. Parmi les plus avancées :

- ViaCyte, travaille à la fois sur un dispositif en polymère (ePTFE) en collaboration avec Gore, et sur les cellules souches. Ils ont à ce jour, deux catégories de dispositifs de macro-encapsulation : d'une part PEC-Direct et PEC-QT qui laissent la micro-vascularisation arriver au niveau des cellules, et d'autre part PEC-Encap, basé sur la technologie Encaptra® qui empêche le contact entre le greffon et les cellules immunitaires et prévient ainsi la réponse auto-immune du patient. En 2020, une Phase 1/2 était en cours pour PEC-Direct et PEC-Encap.
- Sigilon Therapeutics développe une matrice sphérique à base d'alginate (Afibromer™). En 2018, la preuve de concept a été réalisée chez le primate. Le 4 avril 2018, un partenariat a été signé avec Eli Lilly pour le développement de cellules encapsulées pour la thérapie cellulaire, pour lequel Sigilon a reçu un paiement initial de 63 millions USD. Cette technologie est développée en parallèle pour le traitement de l'hémophilie.
- Vertex, qui a acquis la société Semma Therapeutic pour 950 millions USD le 3 septembre 2019, développe deux approches pour délivrer des cellules productrices d'insuline: l'une nécessitant un traitement immunosuppresseur, l'autre protégeant les cellules au sein d'un dispositif médical à base de PTFE. La preuve de concept a été obtenue chez l'animal.
- Procyon Technologies a signé le 8 décembre 2020 un accord de recherche exclusif avec Novo Nordisk pour le développement d'un dispositif implantable servant à encapsuler les cellules β . Alors que Novo Nordisk apporte son expertise en cellules souches, la force de Procyon repose sur la mise au point d'un système permettant une oxygénation optimale des cellules au sein du dispositif implantable.

La plupart de ces compagnies concentrent leur recherche sur des technologies basées sur l'alginate ou sur le PTFE (polytétrafluoroéthylène). Adocia propose aujourd'hui une approche innovante avec une matrice basée sur un hydrogel innovant.

1.2.4 Propriété intellectuelle

1.2.4.1 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 ou peptidiques.

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 que reflète 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.

1.2.4.2 Procédures pour la protection de la Propriété Intellectuelle

- **Direction de la Propriété Intellectuelle (« PI ») et cabinet Conseil en Propriété Intellectuelle externe**

Le service Propriété Intellectuelle est dirigé par Walter Roger, Directeur de la PI et comprend 3 personnes à la date du présent document d'enregistrement universel.

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 d'enregistrement universel 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).

1.2.4.3 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 ou via une demande de brevet Européen (en anglais), 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 aux Etats-Unis 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 ; dans cette stratégie 3, pour obtenir une protection notamment dans des Etats non-membres du PCT des dépôts directs peuvent être effectués simultanément au dépôt de la demande PCT.

▪ 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.
- En outre, en fonction de l'évolution des législations, des demandes de brevets portant sur des applications thérapeutiques spécifiques, des posologies et/ou des méthodes de traitement sont déposées également pour compléter les protections.
-

▪ Portefeuille

Une revue du portefeuille est effectuée régulièrement, et a conduit à l'arrêt du maintien en vigueur de certains brevets délivrés qui n'étaient plus pertinents vis-à-vis de projets en cours.

A ce jour, les inventions sont protégées par des dépôts de demandes de brevets constituant 29 familles distinctes. Le portefeuille d'ADOCIA est ainsi constitué de plus de 250 brevets, demandes de brevets et demandes PCT appartenant à la Société, dont 213 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 2020 :

Territoires	Brevets	Demande de brevets en cours
France	14	8
Etats-Unis	13	15
Europe (Brevet Européen)	4	27
Afrique du Sud	0	7
Arabie Saoudite	2	9
Australie	2	4
Bahreïn	0	2
Brésil	0	7
Brunei Darussalam	0	2
Cambodge	0	1
Canada	0	5
Chine	3	15
Corée du Sud	0	9
Egypte	0	2
Emirats Arabes Unis	0	5
Eurasie (Brevet Eurasien)	1	8
Hong Kong	2	9
Inde	0	10
Indonésie	0	5
Israël	2	7
Japon	1	7
Koweït	0	2
Macao	1	0
Malaisie	0	3
Mexique	2	6
Nouvelle Zélande	0	3
Pakistan	0	2
Philippines	0	6
Qatar	0	2
Singapour	1	8
Thaïlande	0	4
Taiwan	0	2
Ouzbekistan	0	2
Vietnam	0	2
PCT	NA	7
TOTAL	48	213

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 amyliques 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 une dizaine de 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 Europe EP2918804, en Chine CN104902922, 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 une quinzaine de 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.

Sur ce sujet, on peut également citer les demandes WO2019110773, et WO2019110774.

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. Les demandes WO2019110837 et WO2019110836 portent aussi sur le glucagon.

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 les demandes WO2018122278, WO2019110788 et WO2019110797.

Un autre projet porte sur des combinaisons d'insulines prandiales avec des GLP-1 RA. Ce projet a notamment fait l'objet de la demande WO2019020820.

Adocia a également développé une composition comprenant une combinaison d'insuline prandiale et de suppresseur de glucagon à effet prandial. Ce travail a conduit à la demande WO2019020820 qui est cours d'entrées en Phases régionales et nationales.

En 2020, Adocia a également déposé des demandes portant notamment sur des associations de différents API permettant d'obtenir des résultats très intéressants en termes de traitement pour les patients. Cependant, ces demandes ne sont pas encore publiées.

Début 2021, la Société a déposé une demande portant sur la thérapie cellulaire, qui est un nouveau sujet de recherche.

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

1.2.5 Légal

1.2.5.1 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 d'enregistrement universel.

1.2.5.2 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 disponible sur le site internet de la Société).

▪ 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 Lispro. 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 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 Pharmaceuticals Co. Ltd commercialise également des instruments médicaux. Tonghua Dongbao Pharmaceuticals Co. Ltd distribue ses produits sur le marché local et les marchés étrangers.

1.2.5.3 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 portait 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 avait 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 réclamait 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 avait déposé des contre-demands à l'encontre d'Adocia pour un montant d'environ 188 millions de dollars, incluant les intérêts « pré-jugement ». Ces contre-demands reposaient sur l'allégation qu'Adocia aurait dissimulé les découvertes et informations confidentielles sur lesquelles portent ses demandes. Adocia avait réfuté les contre-demands de Lilly.

En août 2019, le Tribunal de l'Association Américaine d'Arbitrage a rejeté les demandes supplémentaires soumises par Adocia, ainsi que les contre-demands soumises par Eli Lilly.

Le 30 septembre 2019, Adocia a annoncé avoir reçu le paiement de 14,3 millions de dollars de Lilly correspondant aux 11,6 millions de dollars de dommage, majorés des intérêts, qui avaient été accordés à Adocia en août 2018 par le Tribunal, au titre d'un paiement d'étape contractuel contesté par Eli Lilly.

La procédure d'arbitrage est à présent terminée.

- **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.

En septembre 2019, Adocia et Eli Lilly ont décidé d'un commun accord d'engager une procédure de jugement par consentement pour conclure la procédure civile initiée par Lilly auprès de la Cour du Southern District of Indiana en octobre 2018. Le jugement par consentement a été enregistré par la Cour du Southern District de l'Indiana le 6 octobre 2019 et conclut ce litige. Chaque partie supporte ses propres frais juridiques et coûts, sans autre conséquence financière.

L'action civile auprès de la District Court of the Southern District of Indiana est à présent terminée.

1.2.5.4 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 a été approuvée en Chine en fin d'année 2019 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.

1.2.5.5 Emprunt obligataire conclu avec la société IPF Fund II

Le 11 octobre 2019, la Société a obtenu une ligne de financement obligataire auprès d'IPF Fund II pour financer sa croissance.

Cette ligne de financement consiste en l'émission, en deux tranches égales, d'un nombre total de 15 millions d'obligations (les « Obligations »), à chacune desquelles est attaché un bon de souscription d'actions (les « BSA ») (ci-après dénommées ensemble les « OBSA »), pour un montant maximum d'emprunt obligataire en principal de 15 millions d'euros.

Les Obligations ont été émises en deux tranches chacune d'un montant principal de 7.500.000 euros (la « Tranche A » et la « Tranche B » et, ensemble l'« Emission »), intégralement réservée à IPF Fund II SCA, SICAV FIAR (ci-après dénommé « IPF Fund II »).

La première tranche (Tranche A), d'un montant de 7,5 millions d'euros, a été souscrite le 11 octobre 2019, à la signature du contrat. La seconde tranche (Tranche B) a été souscrite le 10 décembre 2019.

En contrepartie de cet emprunt, la Société a émis des BSA donnant droit à des actions de la Société (1 Obligation = 1 BSA) dont les caractéristiques sont détaillées ci-dessous.

Par ailleurs, la Société a consenti à IPF Fund II un nantissement sur une partie de ses actifs (comptes bancaires, comptes de titres, créances commerciales, stock) ainsi qu'un nantissement de certains brevets clés d'Adocia (« Core IP »).

1

▪ **Les principales caractéristiques des Obligations sont les suivantes :**

- Montant de l'émission : 15 000 000 d'euros en deux tranches : Tranche A : 7 500 000 euros et Tranche B : 7 500 000 euros.
- Valeur nominale unitaire initiale : 1 euro par Obligation.
- Date d'émission : Tranche A le 11 octobre 2019 et Tranche B le 10 décembre 2019
- Maturité : 20 trimestres après la date d'émission de chacune des tranches.
- Intérêt : EURIBOR + 8% (Cash margin) +3% (PIK margin).
- Différé de 12 mois de remboursement du capital puis remboursement de 10%, puis 20%, puis 30% et enfin 40% la dernière année
- Remboursement anticipé possible à tout moment, sous réserve de paiement de pénalités d'un montant de 8% si la sortie intervient au cours de la première année, 7% au cours de la seconde année et enfin 6% la troisième année.
- Garanties : mise en place de suretés usuelles au profit de la masse des obligataires (nantissement de ses comptes bancaires et de ses comptes de titres, nantissement des créances commerciales, nantissement du stock et nantissement des brevets clés d'Adocia enregistrés en France, en Europe, aux Etats Unis et en Chine).
- Cessibilité : libre au profit de tout fonds ou institution financière, à l'exclusion de tout concurrent de la Société ou fonds gérant ou ayant investi dans un concurrent de la Société.

▪ **Les principales caractéristiques des BSA sont les suivantes :**

- Nombre de BSA : 15 000 000, soit 7 500 000 au titre de la Tranche A et 7 500 000 au titre de la Tranche B donnant le droit, pour chaque Tranche, de souscrire un nombre d'actions ordinaires de la Société égal à 15% du montant tiré, soit un montant de 1 125 000 euros par Tranche, divisé par le prix d'exercice.
- Prix d'exercice : 8,57 euros, étant précisé que, dans l'hypothèse d'émission par la Société de nouvelles actions (hors intéressement des salariés et dirigeants) à un prix inférieur à ce montant pendant la durée d'exercice des BSA, leur prix d'exercice sera ramené à 95% du plus faible desdits prix d'émission étant précisé que le prix d'exercice ne peut pas être inférieur à 80% de la moyenne des cours moyens pondérés par les volumes des trois séances de bourse précédant une nouvelle émission d'actions.
- Nombre d'actions susceptibles d'être émises sur exercice des BSA : 131 271 actions ordinaires représentant 1,89% du capital social de la Société à la date du présent communiqué, au titre de chaque tranche⁴⁶.
- Période d'exercice : en totalité ou en partie, pour un prix d'exercice total minimum de 100 000 euros, en une ou plusieurs fois, à tout moment à compter de leur date d'émission jusqu'au 10 octobre 2026.
- Cotation des BSA : les BSA ne seront pas cotés mais seront détachables à tout moment des OBSA et, à compter de cette date, librement cessibles dans les mêmes conditions que les Obligations.

⁴⁶ Hors ajustement éventuel du prix d'exercice des BSA dans les conditions susvisées.

▪ Suretés accordées

Afin de garantir le remboursement des Obligations émises par la Société, cette dernière a consenti un nantissement sur certains de ses actifs et en particulier :

- un nantissement de droit français des comptes bancaires et des comptes titres de la Société;
- un nantissement des principaux droits de propriété intellectuelle (*Core IP*) de la Société enregistrés en France, en Europe, aux USA et en Chine assuré par la conclusion d'un acte de nantissement de brevets de droit français, un acte de nantissement de droit de l'Etat de New York et un acte de nantissement de droit chinois sur les familles suivantes :
 - Insuline FAST (BC lispro et HinsBet) : WO2014076423
 - Combinaison d'insuline basale, notamment l'insuline glargine, et d'insuline prandiale : WO2019110773
 - Combinaison d'insuline prandiale et de suppresseur de glucagon à effet prandial : WO2019020820
- un nantissement des créances commerciales de la Société assuré par la conclusion d'un acte de nantissement de créances de droit français ;

étant précisé que la constitution de sûretés complémentaires pourrait à l'avenir être requise par IPF Fund II, notamment sur les stocks d'une valeur supérieure à 250 000 euros et les droits de propriété intellectuelle développés ou acquis à l'avenir.

Ces suretés pourront être mises en œuvre par IPF Fund II en cas de défaut de paiement de la Société ou sur demande d'IPF Fund II en cas de survenance de tout cas de défaut stipulé dans le contrat d'émission. La mise en œuvre de ces suretés entraînerait l'attribution judiciaire, la vente forcée ou, selon le cas, le transfert de propriété de l'actif nanti au profit d'IPF Fund II.

▪ Engagements pris

Aux termes du prêt obtenu, la Société s'est notamment engagée à respecter les obligations suivantes :

- ne pas contracter de nouvel endettement (au-delà d'un seuil par type d'endettement et d'un plafond global de 6,5 millions d'euros d'endettement),
- ne pas consentir de nouvelle sureté ou garantie,
- disposer d'un montant de trésorerie permettant de couvrir 6 mois de flux de trésorerie d'exploitation (Operating Cash Flow) incluant le service de la dette (*cash covenant*)
- ne pas changer de manière substantielle d'activité
- ne pas procéder à des cessions d'actifs autrement que dans le cours normal des affaires, à des acquisitions ou à des créations de joint ventures sans l'accord préalable d'IPF Fund II
- respecter l'ensemble des obligations légales et réglementaires qui sont applicables à la Société

Le non-respect de ces engagements, auxquels il ne serait pas remédié dans les 10 jours ouvrés de la survenance ou de leur notification par IPF Fund II (ou immédiatement en ce qui concerne un non-respect du *cash covenant*) pourrait conduire IPF Fund II à déclarer l'exigibilité anticipée du prêt et à procéder à la mise en œuvre des suretés décrites ci-dessus.

▪ Réaménagement de la dette en juillet 2020 :

En juillet 2020, dans un contexte marqué par la pandémie de Covid-19, la Société a obtenu un réaménagement de la dette avec un nouveau différé de paiement des échéances de 12 mois supplémentaires, les dates des échéances finales des deux tranches restant inchangées.

En contrepartie de cet aménagement, le conseil d'administration de la Société a attribué à titre gratuit au profit du fonds IPF Fund II SCA SICAV FIAR un nombre total de 35 005 bons de souscription d'actions (BSA), selon des termes et conditions similaires à ceux des BSA attribués à IPF Fund II SCA SICAV FIAR au titre du contrat principal, avec un prix d'exercice des BSA à 7,70 euros. Le nombre de BSA correspond à 15% du montant de capital reporté, soit 300 000 euros. A la date du présent document, et hors ajustement éventuel du prix d'exercice des BSA, le nombre d'actions susceptibles d'être émises serait de 38 961 actions, soit environ 0,5% du capital social de la Société.

Par ailleurs, la Société a accepté de modifier le cash covenant en le portant de 6 mois à 7 mois d' Operating Cash Flow tout en prenant l'engagement de maintenir une position de trésorerie minimum équivalente à 16 (seize) millions de dollars.

Au 31 décembre 2020, le Groupe était en conformité avec l'ensemble des engagements décrits ci-dessus.

1.2.5.6 Contrats PGE (Prêt Garantie par l'Etat)

En Août 2020, Adocia a obtenu un prêt de 7 millions d'euros souscrit auprès de BNP, HSBC, LCL et Bpifrance sous forme de Prêt Garanti par l'Etat (PGE).

Ces prêts sont garantis par l'Etat français à hauteur de 90% des montants dus et ne font l'objet d'aucun paiement pendant la première année. A l'issue de la fin de la première année, le remboursement du principal pourra être à nouveau différé et amorti sur une durée maximale de 5 ans, au gré de la Société. Ces prêts seront assortis de taux d'intérêts fixes annuels compris entre 0,25% et 1,75% au titre de la première année

1

1.2.5.7 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.

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

En 2015, la Société a fait le constat de fin de programme et a procédé aux remboursements prévus en cas d'échec commercial du programme sur l'année 2017 et sur l'année 2018. Une expertise mandatée par BpiFrance a été réalisée en 2020 et devrait permettre de clôturer ce dossier en 2021.

1.3 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 2020 et 2019 ainsi que les notes annexées aux comptes consolidés établis en normes IFRS présentes au chapitre 4.1 du présent document d'enregistrement universel et toute autre information financière figurant dans celui-ci. Ils peuvent également prendre connaissance du descriptif de la Société exposé au chapitre 1.2 « Description des activités ».

Les comptes consolidés retraités en normes IFRS sont présentés au paragraphe 4.1 du présent document d'enregistrement universel. Les comptes sociaux en normes françaises ont seuls une valeur légale et sont reproduits en annexe du présent document d'enregistrement universel accompagnés des rapports des commissaires aux comptes.

1.3.1 Principales activités de l'exercice

Dans un contexte perturbé par la pandémie mondiale de COVID-19, Adocia s'est rapidement organisée pour être en mesure d'atteindre les objectifs fixés :

L'année 2020 a été particulièrement marquée par les avancées cliniques sur la combinaison d'une insuline prandiale et du pramlintide (analogue d'insuline), le produit bi-hormonal M1Pram (ADO09) :

- En avril 2020, les résultats cliniques obtenus sur des patients diabétiques de type 1 traités pendant trois semaines ont montré que M1Pram permettait de restaurer certaines fonctions essentielles de la physiologie durant la phase de digestion, telles que le rétablissement du temps de vidange gastrique, anormalement court chez les personnes atteintes de diabète de type 1, l'inhibition de la sécrétion de glucagon (déclenchement de la synthèse endogène du glucose) et une sensation de satiété. Cette restauration d'un métabolisme normal se traduit par un meilleur contrôle des niveaux de glycémie post-prandiale, avec une réduction significative de la consommation d'insuline et une perte de poids chez les patients en surpoids / obèses.
- En septembre 2020 Adocia a annoncé les résultats de l'extension de cette étude clinique sur des patients diabétiques de type 1 nécessitant plus de 40 UI/jour d'insuline et traités sur une période plus longue (3 mois). Le critère principal de l'étude a été atteint avec une réduction de 69% de la variation de la glycémie sur quatre heures versus Novolog®. L'étude a montré également une perte de poids moyenne de 1,6kg sur 24 jours avec le traitement M1Pram (comparé à une augmentation de 0,4kg au sein du groupe contrôle). Enfin, le questionnaire de satisfaction soumis aux patients pendant l'étude montre un impact bénéfique de M1Pram sur les individus avec 87% d'entre eux qui ont rapporté un meilleur contrôle de l'appétit grâce au médicament M1Pram et 75% des patients qui le recommanderaient à d'autres personnes atteintes de diabète,
- Compte tenu de ces résultats, Adocia a rapidement fait progresser son programme clinique et initie son étude de Phase 2 en mars 2021. L'étude portera sur la sécurité et l'efficacité de M1Pram chez 80 patients, en évaluant la perte de poids chez les patients DT1 en surpoids et obèses ainsi que l'amélioration de l'HbA1c.

En parallèle et compte tenu du bénéfice clinique important d'une combinaison insuline pramlintide, Adocia a développé un deuxième produit basé sur sa technologie BioChaperone (**BC LisPram**). Le développement de ce produit s'est poursuivi sur l'année 2020 et il est prévu de tester ce produit dans une étude en pompe sur le premier semestre 2021.

Sur l'année 2020, le **partenariat avec Tonghua Dongbao (THDB)** a franchi une étape importante sur l'insuline ultra-rapide BioChaperone® Lispro (**BC Lispro**) pour le marché chinois, avec la soumission du dossier clinique aux autorités réglementaires chinoises (Center for Drug Evaluation).

Concernant **BioChaperone® Combo**, co-formulation de glargine (insuline basale) et de lispro (insuline prandiale), le transfert technologique auprès de notre partenaire est terminé et l'industrialisation du procédé de fabrication est en cours. Adocia collabore actuellement avec Tonghua Dongbao au plan de développement clinique et à la préparation du dossier réglementaire pour sa commercialisation en Chine, dont le marché s'avère être à fort potentiel.

Au cours de l'année 2020, Adocia a réalisé une étude clinique dite de « bridging » qui a démontré que la formulation **BioChaperone Lispro** composée de l'insuline lispro fabriquée par Tonghua Dongbao, avait des profils pharmacocinétique/pharmacodynamique ultra-rapides et de tolérance similaires, comparée à la formulation BioChaperone Lispro composée de l'insuline lispro, Humalog®. Les résultats de cette étude annoncés début 2021

complètent le dossier d'entrée en Phase 3 de BioChaperone Lispro, composé de l'insuline lispro de Tonghua Dongbao, requis pour l'initiation de ces études en Chine, en Europe et aux Etats-Unis.

Enfin, au cours de l'année 2020 Adocia a mis au point une nouvelle technologie pour la thérapie cellulaire et développé une matrice hydrogel stable et biocompatible permettant de maintenir l'activité des implants de cellules pancréatiques. L'objectif est de restaurer le contrôle de la glycémie sans avoir recours aux injections d'insulines et à l'administration de médicaments immunosuppresseurs. Une collaboration est établie avec l'équipe de recherche du Professeur François Pattou (DiabInnov®, Inserm Lille®, France) mondialement reconnue dans le domaine des transplantations d'îlots de Langerhans aux stades cliniques et non-cliniques. Les résultats préliminaires obtenus via cette collaboration sont prometteurs.

Sur le plan financier, dans le contexte lié à la pandémie de COVID-19, la Société a obtenu en juillet 2020 de BNP, HSBC, LCL et Bpifrance un financement non dilutif d'un montant total de 7 millions d'euros sous la forme d'un prêt garanti par l'Etat (PGE). Sa durée initiale est d'un an avec une option d'amortissement sur 5 ans. Adocia a négocié en parallèle avec IPF Partners le réaménagement des échéances de remboursement du prêt accordé en 2019 pour un montant total de 15 millions d'euros. Un différé de remboursement du capital de 12 mois à hauteur de 2 millions d'euros a été obtenu et Adocia a attribué, en contrepartie, 35 005 BSA à IPF Partners.

1

1.3.2 Présentation des comptes

1.3.2.1 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.

1.3.2.2 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 d'enregistrement universel, ces conditions ne sont pas remplies, et par conséquent, la Société ne capitalise pas ses dépenses de développement.

1.3.3 Situation financière et affectation du résultat

1.3.3.1 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 2020, avec un comparatif par rapport à l'exercice 2019.

En milliers d'euros	Exercice 2020 (12 mois)	Exercice 2019 (12 mois)
Chiffre d'affaires (a)	841	2 143
Contrat de recherche et de collaboration	0	0
Revenues des licences	841	2 143
Autres Revenus (b)	5 992	5 992

Crédit d'impôt recherche	5 992	5 861
Subventions, financements publics et autres	0	131
Produits opérationnels (a) + (b)	6 833	8 134
Dépenses de recherche et de développement	(22 547)	(23 307)
Frais généraux	(5 434)	(6 848)
Charges opérationnelles	(27 981)	(30 155)
RESULTAT OPERATIONNEL (PERTE)	(21 148)	(22 021)
RESULTAT FINANCIER NET	(2 147)	455
Produit (charge) d'impôt	(29)	2 963
RESULTAT NET (PERTE)	(23 324)	(18 603)
Résultat de base par action (€)	(3,3)	(2,7)
Résultat dilué par action (€)	(3,3)	(2,7)
RESULTAT NET PART DU GROUPE	(23 324)	(18 603)

■ 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 6,8 millions d'euros en 2020 contre 8,1 millions d'euros en 2019, selon la répartition suivante :

<i>En milliers d'euros</i>	Exercice 2020 (12 mois)	Exercice 2019 (12 mois)
Chiffre d'affaires (a)	841	2 143
Contrat de recherche et de collaboration	0	0
Revenues des licences	841	2 143
Subvention, crédit d'impôt recherche et autres (b)	5 992	5 992
PRODUITS OPERATIONNELS (a) + (b)	6 833	8 134

En 2019, la Société avait constaté un chiffre d'affaires de 2,1 millions d'euros correspondant à une partie du paiement initial de 50 millions de dollars (41,1 millions d'euros), reçu en avril 2018 à la signature des deux contrats de concession de licences avec Tonghua Dongbao. Ces revenus, qui concernent des prestations de recherche et développement fournies par Adocia à Tonghua Dongbao, sont reconnus à l'avancement, conformément à IFRS 15, par comparaison entre les coûts engagés par Adocia et le budget total estimé à date sur la durée du contrat.

Au 31 décembre 2020, le chiffre d'affaires de 0,8 million d'euros provient principalement des accords de licences signés en avril 2018 avec la société Tonghua Dongbao Pharmaceuticals et reflète les prestations de services de recherche et développement fournies par Adocia pour le transfert et le développement des produits licenciés.

La part du paiement initial restant à reconnaître en chiffre d'affaires, au 31 décembre 2020, s'élève à 1,1 million d'euros et est comptabilisée en produits constatés d'avance.

Les autres produits opérationnels sont constitués essentiellement du Crédit d'Impôt Recherche qui s'élève à 6 millions d'euros au 31 décembre 2020 comparé à 5,9 millions d'euros au 31 décembre 2019.

■ Charges opérationnelles

Le tableau ci-dessous représente les charges opérationnelles par fonction pour les exercices clos au 31 décembre 2019 et 2020 :

En milliers d'euros	Exercice 2020 (12 mois)	Exercice 2019 (12 mois)
Dépenses de recherche et de développement	(22 547)	(23 307)
Frais généraux	(5 434)	(6 848)
CHARGES OPERATIONNELLES	(27 981)	(30 155)

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 22,5 millions d'euros en 2020 contre 23,3 millions d'euros en 2019.

Les activités conduites au cours de l'exercice 2020 ont porté sur le développement du portefeuille de la Société, notamment le développement clinique du projet M1-Pram (ADO09), combinaison d'une insuline prandiale et du pramlintide (analogue d'insuline).

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 prestations de services se rapportant à la gestion et au développement des affaires commerciales de la Société, et de sa filiale aux Etats-Unis.

Les frais généraux se sont élevés à 5,4 millions d'euros en 2020 contre 6,8 millions d'euros en 2019. Cette diminution de 1,4 millions d'euros s'explique principalement par la fin des procédures juridiques contre Eli Lilly qui avaient impactées le poste « honoraires » en 2019.

Les dépenses de Recherche et de Développement représentent, en 2020, plus de 80 % des charges opérationnelles contre 77 % en 2019.

Le tableau ci-dessous analyse les charges opérationnelles par nature de dépenses, pour les exercices clos aux 31 décembre 2019 et 2020 :

En milliers d'euros	Exercice 2020 (12 mois)	Exercice 2019 (12 mois)
Achats consommés	(1 457)	(1 706)
Charges de personnel	(11 857)	(13 054)
Paiements en actions	(267)	(890)
Charges externes	(13 010)	(13 110)
Impôts et taxes	(257)	(235)
Dotations aux amortissements et provisions	(1 133)	(1 159)
CHARGES OPERATIONNELLES	(27 981)	(30 155)

Les achats consommés de matières, produits et fournitures ont diminué de 0,25 million d'euros entre 2019 et 2020 pour atteindre 1,5 millions d'euros.

Les charges de personnel se sont élevées à 11,9 millions d'euros en 2020 contre 13,1 millions d'euros en 2019 soit une baisse de 1,2 million d'euros (-9%). Les effectifs moyens sont passés de 138 Equivalents Temps Plein (ETP) en 2019 à 126 ETP en 2020, soit une diminution de 9%.

Le poste paiements en action de 0,27 million d'euros en 2020 intègre essentiellement l'impact des plans mis en place les années précédentes. La diminution des paiements fondés sur les actions (-0,6 M€) est liée principalement à l'émission de certains plans sur l'exercice 2020. Les 5 nouveaux plans mis en place sur 2020 ont eu un faible impact sur le poste (37,7 K€). En application des normes IFRS 2, ces charges correspondent à la juste valeur des instruments 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 13 millions d'euros pour l'année 2020, à un niveau stable par rapport à l'année 2019. Notons que la

diminution des charges liées à la fin des procédures juridiques contre Eli Lilly a été compensée par la hausse des dépenses externes de R&D.

Les impôts et taxes s'établissent à 0,26 million d'euros sur l'exercice 2020 contre 0,24 million d'euros en 2019.

Les dotations aux amortissements et provisions s'établissent à 1,1 million d'euros au 31 décembre 2020 contre 1,2 million d'euros à fin 2019.

▪ Résultat financier net

En milliers d'euros	Exercice 2020 (12 mois)	Exercice 2019 (12 mois)
Coût de l'endettement financier net	(1 852)	170
Produits de trésorerie et équivalent de trésorerie	(14)	809
Intérêts calculés sur emprunts et avances conditionnées	(2 052)	(416)
Réévaluation de la juste valeur des BSA IPF	214	(223)
Perte et gains de change	(304)	238
Autres produits et charges financières	10	47
RESULTAT FINANCIER	(2 147)	455

Le résultat financier négatif de 2,1 millions d'euros au 31 décembre 2020 s'explique principalement par :

- Les intérêts générés par l'emprunt obligataire souscrit auprès d'IPF Fund II en octobre 2019 (1,7 million d'euros) ;
- L'impact, sans conséquence sur la trésorerie de la Société, de 0,2 million d'euros de la réévaluation de la juste valeur des BSA accordés à IPF (voir le paragraphe 4.1.6.2 relatif à l'application d'IAS 32 pour la comptabilisation de l'emprunt IPF) ;
- Les pertes de change (0,3 million d'euros).

Pour mémoire, au 31 décembre 2019, le résultat financier positif de 0,5 million d'euros s'expliquait principalement 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.

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 des déficits fiscaux reportables, après imputation du déficit fiscal soumis au taux d'imposition standard relatif à l'exercice 2020, s'élève à 164,8 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

	Exercice 2020 (12 mois)	Exercice 2019 (12 mois)
RESULTAT NET CONSOLIDÉ (En milliers d'euros)	(23 324)	(18 603)
Nombre moyen d'actions	6 973 639	6 939 148
RESULTAT NET (PERTE) PAR ACTION (en euros)	(3,3)	(2,7)
RESULTAT NET (PERTE) PAR ACTION PLEINEMENT DILUÉ (en euros)	(3,3)	(2,7)

La perte nette de l'année 2020 s'élève à 23,3 millions d'euros, comparé à une perte nette de 18,6 millions d'euros en 2019. La perte nette par action s'établit ainsi à 3,3 euros, comparé à une perte nette de 2,68 euros par action en 2019.

1.3.3.2 Analyse du bilan

▪ Actif non courant

Les actifs non courants atteignent 8,7 millions d'euros à fin 2020 contre 9,7 millions d'euros à fin 2019. En effet, les immobilisations (en valeur nettes) diminuent de 1 million d'euros entre 2019 et 2020. Cette diminution reflète l'amortissement des immobilisations de la période ainsi qu'un niveau d'investissement limité sur l'année 2020.

▪ Actifs courants

Les actifs courants s'élèvent à 36,4 millions d'euros au 31 décembre 2020 comparé à 52,2 millions d'euros au 31 décembre 2019. Ils sont composés des éléments suivants :

- Le poste « Trésorerie et équivalents de trésorerie » est passé de 43,7 millions d'euros au 31 décembre 2019 à 28,1 millions d'euros au 31 décembre 2020. La variation du poste (-15,5 millions d'euros) s'explique principalement par la consommation de la trésorerie sur l'année qui s'élève à 22 millions d'euros compensée en partie par la souscription des emprunts PGE pour un montant total de 7 millions d'euros. En effet, en août 2020, Adocia a obtenu un prêt de 7 millions d'euros souscrit auprès de BNP, HSBC, LCL et Bpifrance sous forme de Prêt Garanti par l'Etat (PGE).
- Le poste « autres actifs courants » s'élève au 31 décembre 2020 à 7,8 millions d'euros et est constitué notamment de la créance liée au crédit d'impôt recherche (CIR), à hauteur de 6 millions d'euros. Au 31 décembre 2019, ce poste s'élevait à 8 millions d'euros dont 5,9 millions d'euros de CIR. La variation du poste n'appelle pas de commentaire particulier.

▪ 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 4,9 millions d'euros comparé à 5,3 millions d'euros fin décembre 2019.
- Le poste « dettes financières » d'un montant total de 28,2 millions d'euros à fin décembre 2020 en hausse de 7 millions d'euros par rapport à l'an dernier. Cette hausse provient essentiellement de la souscription, en août 2020, des emprunts PGE auprès de la BPI, HSBC, BNP et LCL pour un montant total de 7 millions d'euros.
- Les « provisions à long terme » regroupent principalement les provisions pour indemnités de départ à la retraite qui s'élèvent à 2,2 millions d'euros pour l'exercice 2020 contre 3,1 millions d'euros pour l'exercice 2019.
- Le poste « autres passifs » intègre principalement, à fin 2020, les dettes fiscales et sociales qui s'élèvent à 2,3 millions d'euros. Ce poste est stable par rapport à 2019, il n'appelle pas de commentaire particulier. Au 31 décembre 2020, les autres passifs intègrent également 1,1 million d'euros, contre 1,9 millions d'euros à fin 2019, de produits constatés d'avance liés aux contrats signés avec Tonghua Dongbao Pharmaceuticals Co. Ltd en avril 2018.

1.3.4 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 2019 et 2020 présentes au paragraphe 4.1.6 ainsi que le chapitre 5 du présent document d'enregistrement universel.

1.3.4.1 Financement par l'emprunt

Au titre de ses recherches, la Société a bénéficié, à la date du présent document d'enregistrement universel, 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 2020, le montant restant dû au titre de ces avances est de 0,5 million d'euros et concerne uniquement l'avance remboursable de 0,8 million d'euros perçue en 2012 pour le développement d'une formulation d'insuline « humaine » à action rapide et l'étude clinique de Phase 2a. En 2015, la Société a fait le constat de fin de programme et a procédé aux remboursements prévus en cas d'échec commercial du programme sur l'année 2017 et sur l'année 2018. Une expertise mandatée par BpiFrance a été réalisée en 2020 et devrait permettre de clôturer ce dossier en 2021. Le détail de cette avance remboursable figure au chapitre 1.3.7 du présent document d'enregistrement universel.

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 0,2 million d'euros au 31 décembre 2020.

La Société a contracté un premier emprunt bancaire, en 2016, pour financer l'acquisition du bâtiment dans lequel elle est installée depuis sa création ainsi que des parkings attenants, puis un second, en 2019, pour financer des travaux de rénovation. A fin 2020, le capital restant dû relatif à ces emprunts s'élève à 5,1 millions d'euros.

En 2019, la Société a également souscrit un emprunt obligataire, avec des bons de souscription (BSA) rattachés, d'un montant total de 15 millions d'euros auprès d'IPF Fund II, via deux tranches de 7,5 millions d'euros chacune, respectivement les 11 octobre 2019 et 10 décembre 2019. Ce contrat est détaillé dans le paragraphe 1.3.7.5 du présent document d'enregistrement universel.

En juillet 2020, dans un contexte marqué par la pandémie de Covid-19, la Société a obtenu un réaménagement de la dette avec un nouveau différé de paiement des échéances de 12 mois supplémentaires, les dates des échéances finales des deux tranches restant inchangées.

En contrepartie de cet aménagement, le conseil d'administration de la Société a attribué au profit du fonds IPF Fund II SCA SICAV FIAR un nombre total de 35 005 bons de souscription d'actions (BSA), selon des termes et conditions similaires à ceux des BSA attribués à IPF Fund II SCA SICAV FIAR au titre du contrat principal, avec un prix d'exercice des BSA à 7,70 euros.

Enfin, en août 2020, Adocia a obtenu un prêt de 7 millions d'euros souscrit auprès de BNP, HSBC, LCL et Bpifrance sous forme de Prêt Garanti par l'Etat (PGE).

Ces prêts sont garantis par l'Etat français à hauteur de 90% des montants dus et ne font l'objet d'aucun paiement pendant la première année. A l'issue de la fin de la première année, le remboursement du principal pourra être à nouveau différé et amorti sur une durée maximale de 5 ans, au gré de la Société. Ces prêts seront assortis de taux d'intérêts fixes annuels compris entre 0,25% et 1,75% au titre de la première année

Fin décembre 2020, la dette financière s'élève à 28,2 millions d'euros, avec une partie à moins d'un an de 3 millions d'euros.

1.3.4.3 Flux de trésorerie

<i>En milliers d'euros, comptes consolidés, normes IAS/IFRS</i>	Exercice 2020 (12 mois)	Exercice 2019 (12 mois)
Flux net de trésorerie généré par l'activité	(21 854)	(9 655)
Flux net de trésorerie lié aux opérations d'investissement	(204)	(2 054)
Flux net de trésorerie lié aux opérations de financement	6 512	15 529
Variation de la trésorerie nette	(15 547)	3 820
Trésorerie et équivalents à l'ouverture	43 661	39 841
Trésorerie et équivalents à la clôture	28 114	43 661

1

▪ Flux net de trésorerie générés par l'activité

Pour l'exercice 2020, le décaissement net de trésorerie lié aux opérations s'élève à 21,9 millions d'euros comparé à un décaissement net de 9,7 millions d'euros au cours de l'exercice précédent. Cette variation reflète principalement un niveau de dépenses similaire à celui de l'an dernier (après retraitement des flux liées aux procédures juridiques menées à l'encontre d'Eli Lilly sur l'exercice 2019).

Pour rappel, le flux net de trésorerie intégrait en 2019 :

- l'encaissement de 14,3 millions de dollars, soit 13 millions d'euros, en provenance d'Eli Lilly l'issue favorable du premier volet de la procédure d'arbitrage,
- le remboursement d'assurance d'un montant de 4 millions de dollars, soit 3,6 millions d'euros, suite à l'absence de gain dans le second volet de l'arbitrage contre Eli Lilly,
- l'encaissement de 3,4 millions d'euros liés à la réclamation sur l'impôt sur les sociétés relatif à l'année 2014 et au traitement fiscal du paiement initial du contrat signé avec Eli Lilly.

▪ Flux net de trésorerie liés aux activités d'investissement

La consommation de trésorerie liée aux opérations d'investissement s'élève à 0,2 million d'euros, comparé à 2,1 millions d'euros l'an dernier. Cette diminution reflète le faible niveau d'investissement sur l'année 2020.

En 2019, la Société avait réalisé des travaux de rénovation de deux plateaux de 450 m² destinés principalement aux activités du département Analyse (pour 1,8 million d'euros en incluant les aménagements extérieurs et le mobilier).

▪ Flux net de trésorerie liés aux opérations de financement

En 2020, le flux net de trésorerie liée aux opérations de financement résulte principalement de la souscription des emprunts PGE pour un montant total de 7 millions d'euros.

En 2019, le flux net de trésorerie liée aux opérations de financement résultait principalement de la souscription de l'emprunt obligataire auprès d'IPF pour un montant total de 15 millions d'euros.

1.3.4.4 Sources de financement nécessaires à l'avenir

Pour respecter les engagements financiers pris auprès de ses prêteurs et compte tenu de la situation de trésorerie de 28,1 millions d'euros au 31 décembre 2020 et des prévisions établies, la société devra dans le courant du troisième trimestre 2021 avoir conclu une opération de levée de fonds ou de partenariat.

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

1.3.5.1 Information sur les tendances

Se référer au paragraphe 1.3 du présent document d'enregistrement universel 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.

1.3.5.2 Prévisions ou estimations du bénéfice

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

1.3.5.3 Changement significatif de la situation financière ou commerciale

Depuis son émergence, en Chine, en décembre 2019, le coronavirus appelé « Covid-19 » s'est propagé dans le monde entier conduisant l'Organisation Mondiale de la Santé à déclarer en mars 2020 une situation de pandémie à l'échelle mondiale. Cette crise sanitaire a eu un impact sur l'organisation du travail avec le recours au chômage partiel et au télétravail. Les activités de recherche et développement de la Société ont pu être maintenues, mais la recherche de partenaires a été fortement perturbée par les mesures de confinement et l'interdiction de voyager.

Les principaux facteurs de risques de cette épidémie ont été identifiés et détaillés dans le paragraphe 1.4.1.3 du présent document d'enregistrement universel. La matérialisation de ces risques pourrait avoir un impact à la baisse du niveau de dépenses prévisionnelles de la Société, ainsi que sur les revenus attendus des collaborations, difficilement quantifiable avec précision à la date de ce document.

Dans ce contexte, la Société s'est rapprochée en 2020 de ses partenaires bancaires et régionaux pour bénéficier des mesures mises en place par le gouvernement pour soutenir les entreprises dans ce contexte exceptionnel. La Société a bénéficié de ces mesures en obtenant en aout 2020 un prêt garanti par l'Etat de 7 millions d'euros.

1.4 Facteurs de risques

Le Groupe exerce ses activités dans un environnement évolutif comportant des risques dont certains échappent à son contrôle. Les investisseurs sont invités à prendre en considération l'ensemble des informations figurant dans le présent document d'enregistrement universel, y compris les facteurs de risques décrits dans le présent chapitre avant de décider d'acquiescer ou de souscrire des actions de la Société.

La Société a procédé à une revue des risques qui pourraient avoir un effet défavorable significatif sur la Société, son activité, sa situation financière, ses résultats, ses perspectives ou sur sa capacité à réaliser ses objectifs et qui, dans ce contexte sont importants avant de prendre toute décision d'investissement. À la date du présent document d'enregistrement universel, la Société n'a pas connaissance d'autres risques significatifs que ceux présentés dans la présente section.

Ces risques sont regroupés selon 4 catégories, sans hiérarchie entre elles : les risques liés à l'activité, les risques financiers, les risques de dépendance à de tierces parties et les risques réglementaires et juridiques, étant précisé qu'au sein de chacune d'entre elles, les facteurs de risques les plus importants sont présentés, selon l'appréciation de la Société à la date du Document d'Enregistrement Universel, en premier lieu. La survenance de faits nouveaux, soit internes à la Société, soit externes, est donc susceptible de modifier cet ordre d'importance dans le futur.

La section ci-dessous présente la synthèse des principaux facteurs de risques identifiés par la Société et indique pour chacun d'eux, la probabilité de survenance ainsi que leur impact négatif sur la Société, après prise en compte des mesures de gestion, à la date de dépôt du présent document de référence. La probabilité d'occurrence est évaluée sur quatre niveaux (« Très probable », « Probable », « Assez probable » et « Peu probable ») et les conséquences en terme d'impact négatif sont évaluées selon trois niveaux (« Elevé », « Moyen » et « Faible »). 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.

Référence	Facteur de risque	Probabilité d'occurrence	Impact
1.4.1	Risques liés à l'activité de la Société		
1.4.1.1	La Société est dépendante de sa capacité à innover et à conclure des accords de partenariats	Probable	Elevé
1.4.1.2	Les programmes de recherche et développement sont longs, consommateurs de temps et coûteux et pourraient avoir une issue incertaine	Probable	Elevé
1.4.1.3	La propagation d'une pandémie de type Covid-19 peut perturber l'activité de la Société, en particulier le développement de ses programmes de recherche	Probable	Elevé
1.4.1.4	Les produits issus des recherches de la Société se positionnent sur des marchés concurrentiels et en pleine mutation	Probable	Elevé
1.4.2	Risques liés à la situation financière de la société		
1.4.2.1	La société a un historique de pertes d'exploitation importantes qui pourrait perdurer	Probable	Elevé
1.4.2.2	La Société pourrait avoir besoin de renforcer ses fonds propres ou de recourir à des financements complémentaires afin d'assurer son développement	Probable	Elevé
1.4.2.3	La Société est exposée à un risque d'augmentation des taux d'intérêts	Peu probable	Moyen
1.4.2.4	Le prix de marché des actions de la Société est susceptible d'être affecté par une volatilité importante	Très Probable	Moyen
1.4.2.5	La Société risque d'être davantage exposée aux risques de change	Assez probable	Moyen
1.4.3	Risques liés à la dépendance de tierce parties		
1.4.3.1	La commercialisation de produits candidats de la Société dépend des actions entreprises par ses partenaires, qui échappent au contrôle de la Société	Probable	Elevé
1.4.3.2	La Société s'approvisionne auprès de tiers pour disposer de protéines spécifiques en quantité et en qualité suffisante	Assez probable	Elevé
1.4.3.3	La Société est dépendante de ses sous-traitants pour réaliser ses activités précliniques, cliniques et fabrication de lots cliniques	Assez probable	Moyen
1.4.4	Risques réglementaires et juridiques		
1.4.4.1	La Société évolue dans un environnement réglementaire de plus en plus contraignant	Probable	Elevé
1.4.4.2	La protection des brevets et autres droits de propriété intellectuelle de la Société est incertaine et peut être insuffisante pour la protéger contre ses concurrents	Probable	Elevé
1.4.4.3	Des tiers pourraient faire valoir des droits de propriétés sur les inventions que la Société développe	Assez probable	Moyen
1.4.4.4	La responsabilité de la Société pourrait être mise en jeu de la responsabilité du fait des produits	Peu probable	Faible
1.4.4.5	Suite au nantissement réalisé au profit d'IPF, la Société pourrait ne pas disposer de sa propriété intellectuelle	Assez probable	Moyen
1.4.4.6	L'utilisation de produits chimiques et de substances dangereuses pourraient conduire à des accidents	Peu probable	Faible

1.4.1 Risques liés à l'activité de la Société

1.4.1.1 La Société est dépendante de sa capacité à innover et à conclure des accords de partenariats

La Société n'entend pas développer ni commercialiser en direct les produits thérapeutiques issus de ses recherches. Sa stratégie consiste à mettre au point des formulations innovantes pour différentes protéines thérapeutiques puis d'en licencier l'exploitation à des acteurs majeurs de l'industrie pharmaceutique, des biotechnologies et des dispositifs médicaux, en vue de leur développement puis de leur commercialisation.

A la date du présent document de référence, la Société a licencié deux de ses produits (BC lispro et BC Combo) à un partenaire chinois, la société Tonghua Dongbao qui assure la poursuite du développement, notamment clinique et réglementaire, et qui doit ensuite en assurer la production et la commercialisation en Chine et autres territoires définis au contrat.

La Société a développé un portefeuille de produits basés sa technologie BioChaperone® et focalisé sur le traitement du diabète, principalement à base d'insuline. Sur la base de l'expérience et l'expertise de ses équipes, elle cherche à enrichir son portefeuille de produits innovants, notamment en travaillant sur des combinaisons d'hormones ou en cherchant à étendre l'application de ses innovations en dehors du diabète. Or, ces programmes de recherche visant à identifier de nouveaux produits candidats exigent d'importants moyens techniques, financiers et humains. Si, dans un premier temps, ils 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 essais cliniques, se révéler inefficaces, avoir des effets secondaires dangereux, présenter des propriétés indifférenciées ou d'autres caractéristiques suggérant leur probable inefficacité ou dangerosité.

Par conséquent, il n'est pas certain que la Société puisse identifier de nouveaux produits candidats par le biais de ses recherches internes. La Société pourrait également concentrer ses efforts et ses ressources humaines et financières sur des candidats qui pourraient s'avérer infructueux.

Enfin, les produits développés par la Société pourraient ne pas être 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.

Si, malgré ses efforts, la Société ne parvient pas à conclure d'accords de licence et de collaboration pour ces produits innovants, 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.

1.4.1.2 Les programmes de recherche et développement 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

1.4.1.3 La propagation d'une pandémie de type Covid-19 peut perturber l'activité de la Société, en particulier le développement de ses programmes de recherche

Une épidémie d'infections respiratoires aiguës et de pneumonies a émergé en Chine en décembre 2019. Ce coronavirus appelé « Covid-19 » s'est ensuite propagé dans le monde entier conduisant l'Organisation Mondiale de la Santé à déclarer en mars 2020 une situation de pandémie à l'échelle mondiale. À la date de ce document d'enregistrement universel, des mesures de confinement sont en place en France et dans plusieurs pays du monde, y compris ceux où la Société exerce son activité.

Bien que l'impact de cette pandémie sur l'activité de la Société soit à ce stade difficilement quantifiable, si la propagation mondiale et les mesures de confinement devaient se poursuivre en particulier en France, en Allemagne ou aux États-Unis, le développement des programmes de recherche de la Société pourrait être fortement perturbé :

. D'une part, en limitant le personnel pouvant se déplacer sur le site de recherche de la Société, et en perturbant la continuité des approvisionnements en matières premières, consommables et protections nécessaires au personnel pour assurer le développement des programmes de recherche de la Société ; et

. D'autre part, en affectant l'activité des sous-traitants dont la Société est dépendante (voir en ce sens le risque décrit en section 1.4.3 du présent document), et en générant notamment :

- des retards dans la transmission et dans l'analyse des résultats obtenus sur les études précliniques et cliniques terminées ;
- des difficultés dans la poursuite des études cliniques et précliniques lancées par la Société ou du retard ou l'annulation des nouvelles études déjà planifiées, du fait en particulier d'un retard dans le recrutement des patients ;
- d'une limitation des ressources humaines disponibles pour la conduite de ces études ou encore, concernant les études précliniques, des difficultés d'approvisionnement d'animaux,
- des difficultés à convaincre de futurs partenaires de l'efficacité de ses candidats médicaments en l'absence de nouveaux résultats cliniques ou précliniques.
- des retards, de la part des autorités administratives, dans l'obtention d'autorisations nécessaires au lancement des essais cliniques de la Société,
- des ralentissements dans les interactions nécessaires avec les autorités locales, les comités d'éthique ou autres autorités réglementaires en raison, en particulier, de limitations au niveau des ressources humaines ou de congés forcés des employés desdites autorités, ou le refus de ces autorités administratives, telles que la FDA, l'ANSM ou l'EMA, d'accepter les données provenant d'essais cliniques menés dans des zones géographiques touchées ;

- des changements de réglementations locales en raison des mesures prises au regard de l'épidémie de coronavirus COVID-19, qui pourraient obliger la Société à modifier les protocoles et modalités de ses essais cliniques, pouvant ainsi entraîner des coûts imprévus, voire l'interruption de ces derniers.

Par ailleurs, la collaboration entre la Société et son partenaire en Chine pourrait être impactée par des difficultés ou des retards des activités menées par son partenaire pour amener les produits licenciés BC Lispro et BC Combo sur le marché, dans les délais initialement prévus.

En outre, les difficultés voire l'incapacité pour les employés, collaborateurs ou partenaires de la Société à se déplacer compte tenu des restrictions en matière de voyages afin d'assurer les derniers transferts de méthodes, les assistances techniques et la validation des avancements réglementaires et cliniques pourraient également ralentir le développement des programmes de recherche de la Société.

De même, compte tenu des mesures de confinement, la Société pourrait être pénalisée par un manque de visibilité auprès de la communauté scientifique et financière du fait de l'annulation de congrès et de conférences internationales.

Enfin, cette situation pourrait rendre plus difficile l'obtention par la Société, en temps voulu, des fonds supplémentaires nécessaires à son développement (voir en ce sens la section [1.5.2.2] du présent document d'enregistrement universel).

En conclusion, dans un contexte de crise qui pourrait persister, la Société ne peut pas avoir l'assurance que son programme de recherche, notamment les études précliniques et cliniques, puisse être mis en œuvre dans les conditions et dans les délais prévus si l'un ou plusieurs des risques mentionnés précédemment devaient se matérialiser. La matérialisation de ces risques pourrait ainsi avoir un effet défavorable significatif sur l'activité de la Société, notamment en affectant à la baisse le niveau des dépenses prévisionnelles, ainsi que les revenus attendus des collaborations, difficilement quantifiable avec précision à la date du présent document d'enregistrement universel.

1.4.1.4 Les produits issus des recherches de la Société se positionnent sur des marchés concurrentiels et en pleine mutation

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. En effet, le marché du diabète dans lequel se positionne la Société est forte mutation avec la mise au point de dispositifs de suivi de la glycémie en continu (CGM) de plus en plus précis, avec l'utilisation des données de type Big data pour mesurer le comportement des patients et le développement d'algorithmes d'assistances à la prise de décision ou au contrôle des pompes. La Société doit donc intégrer dans ses recherches de produits candidats l'évolution du marché et des technologies afin de licencier des innovations qui répondent aux besoins du marché.

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.

Par ailleurs, 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. 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

1.4.2 Risques financiers

1.4.2.1 La Société a un risque de pertes d'exploitation importantes qui pourrait perdurer

Depuis sa création en 2005, la Société a enregistré chaque année des pertes opérationnelles. Au 31 décembre 2020, ses pertes nettes cumulées présentées en normes IFRS (report à nouveau inclus) s'élevaient à 73,1 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 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'accumulation de ces pertes pourrait avoir un effet défavorable significatif sur la Société, son activité, sa situation financière, ses résultats, son développement et ses perspectives.

Pour limiter ses pertes opérationnelles ou devenir rentable à terme, la Société doit parvenir à percevoir des revenus qui, à ce stade, pourraient être de deux sources :

- **Revenus liés à la conclusion d'accords de licence et de collaboration**

- Le modèle économique de la Société est basé sur la signature de partenariats qui doivent générer des revenus sous forme de paiements initiaux, de paiements d'étapes puis de redevances sur les ventes réalisées par le partenaire.
- La conclusion d'un contrat majeur de licence et de collaboration avec un partenaire peut avoir une incidence directe sur la rentabilité d'un exercice comptable donné.

- Ainsi, la signature en 2018 du partenariat avec la société chinoise Tonghua Dongbao s'est accompagnée du versement d'un montant initial de 50 millions de dollars et a permis à la Société de dégager un bénéfice net et une variation positive de trésorerie sur l'exercice.
- Ce type de revenus dépend de notre capacité à conclure de tels accords.
- En revanche, les prochains revenus attendus au titre de ce contrat sont des paiements qui dépendent de la réalisation d'objectifs scientifiques (paiement par étapes) qui ne dépendent pas uniquement des actions de la Société, dans la mesure où certaines activités sont menées directement par le partenaire. Si le projet n'atteint pas les objectifs prévus, la Société pourrait donc ne pas percevoir l'ensemble des revenus prévus au contrat.
- pour assurer sa rentabilité financière, et en attendant les potentiels revenus prévus dans ce contrat, la Société doit conclure d'autres partenariats, ce qui peut ne pas se réaliser ou ne pas se faire dans des conditions raisonnables.
- 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. Un tel changement aurait un impact significatif sur le niveau de pertes nettes affichées par la Société.

▪ Le Crédit d'Impôt Recherche

- Pour financer ses activités, la Société bénéficie de certains avantages fiscaux comme 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 compte tenu de son statut de PME Européenne. La perte de ce statut n'ouvrirait plus droit au remboursement immédiat mais à un remboursement à l'expiration du délai d'un délai de 3 ans.
- Ainsi, en 2020, la Société a reçu la somme de 6 millions d'euros en remboursement du CIR déclaré au titre de dépenses générées sur l'année 2019.
- Au titre de l'année 2020, la Société a comptabilisé un montant de CIR de 6 millions d'euros qui apparaît dans ses créances et pour lequel elle va demander le remboursement en 2021.
- Concernant 2020 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 à la suite d'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.

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.

1.4.2.2 La Société pourrait avoir besoin de renforcer ses fonds propres ou de recourir à des financements complémentaires afin d'assurer son développement

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. La Société peut se trouver 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.

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 certains de ses technologies ou certains de ses produits ;
- accorder des licences sur tout ou partie de son portefeuille 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, notamment dans un contexte où la valeur de l'action de la Société a atteint un niveau historiquement bas, ce qui pourrait entraîner une dilution potentiellement significative des actionnaires actuels.

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 classiques qui ont ensuite été complétés pour prendre en charge le financement des travaux de rénovation du bâtiment.

En fin d'année 2019, la Société a eu recours à un financement à hauteur de 15 millions d'euros par le biais d'une émission obligataire assortie de bons de souscription d'actions (BSA). Au cours de l'année 2020, la Société a obtenu un prêt garanti par l'état (PGE) de 7 millions d'euros dans le contexte de crise sanitaire liée au Covid-19.

La Société recherche activement des partenaires pour les projets matures de son portefeuille et poursuit leur développement en focalisant néanmoins ses dépenses sur les projets et les activités prioritaires.

La trésorerie et les équivalents de trésorerie de la Société s'élevaient à près de 44 millions d'euros au 31 décembre 2019 et à près de 28 millions d'euros au 31 décembre 2020.

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.

Pour respecter les engagements financiers pris auprès de ses prêteurs et compte tenu de la situation de trésorerie de 28,1 millions d'euros au 31 décembre 2020 et des prévisions établies, la société devra dans le courant du troisième trimestre 2021 avoir conclu une opération de levée de fonds ou de partenariat. Le management est confiant sur l'issue des discussions en cours concernant ces nouvelles sources de financement.

1.4.2.3 La Société est exposée à un risque d'augmentation des 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.

En 2019, la Société a contracté un emprunt auprès d'IPF Fund II (IPF) pour un montant de 15 millions d'euros avec un taux d'intérêt calculé sur l'Euribor + marge et une maturité de 5 ans. Depuis la signature du contrat, compte tenu d'un Euribor négatif, un floor à 0% est appliqué. En revanche, sur la durée du prêt, la Société pourrait être impactée si l'Euribor devait augmenter et passer au-dessus du floor.

Par ailleurs, 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 43,6 millions d'euros au 31 décembre 2019 et à près de 28 millions d'euros au 31 décembre 2020. 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.

1.4.2.4 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 2020, l'action de la Société se négociait à un cours de 8,3à euros contre 9,90 euros au 31 décembre 2019. Le volume moyen d'opérations quotidiennes qui était de 22 383 actions négociées par jour en 2019 est resté stable en 2020 avec 23 813 actions négociées par jour. La part du flottant est restée stable sur l'année 2020 pour s'établir à près de 60% fin décembre 2020.

Au 16 avril 2021, le cours de l'action s'établissait à 9,60 euros avec un volume moyen de titres échangés depuis le début de l'année de 28 255 actions, en légère augmentation comparé à l'année dernière.

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 ;

1.4.2.5 La Société risque d'être davantage exposée aux risques 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.

1.4.3 Risques liés à la dépendance de tierce parties

1.4.3.1 La commercialisation de produits candidats de la Société dépend 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 sa 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 BioChaperone 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.

1.4.3.2 La Société s'approvisionne auprès de tiers pour disposer de protéines spécifiques en qualité et en quantité suffisante

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.

Enfin, dans le cadre de son partenariat avec la société Tonghua Dongbao, Adocia bénéficie d'un contrat d'approvisionnement en insuline lispro (API) et glargine (API) selon lequel il est prévu que la société chinoise produise et fournisse à Adocia des insulines selon les spécifications définies et les standards de qualité convenus. Néanmoins, la Société ne maîtrise pas la capacité de son partenaire à se conformer aux normes réglementaires européennes et américaines et à fournir, dans les délais requis, des quantités de produits de qualité suffisante.

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.

1.4.3.3 La Société est dépendante de ses sous-traitants pour réaliser ses activités précliniques, cliniques et fabrication de lots 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 produits. 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.

1.4.4 Risques règlementaires et juridiques

1.4.4.1 La protection des brevets et autres droits de propriété intellectuelle de la Société est incertaine et peut être insuffisante pour la protéger contre ses concurrents

1

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.

De plus, la délivrance d'un brevet 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.

Par ailleurs, 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 a été 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. Le Tribunal a rendu sa décision en aout 2019 et a rejeté la demande d'Adocia.

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.

1.4.4.2 La Société évolue dans un environnement réglementaire de plus en plus contraignant

Un des enjeux majeurs de la Société 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. 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

1.4.4.3 Des tiers pourraient faire valoir des droits de propriétés sur les inventions que la Société développe

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.

1.4.4.4 A la suite du nantissement consenti à IPF, la Société pourrait ne pas disposer de l'ensemble de sa propriété intellectuelle

Afin de garantir le remboursement des obligations souscrites par IPF le 14 octobre 2019, la Société a consenti un nantissement sur certains de ses actifs et notamment ses droits de propriété intellectuelle en France, Europe, Etats Unis d'Amérique et Chine (cf. le paragraphe 1.3.7.5 du présent document d'enregistrement universel).

En cas de non-respect par la Société des engagements pris au profit d'IPF, ce dernier pourrait obtenir l'attribution des droits de la propriété intellectuelle nantis.

La Société a la possibilité de demander de lever ce nantissement dans le cadre de certaines opérations et sous réserve de certaines conditions liées à la position de trésorerie.

Dans l'hypothèse où la Société ne réunirait pas les conditions requises, et dans le cas d'un tel transfert de propriété, la capacité de la Société à accorder une licence sur les produits couverts par ces droits de propriété intellectuelle pourrait s'en trouver affectée ou retardée, ce qui par conséquent, pourrait avoir un effet significatif défavorable sur l'activité de la Société, sa situation financière, ses résultats, son développement et ses perspectives.

1.4.4.5 La responsabilité de la Société pourrait être 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.

1.4.4.6 L'utilisation de produits chimiques et de substances dangereuses pourraient conduire à des accidents

La Société est assujettie à un ensemble de lois et règlements relatifs à l'environnement, la santé et la sécurité. Les activités de recherche et de développement dans le domaine biologique exigent l'utilisation de certains matériels biologiques ou de produits chimiques dangereux, lesquelles produisent des déchets qu'il faut éliminer. La Société a contracté avec une société spécialisée pour la gestion et l'élimination de ces déchets.

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 de blessure, de contamination accidentelle ou de maladies professionnelles liés à la manipulation de matières chimiques dans ses laboratoires. 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.

1.4.5 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 2019 et 2020.

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.

1.4.6 Faits exceptionnels et litiges

La Société n'a pas été impliquée, au cours de la période de 12 mois précédant la date du présent document d'enregistrement universel, 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 d'enregistrement universel.

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 que l'ensemble des procédures juridiques contre la société Eli Lilly, les deux procédures d'arbitrages lancées par Adocia et la procédure en action civile lancée par la société Eli Lilly, se sont terminées au cours de l'exercice 2019 (voir la section 1.3.7 du présent document d'enregistrement universel).



Information en matière sociale, environnementale et sociétale

Chapitre 2

2	INFORMATION EN MATIERE SOCIALE, ENVIRONNEMENTALE ET SOCIETALE	84
2.1	Note méthodologique	84
2.1.1	Définition des indicateurs sociaux	84
2.1.2	Définition des indicateurs de sécurité	84
2.2	Informations sociales	85
2.2.1	Politique de rémunération au sein du groupe	85
2.2.2	Emploi	86
2.2.3	Effectif	86
2.2.4	Mouvements du personnel au cours de l'année 2020	87
2.2.5	Organisation du travail	87
2.2.6	Relations sociales	88
2.2.7	Santé et sécurité	88
2.2.8	Formation	89
2.2.9	Egalité de traitement	90
2.3	Informations environnementales	90
2.3.1	Politique générale en matière environnementale requises par l'article R225-105-1 du code de commerce	90
2.3.2	Pollution et gestion des déchets	91
2.3.3	Utilisation durable des ressources	92
2.4	Informations sociétales : informations relatives aux engagements sociétaux en faveur du développement durable	93
2.4.1	Impact territorial, économique et social de l'activité	93
2.4.2	Relations avec ses actionnaires et ses investisseurs	94
2.4.3	Sous-traitants et fournisseurs	94
2.4.4	Loyauté des pratiques	94
2.4.5	Enjeux de santé publique	95
2.4.6	Actions engagées en faveur des droits de l'homme	95

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 7,9 millions d'euros (normes françaises) pour 2020.

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. Pour marquer certaines occasions, comme par exemple les 10 ans de la Société ou la signature d'un partenariat, la Direction d'Adocia peut décider d'attribuer des actions gratuites pour l'ensemble du personnel. Cela a été le cas en décembre 2015, juin 2018 et décembre 2019.

Evoluant dans un secteur très concurrentiel, Adocia a fait appel en 2020 à un cabinet externe, le cabinet Deloitte, pour identifier les forces et les limites de ses pratiques actuelles en matière de rémunération. La première mission a consisté à réaliser un benchmark des rémunérations en interne (équité) et en externe (compétitivité).

Cette étude a permis de reconnaître les pratiques de rémunérations d'Adocia comme équitables et compétitives. Sur le marché général, l'étude montre que les salaires de base chez Adocia sont bien au-dessus du marché général. On note une perte de compétitivité lorsqu'on intègre les primes variables, l'intéressement et la participation et que l'on se place en rémunérations totales. Malgré cela, les rémunérations totales restent globalement au-dessus du marché général. Sur le marché santé, la tendance est la même.

Suite à l'étude et en lien avec les pratiques de marché, Adocia a décidé d'adapter sa politique de rémunération et pour introduire davantage de part variable (bonus) et travailler sur les éléments de variable long-terme.

2.2.1.2 Participation des salariés dans le capital de la Société

A la connaissance de la Société, au 31 décembre 2020, les salariés de la Société (incluant Olivier Soula) détiennent 461 870 actions, soit 6,6 % du capital et 8,7% 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 1,9% 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 2020, compte tenu du résultat fiscal déficitaire sur l'exercice 2020, 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, leur permettre de développer de nouvelles compétences, d'être reconnu et d'offrir une évolution de carrière à chacun.

2.2.3 Effectif

A fin décembre 2020, la Société compte 126 salariés (à temps plein et à temps partiel) dont 125 personnes travaillant en France dans la Société mère et 1 travaillant aux Etats-Unis dans la filiale Adocia Inc. Au 31 décembre 2020, la répartition des effectifs par catégories sociales professionnelles et par sexe s'établit comme suit :

Effectif total et répartition des salariés par CSP et par sexe	31/12/2020	31/12/2019
Cadres	70	77
dont CDI	68	75
Non Cadres	56	61
dont CDI	48	46
Effectif (en nombre de collaborateurs)	126	138
Répartition du personnel par sexe H/F (en %)	52/48	51/49
Hommes (nombre)	66	70
Femmes (nombre)	60	68

La Société emploie, à fin décembre 2020, 46 chercheurs titulaires d'un doctorat en science, médecine ou pharmacie, soit plus d'un tiers du personnel total.

Au 31 décembre 2020, 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 2020, l'âge moyen du personnel est de 38 ans et la répartition de l'effectif par tranche d'âge s'établit comme suit :

Pyramide des âges 2020	Hommes	Femmes	Total	Pourcentage
Moins de 25 ans	3	4	7	5%
de 25 à 34 ans	22	24	46	33%
de 35 à 44 ans	25	16	41	30%
45 ans et +	16	16	32	23%

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

	31/12/2020	31/12/2019
Effectif R&D	99	106
Effectif SG&A	27	32
Effectif total	126	138

2.2.4 Mouvements du personnel au cours de l'année 2020

Le tableau ci-dessous présente l'évolution de l'effectif entre le 1er janvier et le 31 décembre 2020 :

	31/12/2020	31/12/2019	31/12/2018
Nombre total d'embauches	19	22	25
Nombre total de départs	31	16	22
Accroissement (diminution) Effectif Net	-12	+6	+3
dont CDI	-8	0	0
dont CDD Surcroît d'activité	0	2	3
dont CDD Remplacement	+2	2	0
dont Contrat d'alternance	-6	2	0

La Société a enregistré 31 départs sur l'ensemble de l'année 2020 dont :

- 15 départs résultant de fins de contrats à durée déterminée (dont 10 contrats d'alternance)
- 4 ruptures conventionnelles homologuées
- 1 licenciement pour inaptitude d'origine non professionnelle
- 2 fins de période d'essai
- 9 démissions

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 2020, 10 salariés ont travaillé à temps partiel dont 2 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 2020 ont été la maladie et maternité.

Le taux d'absentéisme ci-après, est calculé sans tenir compte des absences maladie pour garde d'enfant pris en charge par la CPAM dans le cadre de la pandémie de la COVID 19 et qui ont représenté près de 30% des jours de maladies enregistrés en 2020.

Le taux d'absentéisme, à périmètre constant, s'établit à 3,97% en 2020 contre 2,53% en 2019. Le nombre de jours ouvrés d'absences pour maladie, accident du travail et enfant malade pour 2020 est de 1 226 jours, comparé à 859 jours l'an passé. La hausse de 43% s'explique principalement par une augmentation du nombre de salariés avec des arrêts maladie supérieurs à 40 jours. Les absences planifiées comme le congé maternité ou le congé paternité ne rentrent pas dans le calcul.

Tout au long de la crise sanitaire, Adocia s'est structurée pour maintenir la continuité de ses activités de recherche et faire face à la pandémie. Les activités de recherche se sont poursuivies sur le site à Lyon et les ressources disponibles ont été focalisées sur les activités et projets prioritaires. Après deux premières semaines d'activités fortement

impactées par la fermeture de certains de nos sous-traitants et des difficultés d'approvisionnement, la Société a repris un niveau d'activité plus soutenu début du mois d'avril avec près de 60% du personnel R&D présent sur le site, soit environ une cinquantaine de personnes. Les personnes non présentes sur site sont soit en télétravail, soit en maintien à domicile pour garde d'enfants, soit en chômage partiel (principalement des techniciens de laboratoires ne pouvant travailler à distance).

Sur la deuxième partie de l'année 2020, la Société a favorisé le recours au télétravail pour tous les salariés pour lesquels cela était possible et l'ensemble des opérations ont été adaptées, notamment les fonctions supports aux activités de recherche et celles liées aux fonctions administratives.

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.

Suite aux nouvelles dispositions légales de l'article L2311-2 du Code du travail et l'article 9 de l'Ordonnance 2017-1386 du 22 septembre 2017, la société a eu l'obligation de mettre en place un Comité Social et Economique et ce, avant le 31 décembre 2019.

Dans ce contexte, la Direction et les membres de la DUP actuelle étaient convenus d'une réduction du mandat en cours, à la date du 31 décembre 2020.

Les élections du nouveau CSE ont été organisées de manière anticipée, avant la fermeture annuelle de l'entreprise, le 05 décembre 2019 et 12 membres ont été élus (6 titulaires, 6 suppléants) comptant 5 femmes et 7 hommes.

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 étaient attribuées à la nouvelle délégation unique du personnel et sont désormais attribuées au comité social et économique.

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 21 accidents sur l'année. Ramené à l'effectif moyen 2020, le taux d'accident de travail est de 0,16 par salarié contre 0,25 l'année précédente et reste à un niveau jugé faible. Quatre de ces accidents ont donné lieu à un arrêt de travail, contre 5 en 2019, d'une durée totale de 34 Jours, contre 93,5 jours en 2019.

Pour l'année 2020, le taux de fréquence est de 22,54 et le taux de gravité de 0,19.

	31/12/2020	31/12/2019	31/12/2018
Taux de fréquence	22,54	26,86	21,56
Taux de gravité	0,19	0,50	0,09

Aucune maladie professionnelle ou à caractère professionnel n'a été déclarée en 2020 et sur les quatre 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. Etant moins exposés, le personnel administratif et certains scientifiques sont examinés au moins tous les cinq ans du fait qu'ils ne travaillent pas dans les laboratoires.

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

2.2.8 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, l'assurance qualité... 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 1050 heures pour l'année 2020.

<i>Nombre de salariés formés en 2020</i>	Hommes	Femmes	Total
Cadres	22	11	33
Non cadres	19	21	40
Effectif total	41	32	73
Répartition par sexe (en %)	56%	44%	

<i>Personnel présent au 31.12.2020</i>	Hommes	Femmes	Moyenne
Nombre d'actions de formation suivies en moyenne par salarié sur 2020	1,12	0,83	0,98
Volume d'heures moyen de formation par salarié sur 2020	9,23	6,12	7,68

La société Adocia propose également aux salariés du coaching afin de les accompagner dans leur développement professionnel au sein de l'organisation. En 2020, 5 salariés ont pu suivre un coaching représentant un total de 27 heures

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 2020, Adocia a participé à 20 congrès et séminaires scientifiques (20 participants).

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 a une 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 2020, la répartition hommes - femmes en termes d'effectifs est équilibrée avec 60 femmes et 66 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).

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. Depuis 2017, la Société fait appel à deux Entreprises adaptées : la société ELISE spécialisée dans le recyclage de papier et la société ALGED qui intervient tous les mois pour l'entretien de nos espaces verts.

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 1 375 m² étaient occupés par 2 Sociétés à qui Adocia avait concédé des baux commerciaux jusqu'en fin d'année 2019.

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. Les travaux de rénovation ont été finalisés au cours du premier semestre 2019.

En 2020, des travaux d'isolation d'une partie de la toiture ont été menés (500m² sur les 1500m² existants).

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,

Le salarié basé dans la filiale Adocia Inc. ont un impact environnemental réduit, du fait de leur activité, limitée à des déplacements professionnels. Ce salarié est exclu 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 2020, la quantité de déchets de laboratoire dangereux envoyés dans un centre spécifique (emballages et verrerie souillés, déchets chimiques) s'est élevé à 24,39 tonnes contre 30,2 tonnes en 2019. 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 2020, la quantité de papiers et cartons enlevée s'élevait à environ à 3,525 tonnes comparé à 7,3 tonnes en 2019. Le tri et le conditionnement sont effectués par la société ELISE pour un recyclage en industrie papetière, ce qui a permis de générer, en 2020, environ 66 heures de travail de salariés en situation de handicap. L'ensemble du personnel

est sensibilisé à la gestion des déchets et cela s'est traduit en 2020 par une meilleure maîtrise de ce poste, avec notamment l'organisation d'une opération spécifique visant à trier et à éliminer les archives papiers.

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 38,961 milliers d'euros pour 2020 contre 41,4 milliers d'euros pour 2019 ;
- 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 du CSE, la Société a mis en place un composteur afin de retraiter les déchets végétaux produits par les salariés lors de leur repas de midi, ce qui a permis de diminuer considérablement les déchets ménagers. Cette initiative a été réalisée avec l'aide d'une association locale.

En 2019, un potager a également été mis en place et permet au salarié de pouvoir bénéficier de fruits et légumes, ce qui permet de profiter d'un circuit court, et de diminuer les emballages spécifiques pour le transport et la conservation de ceux-ci.

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. De plus, le nouveau système mis en place pour l'aménagement du service Analyse bénéficie d'un niveau sonore très faible et répond aux normes d'installation et de réglementation en vigueur.

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 pour un usage sanitaire et pour la consommation.

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	31/12/2020	31/12/2019	31/12/2018
Eau bouteille	NS	NS	NS
Eau bidistillée	NS	7	12
Eau consommation courante (*)	3024	3 986	2 919
Total Eau	3024	3 993	2 931

(*) au prorata des surfaces occupées par la Société

L'augmentation de la consommation d'eau courante entre 2018 et 2020 s'explique principalement par la mise en place d'un arrosage des espaces verts. La Société prévoit de faire une étude pour la récupération des eaux de pluie en 2021 et possiblement, de remettre en service un puits existant pour l'arrosage.

2.3.3.2 Electricité

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

Depuis novembre 2019 nous avons considérablement réduit notre facture d'électricité du fait du départ des locataires que nous avons et qui occupaient environ 1200m². De ce fait, les factures de consommation électrique de 2020 correspondent à notre propre consommation :

Consommation en kWh	31/12/2020	31/12/19	31/12/2018	31/12/2017
Total Electricité (*)	904 954	1 223 023	1 275 467	1 360 363

(*) au prorata des surfaces occupées par la Société

2

Cette diminution est due également aux travaux réalisés en Analyse tels que la mise en place :

- De l'isolation des murs,
- De la performance du nouveau système CVC,
- De la régulation à la baisse du CVC lorsque les locaux sont inoccupés,

D'un éclairage Led avec détection de présence et détection de luminosité. 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 2020, compte tenu de la crise sanitaire, les déplacements professionnels ont été quasi inexistantes et les émissions liées aux déplacements professionnels très limitées. En 2019, la Société avait pu obtenir de son prestataire ses émissions liées à ses déplacements professionnels qui s'élevaient à 1 376 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 15 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 (4 à fin décembre 2020) et un certain nombre de stagiaires (10 stagiaires sur l'année 2020) 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 2020 représentent 43,3% 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 étudiants 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 2020, la Société a participé à la conférence Agora Biotech 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. Compte tenu de la crise sanitaire, ces rencontres ont eu lieu sous forme de visio conférence.

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 30 % 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°2016-08 « *guide de l'information permanente et de la gestion de l'information privilégiée* » qui reprennent et explicitent les règles applicables en matière d'information privilégiée et les devoirs des personnes initiées.

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 d'enregistrement universel.



Gouvernance d'entreprise

Chapitre 3

3	GOVERNANCE D'ENTREPRISE :	98
3.1	Code de gouvernance	98
3.1.1	Mode de gouvernance retenu	98
3.1.2	Composition du conseil d'administration	98
3.1.3	Principes retenus pour la composition du conseil d'administration	102
3.1.4	Fonctionnement des organes d'administration et de direction	104
3.1.5	Conflits d'intérêts au niveau des organes d'administration et de direction	107
3.1.6	Modalités de participation à l'assemblée générale des actionnaires ou disposition des statuts qui prévoient ces modalités	108
3.1.7	Eléments susceptibles d'avoir une incidence en cas d'offre publique	108
3.1.8	Tableau récapitulatif des délégations en cours de validité accordées par l'assemblée générale en matière d'augmentation de capital	109
3.2	Rémunérations et avantages des dirigeants et des administrateurs	111
3.2.1	Montant des rémunérations versées aux mandataires sociaux	111
3.2.2	Somme provisionnées par la Société aux fins de versement de pensions, retraites et autres avantages au profit des mandataires sociaux	115
3.2.3	Politique de rémunération des mandataires sociaux	115
3.2.4	Rémunérations et avantages des mandataires sociaux non dirigeants	117
3.2.5	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	118
3.3	Procédures de gestion des risques et de contrôle interne mises en place par la Société	119
3.3.1	Principes généraux de gestion des risques	119
3.3.2	Articulation entre la gestion des risques et le contrôle interne	119
3.3.3	Principes généraux de contrôle interne	120
3.3.4	Limites de la gestion des risques et du contrôle interne et pistes d'amélioration	122

3 GOUVERNANCE D'ENTREPRISE

RAPPORT SUR LE GOUVERNEMENT D'ENTREPRISE

Le présent rapport du Conseil d'administration sur le gouvernement d'entreprise a été adopté par le Conseil d'administration lors de sa séance du 18 mars 2021.

3.1 Code de gouvernance

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 »).

3.1.1 Mode de gouvernance retenu

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 3.1.4 « Fonctionnement des organes d'administration et de direction » du présent document d'enregistrement universel.

3.1.2 Composition du conseil d'administration

A la date du présent document d'enregistrement universel, 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 en qualité de président directeur général par le conseil d'administration du 28 mai 2020 pour la durée de son mandat d'administrateur
				Renouvelé par l'AGM du 28 mai 2020 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 2022
				1ère nomination lors de l'AG du 24 octobre 2011
Monsieur Olivier Soula	Directeur général délégué Administrateur	Vice - Président Directeur R&D	Néant	Renouvelé par l'AGM du 16 mai 2019 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 2021
				Renouvelé en qualité de directeur général délégué par le conseil d'administration du 28 mai 2020 pour la durée de son mandat d'administrateur
				1ère nomination lors de l'AG du 24 octobre 2011
Monsieur Olivier Martinez	Administrateur	Membre du Comité d'Audit	Directeur d'investissements chez Bpifrance Investissement	Renouvelé par l'AGM du 16 mai 2019 pour une durée exceptionnelle de trois ans expirant à l'issue de l'AG devant statuer sur les comptes de l'exercice clos le 31 décembre 2021
				1ère nomination lors de l'AG du 24 octobre 2011
Bpifrance Investissement représenté par Monsieur Laurent Arthaud	Administrateur	Président du Comité des Rémunérations	Directeur général délégué de Bpifrance Investissement	Renouvelé par l'AGM du 28 mai 2020 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 2022.
				1ère nomination lors de l'AG du 24 octobre 2011
Madame Dominique Takizawa	Administrateur indépendant	Présidente du Comité d'Audit		Renouvelé par l'AGM du 28 mai 2020 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 2022
				1ère nomination lors de l'AG du 18 juin 2013
Madame Ekaterina Smirnyagina	Administrateur indépendant	Membre du Comité des Rémunérations	Directeur d'investissement chez Capricorn Venture Partners	Renouvelée par l'AG du 16 mai 2019 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 2021

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 Adocia, 115 avenue Lacassagne, 69003 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 Autres mandats sociaux 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 Administrateur	HalioDx
	Censeur	Innate Pharma
	Membre du Conseil de surveillance	Emergence Therapeutics AG
	Représentant permanent Bpifrance Investissement Censeur	Amolyt Pharma
	Représentant permanent Bpifrance Participation Censeur	Abionyx
Monsieur Laurent Arthaud	Membre du Conseil de surveillance	Kurma Partners
	Administrateur	Collectis SA
	Administrateur	Sparingvision SA
	Administrateur	Aledia SA
	Administrateur	Calyxt Inc.
	Administrateur	Enyo Pharma SA.
	Administrateur	Ribogenics Inc.
Madame Dominique Takizawa	Administrateur et présidente du comité d'audit	Jacquet Metals
	Administrateur et membre du comité d'audit	ABL Inc. (USA) (*)
	Représentant permanent	Laboratoire Precilens SAS
	Administrateur	Lyon Pôle Bourse
	Administrateur salarié	Institut Mérieux
Madame Ekaterina Smirnyagina	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.

3.1.2.3 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 Soula	Néant	Néant
Monsieur Olivier Martinez	Administrateur	Cerenis Therapeutics
	Représentant permanent de Bpifrance Investissement, Administrateur	Alize Pharma
	Représentant permanent de Bpifrance Investissement, Membre du conseil de surveillance	GenticeL
	Représentant permanent de Bpifrance Investissement, Membre du comité de direction	Fab Pharma
	Représentant permanent Bpifrance Investissement Censeur	POXEL
	Membre du conseil de surveillance	Cytheris
	Censeur	Millendo Therapeutics Inc.
Monsieur Laurent Arthaud	Membre du conseil de surveillance	Emertec gestion SA
	Censeur	TxCeLL
Madame Ekaterina Smirnyagina	Administrateur	Nexstim plc (FINLANDE)
Madame Dominique Takizawa	Administrateur, présidente du comité d'audit et membre du comité d'investissement	April Group
	Administrateur et présidente	ElsaLys (*)
	Administrateur, représentant permanent et membre du comité d'audit	Transgène (*)
	Représentant permanent Institut Mérieux	Lyon Place Financière
	Administrateur et présidente du comité d'audit	Mérieux Nutrisciences (USA) (*)
	Administrateur et membre du comité d'audit	Theradiag

3.1.2.4 Biographies des administrateurs

Gérard Soula PhD, 76 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, 51 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, 50 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, 58 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 ecotechnologies et en french tech de Bpifrance.

Dominique Takizawa, 64 ans, retraitée, a occupé de 2006 à 2020 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, 54 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.

3.1.3 Principes retenus pour la composition du conseil d'administration

3.1.3.1 Représentation équilibrée des hommes et des femmes

Le conseil compte deux femmes parmi ses six membres, en conformité avec la loi du 27 janvier 2011 sur la représentation équilibrée des hommes et des femmes au sein des conseils, l'écart entre le nombre d'administrateur de chaque sexe n'étant pas supérieur à deux.

3.1.3.2 Administrateurs indépendants

Conformément à son règlement intérieur, le conseil d'administration a décidé de retenir la définition de l'indépendance proposée par le Code 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 18 mars 2021, 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.

3.1.3.3 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 échelonnement du renouvellement des administrateurs a été réalisée en 2018 à la suite des résolutions adoptées par l'assemblée générale qui s'est tenue en juin 2017.

3.1.3.4 Règles de déontologie

Le règlement intérieur, le code de déontologie et la charte de communication financière ont été validés par le conseil d'administration. Ces documents rappellent les règles que doivent suivre les membres du Conseil, conformément à la recommandation n°1 du code MiddleNext.

3.1.3.5 Choix des administrateurs

Lors de la nomination ou du renouvellement du mandat de chaque administrateur, une information sur son expérience, sa compétence et la liste des mandats exercés est communiquée dans le document d'enregistrement universel 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 d'enregistrement universel, aucun membre du Conseil d'administration au cours des cinq dernières années :

- n'a fait l'objet d'une condamnation pour fraude prononcée au cours des cinq dernières années au moins ;
- n'a été associée en sa qualité de dirigeant ou administrateur ou membre du conseil de surveillance à une faillite, mise sous séquestre, liquidation ou placement d'entreprises sous administration judiciaire ;
- n'a fait l'objet d'une mise en cause ou sanction publique officielle prononcée par des autorités statutaires ou réglementaires (y compris des organismes professionnels désignés) ; et
- n'a été déchue par un tribunal du droit d'exercer la fonction 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.

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

3.1.4 Fonctionnement des organes d'administration et de direction

3.1.4.1 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 est 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'ordre du jour 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

3.1.4.2 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 fixe 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 cinq reprises (se conformant ainsi à la recommandation n°5 du Code MiddleNext) aux dates suivantes : les 12 mars, 28 mai, 20 juillet, 29 septembre et 17 décembre 2020. Le président du conseil a présidé ces cinq réunions, le taux de participation des membres était de 100%.

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

- Impact de la crise sanitaire sur l'activité de la Société et ses perspectives
- Financement de la Société
- Opportunité d'un financement complémentaire et alternatives envisagées (discussion sur un prêt PGE et un réaménagement de l'emprunt obligataire souscrit auprès d'IPF Partners en 2019 et conclusion de contrat) ;
- Négociation en cours avec des partenaires potentiels ;
- Avancement des projets et principaux résultats ;
- Points financiers : révisés trimestriels, plan à 3 ans 2021-2023, examen et arrêté des comptes sociaux et consolidés 2019, présentation et approbation du budget 2021 ;
- 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 de la rémunération allouée à raison d'un mandat d'administrateur ;et

- Convocation de l'assemblée générale des actionnaires : ordre du jour et texte des résolutions ;

Au cours de l'année 2020, et conformément à la recommandation n°14 du Code MiddleNext, des discussions ont eu lieu au sein du comité des rémunérations sur le plan de succession des dirigeants de la Société. Des actions ont été identifiées pour assurer une succession réussie pour identifier les personnes clés dans l'organisation, et les accompagner dans leur développement pour assurer la succession d'Olivier Soula dans son rôle actuel de directeur de la R&D. La synthèse de ces travaux a été reportée en conseil d'administration.

Les réunions du conseil d'administration 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.

Le conseil d'administration 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. Le conseil a prévu de procéder à une nouvelle autoévaluation au cours de l'année 2021.

Enfin, il est précisé que conformément à la recommandation n°12 que les dirigeants ont donné l'opportunité aux actionnaires minoritaires de les rencontrer et d'échanger sur la marche de la Société en 2020. Dans un contexte marqué par la crise sanitaire, l'ensemble de ces rencontres ont été réalisées en vidéo conférence (Agora Biotech en novembre 2020).

3

3.1.4.3 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 du comité 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 le 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 du présent 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. 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 2020, les 6 mars et 17 juillet.

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 2020, le comité s'est réuni deux fois : les 13 octobre et 8 décembre 2020

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 de la rémunération allouée aux membres du conseil d'administration en rémunération de leur activité au sein du conseil et de ses comités et sa 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.

3.1.5 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 (voir la section 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 d'enregistrement universel, aucune autre restriction acceptée par les personnes visées au paragraphe 3.1.2 « Composition du conseil d'administration » du présent document d'enregistrement universel 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 d'enregistrement universel).

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.

3.1.6 Modalités de participation à l'assemblée générale des actionnaires ou disposition des statuts qui prévoient ces modalités

Il n'y a pas de dispositions particulières à la participation des actionnaires à l'assemblée générale des actionnaires en dehors de celles prévues à l'article 19 des statuts (voir le chapitre 5.3.5.1 du présent document d'enregistrement universel).

3.1.7 Eléments susceptibles d'avoir une incidence en cas d'offre publique

En application de l'article L. 22-10-11 Code de commerce, sont précisés ci-dessous les points susceptibles d'avoir une incidence en cas d'offre publique :

- Structure du capital de la Société : voir le chapitre 5 du présent document d'enregistrement universel.
- 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.
- 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 d'enregistrement universel.
- 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.
- Mécanismes de contrôle prévus dans un éventuel système d'actionnariat du personnel, quand les droits de contrôle ne sont pas exercés par ce dernier : la Société n'a pas mis en place de système d'actionnariat du personnel susceptible de contenir des mécanismes de contrôle lors que les droits de contrôle ne sont pas exercés par le personnel.
- 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.
- 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.
- Pouvoirs du conseil d'administration, en particulier l'émission ou le rachat d'actions : L'assemblée générale de la Société du 28 mai 2020 a autorisé le conseil d'administration à :
 - 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 d'enregistrement universel) et
 - émettre des actions par voie d'augmentation de capital dans les conditions définies ci-dessous au paragraphe 3.2.8.
- Accords conclus par la Société qui sont modifiés ou prennent fin en cas de changement de contrôle de la Société : néant.
- 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.

3.1.8 Tableau récapitulatif des délégations en cours de validité accordées par l'assemblée générale en matière d'augmentation de capital

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 17 mai 2018				
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 n'a pas fait usage de cette autorisation au cours de l'exercice 2020
Date de l'assemblée générale : le 16 mai 2019				
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 15 juillet 2021	137.000€ (3)	(4)	Le conseil n'a pas fait usage de cette délégation
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 et offre au public	26 mois 15 juillet 2021	137.000€ (3)	(4)	Le conseil n'a pas fait usage de cette délégation
Autorisation au conseil, en cas d'émission d'actions ou de toute valeur mobilière donnant accès au capital avec suppression du droit préférentiel de souscription des actionnaires, de fixer le prix d'émission dans la limite de 10% du capital social et dans les limites prévues par l'assemblée générale	26 mois 15 juillet 2021	dans la limite de 10% du capital (3)	(5)	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 15 juillet 2021	15% de l'émission initiale (3) (6)	Même prix que l'émission initiale	Le conseil n'a pas fait usage de cette délégation
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 15 juillet 2021	68.000€ (3)	n/a	Le conseil n'a pas fait usage de cette délégation
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 15 juillet 2021	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 délégation
Délégation de compétence consentie au conseil en vue d'augmenter le capital par incorporation de primes, réserves, bénéfices ou autres	26 mois 15 juillet 2021	100.000€	n/a	Le conseil n'a pas fait usage de cette délégation

Autorisation à donner au conseil d'administration de procéder à l'attribution gratuite d'actions existantes ou à émettre	38 mois 15 juillet 2022	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 : 9 600 actions le 12 mars 2020 11 600 actions le 20 juillet 2020 2700 le 29 septembre 2020 26800 le 17 décembre 2020
Date de l'assemblée générale : le 28 mai 2020				
Autorisation à donner au conseil d'administration en vue de réduire le capital social par voie d'annulation d'actions dans le cadre de l'autorisation de rachat par la Société de ses propres actions	18 mois 20 novembre 2021	Dans la limite de 10% du capital	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 immédiatement ou à terme par émission d'actions ordinaires et/ou de valeurs mobilières avec maintien du droit préférentiel de souscription des actionnaires	26 mois 20 juillet 2022	383 000€ (3)	n/a	Le conseil n'a pas fait usage de cette délégation
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 mobilières avec suppression du droit préférentiel de souscription des actionnaires au profit de catégories de personnes répondant à des caractéristiques déterminées (<i>investisseurs ayant l'expérience du secteur de la de la santé ou des biotechnologies-partenaires stratégiques ou financiers</i>),	18 mois 20 novembre 2021	137.000€ (3)	(4)	Le conseil n'a pas fait usage de cette délégation
Délégation de compétence à consentir au conseil d'administration en vue d'augmenter le capital par émission d'actions ordinaires ou de toutes valeurs mobilières donnant accès au capital avec suppression du DPS au profit d'une catégorie de personnes répondant à des caractéristiques déterminées dans le cadre d'une ligne de financement en fonds propres ou obligataire	18 mois 20 novembre 2021	137 000€ (3)	(7)	Le conseil a fait usage de cette délégation le 20 juillet 2020 en attribuant 35 005 bons de souscriptions à IPF Fund II suite au réaménagement de l'emprunt obligataire de 15 000 000 d'obligations souscrit en octobre 2019
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 20 juillet 2022	15% de l'émission initiale (3) (6)	Même prix que l'émission initiale	Le conseil n'a pas fait usage de cette délégation
Délégation de compétence à consentir au conseil d'administration à l'effet d'émettre et attribuer des bons de souscription d'actions (BSA) au profit d'une catégorie de personnes répondant à des caractéristiques déterminées (membres et censeurs du conseil n'ayant pas la qualité de dirigeants de la Société ou de ses filiale, consultants, membres de tout comité)	18 mois 20 novembre 2021	100.000 BSA donnant droit à 100.000 actions (1)	(7)	Le conseil n'a pas fait usage de cette a délégation

(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 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 50.000.000 € ;

(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, 10%) 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) 15% ou toute autre fraction qui aurait été déterminée par décret.

(7) Le prix d'émission sera le prix d'émission des actions sera au moins égal à la moyenne pondérée des cours moyens pondérés par les volumes des trois dernières séances de bourse précédant la fixation du prix de l'émission, éventuellement diminuée d'une décote maximale de 20 %, 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 ;

(8) 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 ;

3

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° 2021-02 sont présentés ci-dessous.

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

Il est précisé que l'ensemble des rémunérations sont conformes à la politique de rémunération approuvée par les actionnaires au titre du vote *ex ante*.

En milliers d'euros normes IFRS	Exercice 2020	Exercice 2019
Gérard Soula - Président Directeur Général		
Rémunération attribuée au titre de l'exercice ⁽¹⁾	372 518	365 381
Valorisation des rémunérations variables pluriannuelles attribuées au cours de l'exercice	néant	néant
Valorisation des options attribuées au cours de l'exercice ⁽²⁾	néant	néant
Valorisation des actions attribuées gratuitement au cours de l'exercice ⁽²⁾	néant	néant
Valorisation des autres plans de rémunération de long terme	néant	néant
TOTAL	372 518	365 381

⁽¹⁾ y compris avantages en nature (voir la section 3.2.1.2 « Tableau récapitulatif des rémunérations de chaque dirigeant mandataire social » ci-dessous).

⁽²⁾ pour plus de détail, voir la section 3.2.1.3 « Détail des rémunérations sous forme d'actions (AGA, BSPCE, BSA et SO) » ci-dessous.

En milliers d'euros normes IFRS	Exercice 2020	Exercice 2019
Olivier Soula - Directeur Général Délégué		
Rémunération attribuée au titre de l'exercice ⁽¹⁾	283 990	285 580
Valorisation des rémunérations variables pluriannuelles attribuées au cours de l'exercice	néant	néant
Valorisation des options attribuées au cours de l'exercice ⁽²⁾	néant	néant
Valorisation des actions attribuées gratuitement au cours de l'exercice ⁽²⁾	néant	3 356
Valorisation des autres plans de rémunération de long terme	néant	néant
TOTAL	283 990	288 936

⁽¹⁾ 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 (voir la section 3.2.1.2 « Tableau récapitulatif des rémunérations de chaque dirigeant mandataire social » ci-dessous).

⁽²⁾ pour plus de détail, voir la section 3.2.1.3 « Détail des rémunérations sous forme d'actions (AGA, BSPCE, BSA et SO) » ci-dessous.

3.2.1.2 Tableau récapitulatif des rémunérations de chaque dirigeant mandataire social

Les tableaux suivants présentent les rémunérations dues aux mandataires sociaux dirigeants au titre des exercices clos les 31 décembre 2020 et 2021 et les rémunérations perçues par ces mêmes personnes au cours de ces mêmes exercices.

En milliers d'euros normes IFRS	Exercice 2020		Exercice 2019	
	Montants dus (1)	Montants versés (2)	Montants dus (1)	Montants versés (2)
Gérard Soula - Président Directeur Général				
Rémunération fixe	364 130	364 130	356 993	356 993
Rémunération variable annuelle*	néant	néant	néant	néant
Rémunération variable pluriannuelle	néant	néant	néant	néant
Rémunération exceptionnelle *	néant	néant	néant	néant
Rémunération allouée à raison du mandat d'administrateur	néant	néant	néant	néant
Avantage en nature *	8 388	8 388	8 388	8 388
TOTAL	372 518	372 518	365 381	365 381

En milliers d'euros normes IFRS	Exercice 2020		Exercice 2019	
	Montants dus (1)	Montants versés (2)	Montants dus (1)	Montants versés (2)
Olivier Soula - Directeur Général Délégué				
Rémunération fixe	281 490	281 490	283 680	283 680
Rémunération variable annuelle*	néant	néant	néant	néant
Rémunération variable pluriannuelle	néant	néant	néant	néant
Rémunération exceptionnelle *	néant	néant	néant	néant
Primes d'invention	2 500	2 500	1 900	1 900
Rémunération allouée à raison du mandat d'administrateur	néant	néant	néant	néant
Avantage en nature *	néant	néant	néant	néant
TOTAL	283 990	283 990	285 580	285 580

⁽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.

Monsieur Gérard Soula bénéficie d'un seul avantage en nature correspondant à une voiture de fonction.

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 Détail des rémunérations sous forme d'actions (AGA, BSPCE, BSA et SO)

- **BSPCE, BSA ou SO attribués durant les exercices 2019 et 2020 à chaque dirigeant mandataire social**

Néant.

- **BSA ou BSPCE exercés ou SO levées durant les exercices 2019 et 2020 par chaque dirigeant mandataire social**

Néant.

- **Actions attribuées gratuitement durant les exercices 2019 et 2020 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.

Exercice concerné	Nom du dirigeant mandataire social	Nom et date du plan	Nombre d'options attribuées durant l'exercice	Valorisation des actions gratuites selon la méthode retenue pour les comptes consolidés	Date d'acquisition définitive	Date de disponibilité	Conditions de performance
2019	Olivier SOULA	Plan 2019 n°2.2	400	3 356	12/10/2020	12/10/2021	Néant

- **Actions attribuées gratuitement et devenues disponibles durant les exercices 2019 et 2020 pour chaque dirigeant mandataire social exécutif**

Exercice d'acquisition	Nom du dirigeant mandataire social	Nom et date du plan	Nombre d'actions devenues disponibles	Conditions d'acquisition
2020	Olivier SOULA	Plan 2016 dirigeants CA du 15/03/2016	2 000	(1)
2019	Olivier SOULA	Plan 2016 dirigeants CA du 15/03/2016	2 000	(2)

(1) Les 2.000 AGA ont été définitivement acquises par l'intéressé le 5 mars 2020 mais restent soumises à une période de conservation d'un an expirant le 15 mars 2021. Les AGA ne sont soumises à aucune condition de performance, ni à une obligation de revente.

(2) Les 2.000 AGA ont été définitivement acquises par l'intéressé le 5 mars 2019 puis soumises à une période de conservation d'un an ayant expiré le 15 mars 2020. Les AGA ne sont soumises à aucune condition de performance, ni à une obligation de revente.

Historique des attributions gratuites d'actions aux mandataires sociaux

	Plan 2015 dirigeants	Plan 2016 dirigeants		Plan 2018 N°2.2	Plan 2019 n°2.2
Date d'assemblée générale	12 nov. 2015	12 nov. 2015		12 nov. 2015	16 mai 2019
Date du Conseil d'administration	16/12/2015	15/03/2016		17/05/2018	10/12/2019
Nombre total d'actions attribuées gratuitement	5 000	20 000		15 050	33 300
<i>Dont nombre total d'actions attribuées gratuitement à Olivier Soula</i>	5 000	8 000	12 000	150	400
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	10/12/2020
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	10/12/2021
Nombre d'actions définitivement acquises à la fin de l'exercice	5 000	8 000	4 000	150	400
Date d'acquisition	Décembre 2016	Mars 2016	Mars 2018	Mai 2020	Décembre 2020
Nombre cumulé d'actions annulées ou caduques au 31/12/2020	néant	néant	8 000	néant	néant
Date de la dernière annulation	néant	néant	Mars 2018	néant	néant
Actions attribuées gratuitement en cours d'acquisition en fin d'exercice	0	0	0	0	0

Historique des attributions de BSA, BSPCE et/ou SO pour chaque dirigeant mandataire social

Voir les tableaux figurant à la section 5.1.5 du présent document d'enregistrement universel.

Historique des rémunérations 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 en qualité d'administrateur par les assemblées générales du 24 juin 2014, du 27 juin 2017 puis du 28 mai 2020 et en qualité de président directeur général le 28 mai 2020							
Date fin mandat	Assemblée générale ordinaire des actionnaires statuant sur les comptes de l'exercice clos le 31/12/2022							
Olivier Soula Directeur Délégué Général	X		X		X		X	
Date début mandat	1ère nomination lors du conseil d'administration 19/12/2012, renouvelé en qualité d'administrateur par les assemblées générales des 24 juin 2014, puis 27 juin 2017 et du 16 mai 2019 et en qualité de directeur général le 28 mai 2020							
Date fin mandat	Assemblée générale ordinaire des actionnaires statuant sur les comptes de l'exercice clos le 31/12/2021							

- **Ratio d'équité entre le niveau de la rémunération des deux mandataires sociaux dirigeants et la rémunération moyenne et médiane des salariés de la Société**

Conformément aux dispositions de l'article L. 22-10-9 du code de commerce, les ratios d'équité ont été calculés sur la base des rémunérations fixes, variables et exceptionnelles versées au sein de la Société au cours des exercices mentionnés :

		Exercice 2020	Exercice 2019	Exercice 2018	Exercice 2017
Gérard Soula Président directeur général	Ratio avec rémunération moyenne	6,1	6,2	9,4	9,4
	Ratio avec rémunération médiane	7,0	7,1	11,0	11,3
Olivier Soula Directeur général délégué	Ratio avec rémunération moyenne	4,7	4,8	6,4	6,7
	Ratio avec rémunération médiane	5,4	5,5	7,6	8,0

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 2020, la Société a provisionné au titre du versement des indemnités de retraite un montant de 121 672 euros pour Olivier Soula (voir la note 11 figurant en annexe aux comptes consolidés établis selon les normes IFRS de la Société figurant chapitre 4.1 du présent document d'enregistrement universel). A l'exception de ce qui précède, la Société n'a pas provisionné de sommes aux fins de versement de pensions, retraites et autres avantages au profit de ses membres de la direction et du conseil d'administration

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

3.2.3 Politique de rémunération des mandataires sociaux

3.2.3.1 Politique de rémunération des mandataires sociaux au titre de 2021

En application des dispositions de l'article L. 22-10-8 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 2020 la politique de rémunération des mandataires sociaux.

Cette politique a été arrêtée par le conseil d'administration lors de sa séance du 17 décembre 2020 sur recommandation du comité des rémunérations et est présentée ci-après :

- **Pour les membres du conseil d'administration, à l'exclusion du président directeur général et du directeur général délégué :**

Cette politique a été arrêtée par le conseil d'administration du 12 mars 2020 et réitérée par le conseil lors de sa séance du 17 décembre 2020.

Les membres du conseil d'administration peuvent percevoir :

- des rémunérations au titre de missions particulières qui pourraient leur être confiées par le conseil d'administration et feraient l'objet de conventions réglementées qui seraient soumises au vote de l'assemblée générale des actionnaires. Le montant de ces rémunérations sera fixé par le conseil d'administration en fonction de la nature de la mission particulière confiée à l'administrateur ;
- une somme fixe annuelle globale fixée par l'assemblée générale des actionnaires. Le conseil d'administration détermine (dans la limite de l'enveloppe votée par l'assemblée générale) le montant revenant à chaque administrateur selon les principes décrits ci-après, étant précisé que seuls les administrateurs indépendants perçoivent une rémunération :
- participation au Conseil d'administration : montant forfaitaire de 4 000 euros par séance pour une présence physique (et 2 000 euros pour une participation au téléphone),

- présidence d'un comité : montant forfaitaire de 6 000 euros par séance pour une présence physique (et 3 000 euros pour une participation au téléphone).

Le montant maximum de la rémunération globale allouée annuellement aux administrateurs a été fixé par l'assemblée générale mixte du 27 juin 2017 à 100 000 euros.

Les frais de déplacements sont remboursés pour chaque présence effective sur présentation d'une note de frais.

Enfin, les administrateurs n'ayant pas la qualité de salariés ou dirigeants de la Société ou de l'une de ses filiales pourraient se voir offrir la faculté de souscrire, à des conditions de marché, des bons de souscription d'actions dont le prix d'émission sera déterminé au jour de l'émission des bons en fonction de leurs caractéristiques, au besoin avec l'aide d'un expert indépendant.

- **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 364 130 euros pour l'année 2020, et pour l'année 2021 (pas d'augmentation)
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	
Régime de retraite complémentaire	Néant	Néant

Par ailleurs, sous certaines conditions, le président directeur général peut se voir attribuer des options de souscription d'actions et/ou des actions gratuites sous condition de présence et/ou 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 277 797 euros (hors impact des congés payés). Elle reste fixée à 277 797 euros pour 2021 (pas d'augmentation)
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	

Par ailleurs, sous certaines conditions, le directeur général délégué peut se voir attribuer 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. 22-10-34 du code de commerce, les montants résultant de la mise en œuvre de cette politique seront soumis à l'approbation des actionnaires lors de l'assemblée générale statuant sur les comptes de l'exercice 2021.

3.2.3.2 Approbation des éléments de la rémunération due ou attribuée au titre de l'exercice 2020 au président directeur général et au directeur général délégué (vote ex-post)

En application des dispositions du paragraphe II de l'article L. 22-10-34 du code de commerce, les éléments de rémunération fixes, variables et exceptionnels attribués ou restant à attribuer au titre de l'exercice 2020 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 28 mai 2020 aux termes de ses douzième et treizième résolutions, seront soumis à l'approbation de l'assemblée générale des actionnaires appelée à se réunir le 20 mai 2021 afin notamment de statuer sur les comptes de l'exercice 2020.

3

3.2.4 Rémunérations et avantages des mandataires sociaux non dirigeants

3.2.4.1 Rémunérations perçues par les mandataires sociaux non dirigeants

Le montant maximum de la rémunération allouée annuellement aux administrateurs a été fixé par l'assemblée générale mixte du 27 juin 2017 à 100 000 euros.

Le montant total effectivement versé à l'ensemble des administrateurs (mandataires sociaux non dirigeants) au titre de l'exercice 2020 s'est élevé à 52 000 euros comparé à 63 000 euros en 2019.

Parmi les administrateurs non dirigeants, seules Mesdames Dominique Takizawa et 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.

Le montant de la rémunération versée aux membres du conseil concernés a été calculé conformément à la politique de rémunération arrêtée par conseil et approuvée par l'assemblée générale du 28 mai 2020 et versée selon le barème figurant à l'article 3.2.3.1 ci-dessus).

Les frais de déplacements sont remboursés pour chaque présence effective sur présentation d'une note de frais.

Les montants ainsi versés aux mandataires sociaux non dirigeants ont été les suivantes :

Mandataires sociaux non dirigeants	Montants versés au cours de l'exercice 2020	Montants versés au cours de l'exercice 2019
M. Olivier Martinez - Administrateur		
Rémunération au titre des activités au sein du conseil et de ses comités (article L. 225-45 du code de commerce) (*)	-	-
Autres rémunérations	-	-
Bpifrance Investissement représenté par Monsieur Laurent Arthaud - Administrateur		
Rémunération au titre des activités au sein du conseil et de ses comités (article L. 225-45 du code de commerce)	-	-
Autres rémunérations	-	-
Mme Dominique Takizawa - Administrateur		
Rémunération au titre des activités au sein du conseil et de ses comités (article L. 225-45 du code de commerce) ⁽¹⁾	30 000	37 000
Autres rémunérations	-	-
Mme Ekaterina Smirnyagina - Administrateur		
Rémunération au titre des activités au sein du conseil et de ses comités (article L. 225-45 du code de commerce) ⁽²⁾	22 000	26 000

Autres rémunérations	-	-
TOTAL	52 000	63 000

(1) participation aux cinq séances du conseil d'administration tenues en 2020 - Présence physique à 4 réunions, représentant un montant de 16 000 euros (4 000 euros par séance) et participation par téléphone à 1 réunion, représentant un montant de 2 000 euros (2 000 euros par séance)

Présidence du comité d'audit : participation aux 2 séances du comité tenues en 2020. Présence physique à 2 réunions représentant un montant de 12 000 euros (6 000 euros par séance)

(2) participation aux cinq séances du conseil d'administration tenues en 2020 - Présence physique à 4 réunions, représentant un montant de 16 000 euros (4 000 euros par séance) et participation par téléphone à 1 réunion représentant un montant de 2 000 euros (2 000 euros par séance)

Participation au comité des rémunérations 2020 : participation aux deux séances du comité des rémunérations tenues par téléphone (soit 4 000 €)

3

3.2.4.2 BSPCE et BSA attribués et SO 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 levés par ces derniers	Nombre total d'options attribuées/d'actions souscrites ou achetées	Prix moyen pondéré (euros)	Plan SO 2017 n°1	Plan SO 2018	Plan SO 2019
Nombre total d'options cumulées au début de l'exercice	38 000	16,9	13 000	23 000	2 000
Options de souscription d'actions consenties durant l'exercice					
Options levées durant l'exercice	néant	néant	néant	néant	néant
Nombre total d'options annulées durant l'exercice	17 000		13 000	3 000	1 000
Nombre total d'options cumulées à la fin de l'exercice	21 000	16,6	0	20 000	1 000

Aucun BSPCE ou BSA n'a été attribué aux salariés non-mandataires sociaux ni exercé par ces derniers.

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

Néant

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 financiers⁴⁷, 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 d'enregistrement universel.

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 ».

⁴⁷ 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

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 financiers⁴⁸, selon laquelle le contrôle interne est un dispositif mis en œuvre par la Société qui vise à assurer :

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

En contribuant à prévenir et maîtriser les risques de ne pas atteindre les objectifs que s'est fixés la Société, le dispositif de contrôle interne joue un rôle clé dans la conduite et le pilotage de ses différentes activités.

Adocia a poursuivi la mise en œuvre au cours de l'exercice d'un processus de contrôle interne destiné à « garantir en interne la pertinence et la fiabilité des informations utilisées et diffusées dans les activités de la Société ».

3.3.3.2 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 ;

⁴⁸ 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

- 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 et du Directeur Administratif et Financier. 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**

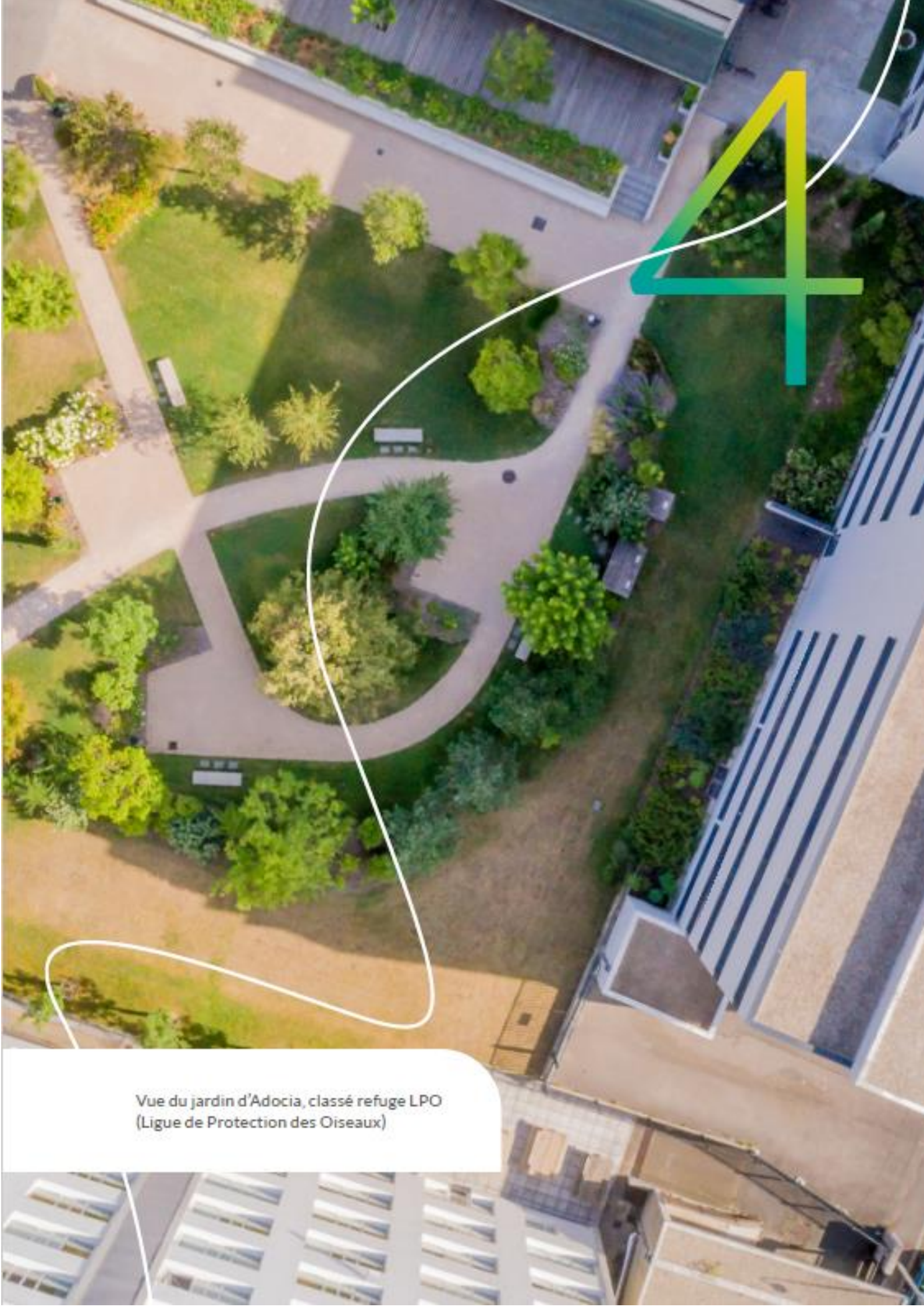
L'ensemble des acteurs de la Société, organes de gouvernance et salariés, est impliqué dans le dispositif de contrôle interne.

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

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

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.



4

Vue du jardin d'Adocia, classé refuge LPO
(Ligue de Protection des Oiseaux)

Comptes annuels au 31 décembre 2020

Chapitre 4

4	COMPTES ANNUELS AU 31 DECEMBRE 2020	126
4.1	Comptes consolidés	126
4.1.1	Bilan consolidé, IFRS	126
4.1.2	Passif et capitaux propres IFRS	127
4.1.3	Compte de résultat consolidé IFRS	127
4.1.4	Tableau de variation des capitaux propres IFRS	128
4.1.5	Tableau de flux de trésorerie IFRS	129
4.1.6	Annexes aux comptes consolidés	130
4.2	Rapport des commissaires aux comptes sur les comptes consolidés	161
4.3	Comptes annuels sociaux	167
4.3.1	Bilan, normes françaises	167
4.3.2	Compte de résultat, normes françaises	169
4.3.3	Annexes aux comptes annuels sociaux	169
4.4	Rapport des commissaires aux comptes sur les comptes sociaux	188

4 COMPTES ANNUELS AU 31 DECEMBRE 2020

4.1 Comptes consolidés

4.1.1 Bilan consolidé, IFRS

4.1.1.1 Actif IFRS

<i>En milliers d'euros</i>	Notes	Exercice 2020 (12 mois)	Exercice 2019 (12 mois)
Actif courant		36 446	52 218
Stocks	5	569	181
Clients et comptes rattachés	6	0	360
Autres actifs courants	7	7 763	8 016
Trésorerie et équivalents de trésorerie	8	28 114	43 661
Ecarts d'acquisition			
Actif non courant		8 720	9 735
Autres immobilisations incorporelles	1	46	70
Terrains	2	2 032	2 032
Aménagement de terrain	2	322	363
Bâtiments et constructions	2	3 298	3 511
Matériel de Laboratoire	2	378	579
Autres immobilisations corporelles	2	2 502	3 049
Actifs financiers	3	142	130
TOTAL ACTIF		45 166	61 953

4

4.1.2 Passif et capitaux propres IFRS

En milliers d'euros	Notes	Exercice 2020 (12 mois)	Exercice 2019 (12 mois)
Passif courant		10 723	11 234
Dettes financières court terme	10	3 014	2 637
Dettes fournisseurs et comptes rattachés	12	4 943	5 326
Autres passifs courants	12	2 766	3 271
Passif non courant		28 110	22 680
Dettes financières long terme	10	25 180	18 518
Provisions à long terme	11	2 214	3 122
Autres passifs non courants	13	715	1 040
Capitaux propres	9	6 334	28 040
Capital social		702	696
Prime d'émission		78 731	78 788
Ecart de conversion du groupe		(29)	3
Réserves - part du groupe		(49 746)	(32 844)
Résultat - part du groupe		(23 324)	(18 603)
TOTAL PASSIF		45 166	61 953

4

4.1.3 Compte de résultat consolidé IFRS

En milliers d'euros	Notes	Exercice 2020 (12 mois)	Exercice 2019 (12 mois)
Produits opérationnels		6 833	8 134
Chiffre d'affaires	15	841	2 143
Subvention, crédit d'impôt recherche, et autres	16	5 992	5 992
Charges d'exploitation hors dotations et reprises	14	(26 848)	(28 996)
Dotations et reprises d'amortissements et provisions	19	(1 133)	(1 159)
RESULTAT OPERATIONNEL	14	(21 148)	(22 021)
Produits financiers		103	1 310
Charges financières		(2 250)	(856)
RESULTAT FINANCIER	20	(2 147)	455
RESULTAT AVANT IMPÔT		(23 295)	(21 566)
Charge d'impôt	21	(29)	2 963
RESULTAT NET		(23 324)	(18 603)
Résultat de base par action (€)	22	(3,3)	(2,7)
Résultat dilué par action (€)	22	(3,3)	(2,7)
RESULTAT NET PART DU GROUPE		(23 324)	(18 603)
Ecart actuariels sur IFC	11	1 382	81
Eléments qui ne seront pas reclassés en résultat net :		1 382	81
RESULTAT GLOBAL DE L'EXERCICE		(21 942)	(18 522)

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 31/12/2019	6 960 069	696	78 788	(31 584)	(1 257)	(18 603)	28 040
Résultat de l'exercice 2020						(23 324)	23 324
Gains et (pertes) actuariels sur avantages au personnel					1 382		1 382
Ecart de conversion				(31)			
Résultat global de la période				(31)	1 382	(23 324)	(21 972)
Affectation du résultat 2019				(18 603)		18 603	
Augmentation de capital							
Frais d'augmentation de capital							
Emission d'actions gratuites et exercice d'instruments de capitaux propres (BSA/BSPCE)	60 560	6	(6)				0
Paiement fondé sur des actions				255			255
Contrat de liquidité - neutralisation des actions propres			(51)	63			12
Autres							0
Total des relations avec les actionnaires	60 560	6	(57)	(18 285)		18 603	267
SOLDE AU 31/12/2020	7 020 629	702	78 731	(49 901)	126	(23 324)	6 334

4

4.1.5 Tableau de flux de trésorerie IFRS

En milliers d'euros	Exercice 2020 (12 mois)	Exercice 2019 (12 mois)
Résultat net	(23 324)	(18 603)
Dotation nette aux amortissements & provisions (hors actif circulant)	1 198	1 157
Plus ou moins-value de cession d'actifs immobilisés	53	18
Charges et produits calculés	2 650	(862)
Impôts versés	0	0
Capacité d'autofinancement avant coût de l'endettement financier net et impôt	(19 423)	(18 290)
Coût de l'endettement financier net	(1 423)	672
Variation des produits constatés d'avance	(736)	(2 138)
Variation du BFR	(272)	10 101
FLUX NET DE TRESORERIE GENERE PAR L'ACTIVITE	(21 854)	(9 655)
Acquisitions d'immobilisations corporelles & incorporelles	(205)	(2 019)
Cessions d'immobilisations corporelles & incorporelles	0	0
Acquisitions d'actifs financiers non courants	0	(35)
Cession d'actifs financiers non courants	0	0
Autres flux liés aux opérations d'investissement	0	0
FLUX NET DE TRESORERIE LIE AUX OPERATIONS D'INVESTISSEMENT	(204)	(2 054)
Augmentation de capital	0	0
Nouveaux emprunts et avances remboursables	7 000	16 444
Remboursements d'emprunts et d'avances remboursables	(488)	(915)
Autres flux liés aux opérations de financement	0	0
FLUX NET DE TRESORERIE LIE AUX OPERATIONS DE FINANCEMENT	6 512	15 529
VARIATION DE LA TRESORIE NETTE	(15 547)	3 820
Trésorerie d'ouverture	43 661	39 841
Trésorerie de clôture	28 114	43 661

4.1.5.1 Analyse détaillée du BFR :

En milliers d'euros	Variation 2020 / 2019
Stock	388
Clients et comptes rattachés	(360)
Autres créances et avances	(5)
Charges constatées d'avance / autres créances	(244)
Fournisseurs et comptes rattachés	402
Autres dettes	91
VARIATION DU BFR	272

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

En milliers d'euros	Exercice 2020 (12 mois)	Exercice 2019 (12 mois)
Valeurs mobilières de placement (échéance < 3 mois)	4 103	4 120
Disponibilités	24 011	39 541
TRESORERIE NETTE	28 114	43 661

4.1.6 Annexes aux comptes consolidés

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

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 2020 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 18 mars 2021 et autorisés à la publication.

▪ Faits marquants de l'exercice 2020

Dans un contexte perturbé par la pandémie mondiale de COVID-19, Adocia s'est rapidement organisée pour être en mesure d'atteindre les objectifs fixés :

L'année 2020 a été particulièrement marquée par les avancées cliniques sur la combinaison d'une insuline prandiale et du pramlintide (analogue d'insuline), le produit bi-hormonal M1Pram (ADO09) :

- En avril 2020, les résultats cliniques obtenus sur des patients diabétiques de type 1 traités pendant trois semaines ont montré que M1Pram permettait de restaurer certaines fonctions essentielles de la physiologie durant la phase de digestion, telles que le rétablissement du temps de vidange gastrique, anormalement court chez les personnes atteintes de diabète de type 1, l'inhibition de la sécrétion de glucagon (déclenchement de la synthèse endogène du glucose) et une sensation de satiété. Cette restauration d'un métabolisme normal se traduit par un meilleur contrôle des niveaux de glycémie post-prandiale, avec une réduction significative de la consommation d'insuline et une perte de poids chez les patients en surpoids / obèses.
- En septembre 2020 Adocia a annoncé les résultats de l'extension de cette étude clinique sur des patients diabétiques de type 1 nécessitant plus de 40 UI/jour d'insuline et traités sur une période plus longue (3 mois). Le critère principal de l'étude a été atteint avec une réduction de 69% de la variation de la glycémie sur quatre heures versus Novolog[®]. L'étude a montré également une perte de poids moyenne de 1,6kg sur 24 jours avec le traitement M1Pram (comparé à une augmentation de 0,4kg au sein du groupe contrôle). Enfin, le questionnaire de satisfaction soumis aux patients pendant l'étude montre un impact bénéfique de M1Pram sur les individus avec 87% d'entre eux qui ont rapporté un meilleur contrôle de l'appétit grâce au médicament M1Pram et 75% des patients qui le recommanderaient à d'autres personnes atteintes de diabète,
- Compte tenu de ces résultats, Adocia a rapidement fait progresser son programme clinique et initie son étude de Phase 2 en mars 2021. L'étude portera sur la sécurité et l'efficacité de M1Pram chez 80 patients, en évaluant la perte de poids chez les patients DT1 en surpoids et obèses ainsi que l'amélioration de l'HbA1c.

En parallèle et compte tenu du bénéfice clinique important d'une combinaison insuline pramlintide, Adocia a développé un deuxième produit basé sur sa technologie BioChaperone (**BC LisPram**). Le développement de ce produit s'est poursuivi sur l'année 2020 et il est prévu de tester ce produit dans une étude en pompe sur le premier semestre 2021.

Sur l'année 2020, le **partenariat avec Tonghua Dongbao (THDB)** a franchi une étape importante sur l'insuline ultra-rapide BioChaperone® Lispro (**BC Lispro**) pour le marché chinois, avec la soumission du dossier clinique aux autorités réglementaires chinoises (Center for Drug Evaluation).

Concernant **BioChaperone® Combo**, co-formulation de glargine (insuline basale) et de lispro (insuline prandiale), le transfert technologique auprès de notre partenaire est terminé et l'industrialisation du procédé de fabrication est en cours. Adocia collabore actuellement avec Tonghua Dongbao au plan de développement clinique et à la préparation du dossier réglementaire pour sa commercialisation en Chine, dont le marché s'avère être à fort potentiel.

Au cours de l'année 2020, Adocia a réalisé une étude clinique dite de « bridging » qui a démontré que la formulation **BioChaperone Lispro** composée de l'insuline lispro fabriquée par Tonghua Dongbao, avait des profils pharmacocinétique/pharmacodynamique ultra-rapides et de tolérance similaires, comparée à la formulation BioChaperone Lispro composée de l'insuline lispro, Humalog®. Les résultats de cette étude annoncés début 2021 complètent le dossier d'entrée en Phase 3 de BioChaperone Lispro, composé de l'insuline lispro de Tonghua Dongbao, requis pour l'initiation de ces études en Chine, en Europe et aux Etats-Unis

Enfin, au cours de l'année 2020 Adocia a mis au point une nouvelle technologie pour la thérapie cellulaire et développé une matrice hydrogel stable et biocompatible permettant de maintenir l'activité des implants de cellules pancréatiques. L'objectif est de restaurer le contrôle de la glycémie sans avoir recours aux injections d'insulines et à l'administration de médicaments immunosuppresseurs. Une collaboration est établie avec l'équipe de recherche du Professeur François Pattou (DiabInnov®, Inserm Lille®, France) mondialement reconnue dans le domaine des transplantations d'îlots de Langerhans aux stades cliniques et non-cliniques. Les résultats préliminaires obtenus via cette collaboration sont prometteurs.

Sur le plan financier, dans le contexte lié à la pandémie de COVID-19, la Société a obtenu en juillet 2020 de BNP, HSBC, LCL et Bpifrance un financement non dilutif d'un montant total de 7 millions d'euros sous la forme d'un prêt garanti par l'Etat (PGE). Sa durée initiale est d'un an avec une option d'amortissement sur 5 ans. Adocia a négocié en parallèle avec IPF Partners le réaménagement des échéances de remboursement du prêt accordé en 2019 pour un montant total de 15 millions d'euros. Un différé de remboursement du capital de 12 mois à hauteur de 2 millions d'euros a été obtenu et Adocia a attribué, en contrepartie, 35 005 BSA à IPF Partners.

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 2020 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 2019.

Par ailleurs, les nouveaux textes applicables obligatoirement aux exercices ouverts à compter du 1er janvier 2020 sont les suivants :

Normes, amendements de normes et interprétations applicables à partir du 1^{er} janvier 2020 :

- IFRS 16 - Contrats de location
- IFRIC 23 - Incertitude relative au traitement des impôts sur le résultat

- Amendements à IFRS 9 - Caractéristiques de remboursement anticipé avec rémunération négative
- Amendements à IAS 28 - Intérêts à long terme dans une entreprise associée ou une coentreprise
- Améliorations annuelles des IFRS (cycle 2015-2017)
- Amendements à IFRS 3 - Regroupements d'entreprises & IFRS 11 Partenariats
- Amendements à IAS 12 - Impôts sur le résultat
- Amendements à IAS 23 - Coûts d'emprunt
- Amendements à IAS 1 et IAS 8 - Définition du terme « significatif »
- Amendements à IAS 39, IFRS 7 et IFRS 9 - Taux d'intérêts de référence

Ces nouveaux textes adoptés par l'Union Européenne n'ont pas eu d'incidence significative sur les états financiers de la Société.

4

Normes, amendements de normes et interprétations adoptés par l'Union Européenne mais non encore obligatoires pour les comptes 2020

- Néant

Normes et interprétations publiées par l'IASB et non encore adoptés par l'Union Européenne au 31 décembre 2020

- IFRS 17 - Contrats d'assurances
- Amendements à IFRS 3 - Définition d'une entreprise
- Amendements à IFRS 4 - Contrats d'assurance
- Amendements à IFRS 16 - Contrats de locations

La Société est actuellement en cours d'appréciation des impacts consécutifs à la première application de ces nouveaux textes et n'anticipe pas d'impact significatif sur ses états financiers.

▪ Application d'IAS 32 pour la comptabilisation du contrat d'emprunt signé avec IPF

Le 3 octobre 2019, le conseil d'administration de la Société, agissant sur délégation de l'assemblée générale des actionnaires du 16 mai 2019 a autorisé l'émission d'un emprunt obligataire avec des bons de souscription (BSA) rattachés pour un montant maximum de 15 millions d'euros. L'emprunt a été souscrit auprès d'IPF Partners via deux tranches de 7,5 millions d'euros chacune, respectivement les 11 octobre 2019 et 10 décembre 2019.

Les obligations émises par la Société contiennent un engagement contractuel à verser des remboursements de capital et des intérêts sous forme de flux de trésorerie. Conformément à IAS 32, ces obligations sont considérées comme des passifs financiers et doivent être comptabilisées en dettes à la date de chacun des tirages.

Le prix d'exercice des BSA est fixé contractuellement à 8,57 euros. Il peut toutefois être revu à la baisse dans le cas d'une nouvelle émission d'actions à un prix inférieur. Les BSA émis se dénoueront donc par l'échange d'un nombre variable d'actions propres contre un montant fixe de trésorerie (1 125 000 euros par tranche) et sont qualifiés, conformément à IAS 32, de dérivés passifs.

La valorisation de ces BSA, à la date de souscription a été confiée à un actuaire indépendant. Compte tenu de cette valorisation et des frais engagés par la Société en lien direct avec cet emprunt obligataire, un calcul de taux d'intérêt effectif (TIE) a été réalisé et sera utilisé, à chaque clôture comptable, pour actualiser le montant de la dette reconnue dans les comptes consolidés de la Société.

En juillet 2020, dans un contexte marqué par la pandémie de Covid-19, la Société a obtenu un réaménagement de la dette avec un nouveau différé de paiement des échéances de 12 mois supplémentaires, les dates des échéances finales des deux tranches restant inchangées.

En contrepartie de cet aménagement, le conseil d'administration de la Société a attribué à titre gratuit au profit du fonds IPF Fund II SCA SICAV FIAR un nombre total de 35 005 bons de souscription d'actions (BSA), selon des termes et conditions similaires à ceux des BSA attribués à IPF Fund II SCA SICAV FIAR au titre du contrat principal, avec un prix d'exercice des BSA à 7,70 euros. Le nombre de BSA correspond à 15% du montant de capital reporté, soit 300 000

euros. A la date du présent document, et hors ajustement éventuel du prix d'exercice des BSA, le nombre d'actions susceptibles d'être émises serait de 38 961 actions, soit environ 0,5% du capital social de la Société. La juste valeur des BSA a été comptabilisée en P&L au 31/12/2020.

- **Application de l'IFRS 9 pour la comptabilisation des contrats PGE (Prêt Garantit par l'Etat) :**

En août 2020, Adocia a obtenu un prêt de 7 millions d'euros souscrit auprès de BNP, HSBC, LCL et Bpifrance sous forme de Prêt Garantit par l'Etat (PGE).

Ces prêts sont garantis par l'Etat français à hauteur de 90% des montants dus et ne font l'objet d'aucun paiement pendant la première année. A l'issue de la fin de la première année, le remboursement du principal pourra être à nouveau différé et amorti sur une durée maximale de 5 ans, au gré de la Société. Ces prêts seront assortis de taux d'intérêts fixes annuels compris entre 0,25% et 1,75% au titre de la première année

- **Base de préparation des états financiers**

Depuis 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.

Pour respecter les engagements financiers pris auprès de ses prêteurs et compte tenu de la situation de trésorerie de 28,1 millions d'euros au 31 décembre 2020 et des prévisions établies, la société devra dans le courant du troisième trimestre 2021 avoir conclu une opération de levée de fonds ou de partenariat. Le management est confiant sur l'issue des discussions en cours concernant ces nouvelles sources de financement.

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 2019. Ces hypothèses relèvent notamment d'IFRS 2 (« paiement fondé sur des actions ») d'IFRS 15 (« Produits des activités ordinaires tirés des contrats conclus avec des clients »), d'IAS 32 (« Instruments financiers : présentation »).

- **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 le pouvoir et ces rendements.

En mars 2015, la Société a créé une filiale dénommée Adocia Inc. détenue à 100% et consolidée à fin décembre 2020 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 « Ecarts 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.

▪ Locations (dont crédit-bail)

Conformément à IFRS 16 (« Contrats de location »), les biens, objets de contrats de location financement ou de location simple 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.

Au 31 décembre 2020, seuls les contrats de crédit-bail rentrent dans le champ d'application d'IFRS 16. Le retraitement comptable étant identique à celui pratiqué dans le cadre d'IAS 17, l'application d'IFRS 16 est sans impact sur les états financiers consolidés de la Société.

▪ 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, diminuée 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 2020, 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 a bénéficié d'un certain nombre d'aides publiques, sous forme d'avances remboursables.

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 remboursables 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 (administrateurs indépendants et consultants).

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 2020 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 de la vente de licences ou de prestations de services de recherche et développement, 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.

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.

4

- **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 :

Un crédit d'impôt recherche est octroyé aux entreprises par l'Etat français afin de les inciter à réaliser des recherches d'ordre technique et scientifique. Les entreprises qui justifient de dépenses de recherche (notamment les salaires et traitements, les amortissements du matériel de recherche, les prestations de services sous-traitées à des organismes de recherche agréés et les frais de propriété intellectuelle) 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

En milliers d'euros	31/12/2019	Acquisition / Dotation	Cession / Reprise	31/12/2020
Valeur comptable brute	191	0	0	191
Amortissement et dépréciation	121	25	0	146
VALEUR COMPTABLE NETTE	70	(25)	0	46

En raison des risques et incertitudes liées au processus de recherche et de développement et aux autorisations réglementaires, 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

<i>En milliers d'euros</i>	31/12/2019	Acquisition / Dotation	Cession / Reprise	31/12/2020
Terrain	2 032	0	0	2 032
Aménagement de terrain	409	0	0	409
Construction	4 276	0	0	4 276
Matériel de laboratoire	3 550	149	(69)	3 630
Agencement et installations	3 755	52	(53)	3 753
Mobilier Matériel de bureau	1 558	24	(8)	1 573
VALEUR COMPTABLE BRUTE	15 580	224	(131)	15 673
Terrain	0			0
Aménagement de terrain	46	41		87
Construction	764	214		978
Matériel de laboratoire	2 972	349	(69)	3 252
Agencement et installations	1 134	378	0	1 512
Mobilier Matériel de bureau	1 125	191	(8)	1 308
AMORTISSEMENT ET DEPRECIATION	6 040	1 173	(77)	7 136
Terrain	2 032	0	0	2 032
Aménagement de terrain	363	(41)	0	322
Construction	3 511	(214)	0	3 298
Matériel de laboratoire	579	(201)	0	378
Agencement et installations	2 619	(327)	(53)	2 239
Mobilier Matériel de bureau	431	(167)	(0)	263
VALEUR COMPTABLE NETTE	9 535	(949)	(54)	8 532

Les immobilisations corporelles nettes diminuent de 1 million d'euros entre 2019 et 2020. Cette diminution reflète l'amortissement des immobilisations de la période ainsi qu'un faible niveau d'investissement sur l'année 2020.

NOTE 3 Actifs financiers non courants

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

<i>En milliers d'euros</i>	31/12/2019	Acquisition / Dotation	Cession / Reprise	31/12/2020
Valeurs brutes	130	12	0	142
Amortissements et dépréciations				
VALEUR COMPTABLE NETTE	130	12	0	142

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 136,4 millions d'euros au 31 décembre 2019 et à 164,8 millions d'euros au 31 décembre 2020.

NOTE 5 Stocks

<i>En milliers d'euros</i>	31/12/2020	31/12/2019
Matières premières	569	181
Produits intermédiaires		
Produits finis		
VALEUR NETTE TOTALE	569	181

La valeur nette des stocks est de 181 milliers d'euros au 31 décembre 2019 et de 569 milliers d'euros au 31 décembre 2020. Cette hausse (+ 388 milliers d'euros) est principalement liée à l'achat de matières premières spécifiques pour la production de BioChaperone.

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

<i>En milliers d'euros</i>	31/12/2020	31/12/2019
Valeur brute	0	360
Dépréciation		
VALEUR NETTE TOTALE	0	360

NOTE 7 Autres actifs courants

<i>En milliers d'euros</i>	31/12/2020	31/12/2019
Crédit d'impôt recherche	5 992	5 861
Créances de TVA	618	791
Fournisseurs débiteurs	513	519
Charges constatées d'avance	551	795
Carry-back	0	0
Divers	90	49
VALEUR NETTE TOTALE	7 763	8 016

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 2020 comme en 2019, la Société ne peut pas imputer son CIR 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 6 millions d'euros et 5,9 millions d'euros. Notons que le CIR 2019, d'un montant de 5,9 millions d'euros, a été encaissé en avril 2020. Cet encaissement est intervenu plus tôt que les années précédentes, suite aux mesures gouvernementales liées à l'épidémie de COVID-19.

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	31/12/2020	Valeur au bilan selon IAS 39				31/12/2020
	Valeur au bilan	Actifs évalués en juste valeur par résultat	Actifs détenus jusqu'à l'échéance	Prêts et créances	Actifs disponibles à la vente	Juste Valeur
Trésorerie disponible	24 011	24 011				24 011
Equivalents de trésorerie (OPCVM)	4 103	4 103				4 103
TOTAL ACTIFS FINANCIERS	28 114	28 114				28 114

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. Le tableau ci-dessous présente l'évolution du capital de la Société sur la période.

	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
08/02/2019 - Emission d'actions gratuites	675	675			68
15/03/2019 - Emission d'actions gratuites	2 000	2 000			200
17/05/2019 - Emission d'actions gratuites	5 400	5 400			540
25/09/2019 - Emission d'actions gratuites	1 400	1 400			140
03/10/2019 - Emission d'actions gratuites	5 000	5 000			500
05/12/2019 - Emission d'actions gratuites	2 900	2 900			290
13/12/2019 - Emission d'actions gratuites	6 375	6 375			638
14/12/2019 - Emission d'actions gratuites	2 375	2 375			238
16/12/2019 - Emission d'actions gratuites	2 700	2 700			270
08/02/2020 - Emission d'actions gratuites	225	225			23
15/03/2020 - Emission d'actions gratuites	2 000	2 000			200
17/05/2020 - Emission d'actions gratuites	12 760	12 760			1 276
17/05/2020 - Emission d'actions gratuites	1 400	1 400			140
25/09/2020 - Emission d'actions gratuites	1 400	1 400			140
03/10/2020 - Emission d'actions gratuites	900	900			90
05/12/2020 - Emission d'actions gratuites	2 675	2 675			268
10/12/2020 - Emission d'actions gratuites	29 450	29 450			2 945
10/12/2020 - Emission d'actions gratuites	1 825	1 825			183
13/12/2020 - Emission d'actions gratuites	5 775	5 775			578
14/12/2020 - Emission d'actions gratuites	2 150	2 150			215
AU 31 DECEMBRE 2020	7 020 629	7 020 629	0	0	702 063

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 ») (iii) à des consultants scientifiques sous forme de bons de souscription d'actions (« BSA ») (iv) à la société IPF dans le cadre du financement obligataire émis en octobre 2019 et dans le cadre du réaménagement de la dette en juillet 2020.

Les principales caractéristiques de ces plans de rémunération en actions sont détaillées dans le paragraphe 5.1.5 du présent document d'enregistrement universel.

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.

D'une manière générale, le coût des services rendus est comptabilisé en charge sur la période d'acquisition des droits conformément à IFRS 2. Le produit constaté selon IFRS 2, relative aux plans d'options sur actions, s'est élevée à 0,2 million d'euros en 2020 comparé à une charge de 0,1 million d'euros en 2019.

Les BSA accordés à IPF sont traités différemment puisqu'ils font partie intégrante du financement de 15 millions d'euros dont a bénéficié la Société. Le coût des BSA à la date de leur attribution a été intégré au calcul du coût amorti de la dette, conformément à IAS 32 (voir paragraphe dédié au 4.1.6.2). La réévaluation, à la date de clôture des états financiers, de la juste valeur des BSA impacte le résultat financier de la période. Pour mémoire, le prix d'exercice des BSA est fixé contractuellement à 8,57 euros. Il peut toutefois être revu à la baisse dans le cas d'une nouvelle émission d'actions à un prix inférieur. Les BSA émis se dénoueront donc par l'échange d'un nombre variable d'actions propres contre un montant fixe de trésorerie (1 125 000 euros par tranche) et sont qualifiés, conformément à IAS 32, de dérivés passifs. En juillet 2020, la Société a obtenu un réaménagement de la dette avec un nouveau différé de paiement des échéances de 12 mois supplémentaires, les dates des échéances finales des deux tranches restant inchangées. En contrepartie de cet aménagement, le conseil d'administration de la Société a attribué à titre gratuit au profit du fonds IPF Fund II SCA SICAV FIAR un nombre total de 35 005 bons de souscription d'actions (BSA), selon des termes et conditions similaires à ceux des BSA attribués à IPF Fund II SCA SICAV FIAR au titre du contrat principal, avec un prix d'exercice des BSA à 7,70 euros. Le nombre de BSA correspond à 15% du montant de capital reporté, soit 300 000 euros. A la date du présent document, et hors ajustement éventuel du prix d'exercice des BSA, le nombre d'actions susceptibles d'être émises serait de 38 961 actions, soit environ 0,5% du capital social de la Société. La juste valeur des BSA a été comptabilisée en P&L au 31/12/2020.

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
BSA IPF 2019 - Tranche A	IPF Partners	Non	immédiate au 11 octobre 2019	8,57
BSA IPF 2019 - Tranche B	IPF Partners	Non	immédiate au 10 décembre 2019	8,57
SO 2019	Salariés	Non	jusqu'au 10 décembre 2021	8,00
BSA IPF 2020	IPF Partners	Non	immédiate au 20 juillet 2020	7,70

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	35 000		65 000		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	13 000				375
SO 2017 N°2	40 000	39 909	91			375
BSPCE 2017	150 000	100 000		50 000		579
SO 2018	23 000	3 000		12 000	8 000	217
BSA IPF 2019 - Tranche A (*)	131 271			131 271		478
BSA IPF 2019 - Tranche B (*)	131 271			131 271		442
SO 2019	2 000	1 000		500	500	8
BSA IPF 2020	35 005			350 005		128
TOTAL	859 547	240 309	5 691	895 047	33 500	11 224

(*) La Société a émis 7 500 000 BSA par tranche d'emprunt, lesquels sont convertibles en actions pour un montant total fixé à 1 125 000 euros par tranche. L'exercice des BSA au prix, déterminé contractuellement, de 8,57 euros conduirait à l'émission de 131 271 actions par tranche. Il est précisé que dans l'hypothèse d'émission par la Société de nouvelles actions (hors intéressement des salariés et dirigeants) à un prix inférieur à ce montant pendant la durée d'exercice des BSA, leur prix d'exercice sera ramené à 95% du plus faible desdits prix d'émission.

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	10 800	
Plan 2015 Dirigeant	5 000		5 000	
Plan 2016 Dirigeant	20 000	8 000	12 000	
Plan 2016 N°2	40 000	3 525	36 475	
Plan 2017	9 500	450	6 900	2 150
Plan 2018 N°1	2 700	1 350	1 125	225
Plan 2018 N°2	19 050	2 290	16 760	
Plan 2018 N°3	5 600	2 800	2 800	
Plan 2018 N°4	5 600		2 800	2 800
Plan 2018 N°5	11 600	675	5 575	5 350
Plan 2019 N°1	3 600		900	2 700
Plan 2019 N°2	33 300	3 850	29 450	
Plan 2019 N°3	7 300		1 825	5 475
Plan 2020 N°1	9 600	6 000		3 600
Plan 2020 N°2	11 600			11 600
Plan 2020 N°3	2 700			2 700
Plan 2020 N°4	4 800			4 800
Plan 2020 N°5	22 000			22 000
TOTAL	335 100	35 700	236 000	63 400

4

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

En nombre d'actions	Exercice 2020	Exercice 2019
Attributions en cours au 1er janvier	89 770	75 695
Nouvelles attributions	50 700	44 200
Attributions devenues définitives	60 785	28 825
Attributions devenues caduques	16 285	1 300
ATTRIBUTIONS EN COURS AU 31 DECEMBRE	63 400	89 770

Le coût des services rendus est comptabilisé en charges de personnel sur la période d'acquisition des droits. La charge s'est élevée à 0,4 million d'euros en 2020 comparé à 0,8 millions d'euros en 2019.

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. 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 le 10 septembre 2015 puis à nouveau de 250 000 euros le 12 février 2018.

Au cours de l'exercice 2020, le programme de rachat d'actions a été utilisé exclusivement dans le cadre du contrat de liquidité répondant à l'objectif d'animation et de liquidité des titres de la Société.

Au 31 décembre 2020, la Société détenait dans le cadre de ce contrat 30 533 actions ainsi que 104 644,6 euros au crédit du compte de liquidité.

NOTE 10 Dettes financières long terme

Les dettes financières comprennent les emprunts bancaires et obligataires ainsi que des avances remboursables.

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.

Entre mars et mai 2019, la Société a contracté un emprunt de 1,2 million d'euros pour financer l'aménagement de deux plateaux de 450 m² destinés au service d'analyse, l'un composé de bureaux, l'autre de laboratoires.

La Société a également souscrit un **emprunt obligataire**, avec des bons de souscription (BSA) rattachés, d'un montant total de 15 millions d'euros auprès d'IPF Partners, via deux tranches de 7,5 millions d'euros chacune, respectivement les 11 octobre 2019 et 10 décembre 2019. Le prix d'exercice des BSA est fixé contractuellement à 8,57 euros. Il peut toutefois être revu à la baisse dans le cas d'une nouvelle émission d'actions à un prix inférieur. En juillet 2020, la Société a obtenu un réaménagement de la dette auprès d'IPF Partners. En contrepartie de cet aménagement, le conseil d'administration de la Société a attribué à titre gratuit au profit du fonds IPF Fund des BSA, selon des termes et conditions similaires à ceux des BSA attribués au titre du contrat principal, avec un prix d'exercice des BSA à 7,70 euros.

La valorisation de ces BSA, à la date de souscription a été confiée à un actuaire indépendant. Compte tenu de cette valorisation et des frais engagés par la Société en lien direct avec cet emprunt obligataire, un calcul de taux d'intérêt effectif (TIE) a été réalisé et sera utilisé, à chaque clôture comptable, pour actualiser le montant de la dette reconnue dans les comptes consolidés de la Société.

Aux termes du prêt obtenu auprès d'IPF Partners et suite à son réaménagement en juillet 2020, la Société s'est notamment engagée à respecter les obligations suivantes :

- ne pas contracter de nouvel endettement (au-delà d'un seuil par type d'endettement et d'un plafond global de 6,5 millions d'euros d'endettement),
- ne pas consentir de nouvelle sureté ou garantie,
- maintenir une position de trésorerie minimum équivalente à seize millions de dollars ;
- disposer d'un montant de trésorerie permettant de couvrir 7 mois de flux de trésorerie d'exploitation (Operating Cash Flow) incluant le service de la dette (*cash covenant*)
- ne pas changer de manière substantielle d'activité
- ne pas procéder à des cessions d'actifs autrement que dans le cours normal des affaires, à des acquisitions ou à des créations de joint ventures sans l'accord préalable d'IPF Fund II
- respecter l'ensemble des obligations légales et réglementaires qui sont applicables à la Société

Le non-respect de ces engagements, auxquels il ne serait pas remédié dans les 10 jours ouvrés de la survenance ou de leur notification par IPF Fund II (ou immédiatement en ce qui concerne un non-respect du *cash covenant*) pourrait conduire IPF Fund II à déclarer l'exigibilité anticipée du prêt et à procéder à la mise en œuvre des suretés décrites ci-dessus.

Au 31 décembre 2020, le Groupe était en conformité avec les engagements décrits ci-dessus.

Enfin, en août 2020, Adocia a obtenu un prêt de 7 millions d'euros souscrit auprès de BNP, HSBC, LCL et Bpifrance sous forme de Prêt Garanti par l'Etat (PGE). Ces prêts ne font l'objet d'aucun paiement pendant la première année. A l'issue de la fin de la première année, le remboursement du principal pourra être à nouveau différé et amorti sur une durée maximale de 5 ans, au gré de la Société.

Fin décembre 2020, le montant des dettes financières s'élève à 28,2 millions d'euros dont 25,2 millions d'euros à long terme.

A fin 2020, la classification en courant et non courant est la suivante :

En milliers d'euros	Courant	Non courant	Total
Avances remboursables	520		520
Emprunts bancaires	735	4 419	5 154
PGE	433	6 614	7 047
Emprunt IPF	250	14 089	14 339
Juste valeur des BSA accordés à IPF	929		929
Autres dettes financières	148	58	205
TOTAL DETTES FINANCIERES	3 014	25 180	28 194

En milliers d'euros	31/12/2020		
	Valeur au bilan	Ventilation par catégorie d'instruments	
		Juste valeur par résultat	Dettes au coût amorti
Avances remboursables	520		520
Emprunts bancaires	5 154		5 154
PGE	7 047		7 047
Emprunt IPF	14 339		14 339
Juste valeur des BSA accordés à IPF	929	929	
Autres dettes financières	205		205
TOTAL PASSIF FINANCIERS	28 194	929	27 265

Ci-après, le détail des octrois et remboursements d'avances pour l'exercice 2020 :

En milliers d'euros	Montant	Coût historique
VALEUR AU 31 DECEMBRE 2019	511	520
Part à long terme	0	
Part à court terme	511	
Octroi de l'exercice		
Remboursement de l'exercice		
Actualisation sur octroi de l'exercice		
Charges financières	9	
VALEUR AU 31 DECEMBRE 2020	520	520 (*)
Part à long terme	0	
Part à court terme	520	

(*) en milliers d'euros	31/12/2020	Moins d'un an	De 1 à 5 ans	Plus de 5 ans
Avance Insuline (2012)	520	520		
TOTAL	520	520		

En 2015, la Société a fait le constat de fin de programme et a procédé aux remboursements prévus en cas d'échec commercial du programme sur l'année 2017 et sur l'année 2018. Une expertise mandatée par BpiFrance a été réalisée en 2020 et devrait permettre de clôturer ce dossier en 2021.

NOTE 11 Provisions

En milliers d'euros	Avantages au personnel	Autres provisions LT	Provisions pour risques et charges - part à moins d'un an	TOTAL
VALEUR AU 31 DECEMBRE 2019	3 122	0	0	3 122
Dotations	(908)			(908)
Reprise avec utilisation				0
Reprises sans utilisation				0
VALEUR AU 31 DECEMBRE 2020	2 214	0	0	2 214

Les provisions sont constituées principalement de la provision pour indemnités de départ à la retraite. Elle a été estimée sur la base des dispositions prévues par la convention collective applicable, à savoir la convention collective 176.

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

En milliers d'euros	31/12/2020	31/12/2019
Hypothèses économiques		
Taux d'actualisation	0,40%	0,70%
Taux d'augmentation annuelle des salaires	3% pour les cadres et 2% pour les non-cadres	5%
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 14 - 16	INSEE 13-15
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	2 214	3 122
Versements à un fonds		
Provision comptabilisée au bilan	2 214	3 122
Coût des services passés de la période	450	399
Charge financière	25	49
Ecart actuariels	1 382	81
Charge annuelle	475	447

NOTE 12 Fournisseurs et autres passifs courants

<i>En milliers d'euros</i>	31/12/2020	31/12/2019
Fournisseurs	4 943	5 326
Comptes auxiliaires fournisseurs	2 433	2 645
Effets à payer		
Factures non parvenues	2 510	2 681
Autres passifs courants	2 766	3 271
Clients créditeurs		
Dettes fiscales et sociales	2 321	2 420
Autres dettes	27	23
Produits constatés d'avance	418	829
TOTAL PASSIFS COURANTS D'EXPLOITATION	7 709	8 597

Le poste fournisseurs s'élève à 4,9 millions d'euros au 31 décembre 2020 contre 5,3 millions d'euros au 31 décembre 2019. Les dépenses relatives aux « fournisseurs factures non parvenues » se rapportent à des dépenses courantes.

Les produits constatés d'avance reconnus à fin 2020 pour 0,4 million 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 au 31 décembre 2020.

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>	31/12/2020	31/12/2019
Rémunérations dues	967	966
Dettes auprès des organismes sociaux	1 147	1 196
Autres dettes fiscales et sociales	207	257
TOTAL DETTES FISCALES ET SOCIALES	2 321	2 420

Les dettes fiscales et sociales s'élèvent à 2,3 millions d'euros au 31 décembre 2020, à un niveau stable par rapport au 31 décembre 2019.

NOTE 13 Autres passifs non courants

Les autres passifs non courants s'élèvent à 0,7 million d'euros au 31 décembre 2020 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

En milliers d'euros	Notes	Exercice 2020 (12 mois)	Exercice 2019 (12 mois)
Produits opérationnels			
Contrats de recherche et revenus de licences	15	841	2 143
Subvention, crédit d'impôt recherche, et autres	16	5 992	5 992
Charges opérationnelles			
Achats consommés		(1 457)	(1 706)
Charges de personnel	18	(12 124)	(13 908)
Charges externes	17	(13 010)	(13 147)
Impôts et taxes		(257)	(235)
Dotations aux amortissements & provisions	19	(1 133)	(1 159)
Autres produits et charges opérationnels courants		0	0
RESULTAT OPERATIONNEL		(21 148)	(22 021)

Répartition des charges par destination :

En milliers d'euros	Exercice 2020 (12 mois)	Exercice 2019 (12 mois)
Dépenses de recherche et de développement	(22 547)	(23 307)
Frais généraux	(5 434)	(6 848)
CHARGES OPERATIONNELLES	(27 981)	(30 155)

Les frais généraux se sont élevés à 5,4 millions d'euros en 2020 contre 6,8 millions d'euros en 2019.

Les frais de recherches et développement se décomposent comme suit :

R&D

En milliers d'euros	Exercice 2020 (12 mois)	Exercice 2019 (12 mois)
Achats consommés	(1 457)	(1 706)
Charges de personnel	(8 632)	(8 515)
Paievements en actions	(267)	(537)
Charges externes	(11 197)	(11 567)
Impôts et taxes	(135)	(104)
Dotations aux amortissements et provisions	(859)	(877)
CHARGES OPERATIONNELLES	(22 547)	(23 307)

NOTE 15 Chiffre d'affaires

En milliers d'euros	Exercice 2020 (12 mois)	Exercice 2019 (12 mois)
Contrat de recherche et de collaboration	0	0
Revenues des licences	841	2 143
CHIFFRE D'AFFAIRES	841	2 143

Pour rappel, en 2018, le chiffre d'affaires de la Société provenait, 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 deux produits : BioChaperone Lispro et BioChaperone Combo pour des droits en Chine et dans certains territoires.

La Société avait également reconnu, en 2018, 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 avait obtenu un jugement favorable en août 2018. La Société a encaissé, à ce titre, 14,3 millions de dollars, soit 13 millions d'euros, de la part d'Eli Lilly en septembre 2019.

En 2019, la Société avait constaté un chiffre d'affaires de 2,1 millions d'euros correspondant à une partie du paiement initial de 50 millions de dollars (41,1 millions d'euros), reçu en avril 2018 à la signature des deux contrats de concession de licences avec Tonghua Dongbao. Ces revenus, qui concernent des prestations de recherche et développement fournies par Adocia à Tonghua Dongbao, sont reconnus à l'avancement, conformément à IFRS 15, par comparaison entre les coûts engagés par Adocia et le budget total estimé à date sur la durée du contrat.

Au 31 décembre 2020, le chiffre d'affaires de 0,8 million d'euros provient principalement des accords de licences signés en avril 2018 avec la société Tonghua Dongbao Pharmaceuticals et reflète les prestations de services de recherche et développement fournies par Adocia pour le transfert et le développement des produits licenciés.

La Société a également refacturé à Tonghua Dongbao sur l'exercice 2020, une étude de PK/PD pour un montant de 0,1 million d'euros.

La part du paiement initial restant à reconnaître en chiffre d'affaires, au 31 décembre 2020, s'élève à 1,1 million d'euros et est comptabilisée en produits constatés d'avance.

Ces contrats portent sur les combinaisons BioChaperone Lispro et BioChaperone Combo en Chine et dans certains territoires.

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 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 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.

NOTE 16 Autres revenus

<i>En milliers d'euros</i>	Exercice 2020 (12 mois)	Exercice 2019 (12 mois)
Crédit d'impôt recherche	5 992	5 861
Autres	0	131
AUTRES REVENUS	5 992	5 992

Le Crédit d'Impôt Recherche s'élève à 6 millions d'euros au 31 décembre 2020, à un niveau stable par rapport au 31 décembre 2019.

En 2019, une partie des locaux, dont Adocia est propriétaire, était louée à plusieurs sociétés, conduisant ainsi à des revenus de location à hauteur de 131 milliers d'euros à fin décembre 2019, enregistrés sur la ligne « autres » du tableau ci-dessus. A la fin de l'année 2019, les locaux ont été libérés par les locataires et la Société ne perçoit plus de revenus à ce titre.

NOTE 17 Autres achats et charges externes

Les autres achats et 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 13 millions d'euros au 31 décembre 2020, en baisse de 1,3 millions d'euros par rapport à 2019. Cette diminution est à mettre en lien principalement avec la fin des procédures juridiques contre Eli Lilly qui avaient impactées le poste honoraire en 2019.

NOTE 18 Charges de personnel

Les charges de personnel se répartissent de la manière suivante :

<i>En milliers d'euros</i>	Exercice 2020 (12 mois)	Exercice 2019 (12 mois)
Salaires et indemnités	8 419	9 402
Charges sociales	3 437	3 653
Paielements fondés sur les actions	267	854
CHARGES DE PERSONNEL	12 124	13 908

	31/12/2020	31/12/2019
Techniciens	56	61
Cadres	70	77
EFFECTIF TOTAL	126	138

Au 31 décembre 2020, la Société comptait 46 chercheurs titulaires d'un doctorat en science, médecine ou pharmacie soit près de 40% de l'effectif total. Près de 80% des effectifs sont directement affectés aux opérations de recherche et développement.

Les charges de personnel, hors paiements fondés sur les actions, se sont élevées à 11,9 millions d'euros au 31 décembre 2020 contre 13,1 millions d'euros en 2019. La baisse des charges de personnel est à mettre en lien avec l'évolution des effectifs moyens passant de 138 Equivalents Temps Plein (ETP) en 2019 à 126 ETP en 2020.

Pour certains des salariés qui n'ont pas pu se rendre sur site du fait de l'épidémie de coronavirus et pour qui le télétravail n'était pas envisageable, Adocia a eu recours au chômage partiel. Les montants ont été comptabilisés en diminution des charges de personnel, en normes françaises comme en normes IFRS (l'indemnité n'ayant pas été considérée comme une subvention d'exploitation au regard de IAS20). L'économie de charges de personnel liée au chômage partiel s'élève à 0,2 million d'euros pour 2020.

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 2020 (12 mois)	Exercice 2019 (12 mois)
Amortissements et Provisions sur immobilisations	1 198	1 161
Dotations immobilisations corporelles	946	823
Dotations immobilisations incorporelles	25	25
Dotations immobilisations en crédit-bail	228	314
Dotations / Reprises aux Amortissements et Provisions	(65)	(2)
Provisions pour risques et charges (dotations)		
Provisions sur actif circulant (dotations)	0	(2)
Provisions sur actif circulant (reprise)	(65)	
AMORTISSEMENT ET PERTE DE VALEUR	1 133	1 159

NOTE 20 Résultat financier

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

En milliers d'euros	Exercice 2020 (12 mois)	Exercice 2019 (12 mois)
Coût de l'endettement financier net	(1 852)	170
Produits de trésorerie et équivalent de trésorerie	(14)	809
Intérêts calculés sur emprunts et avances conditionnées	(2 052)	(416)
Réévaluation de la juste valeur des BSA IPF	214	(223)
Perte et gains de change	(304)	238
Autres produits et charges financières	10	47
RESULTAT FINANCIER	(2 147)	455

Le résultat financier négatif de 2,1 millions d'euros au 31 décembre 2020 s'explique principalement par les intérêts générés par l'emprunt obligataire souscrit auprès d'IPF Fund II en octobre 2019.

Cette hausse des charges financières est en partie compensée par l'impact de la réévaluation des BSA accordés à IPF associée à l'impact des nouveaux BSA accordés dans le cadre du réaménagement de la dette. En effet, au 31 décembre 2020, la réévaluation des BSA accordés à IPF dans le cadre de l'emprunt obligataire souscrit en octobre puis décembre 2019 conduit à la reconnaissance d'un produit financier de 0,2 million d'euros.

Des variations de change sont également reconnues pour un montant net de 0,3 million d'euros.

Au 31 décembre 2019, le résultat financier positif de 0,5 million d'euros s'expliquait principalement 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.

NOTE 21 Impôt sur les Sociétés

En 2020, la Société constate un déficit fiscal de 28,4 millions d'euros.

Le montant des déficits fiscaux reportables s'élève à 164,8 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 2020 (12 mois)	Exercice 2019 (12 mois)
RESULTAT AVANT IMPÔT	(23 295)	(21 566)
Impôt théorique au taux standard de la période	6 523	6 686
Différences permanentes	1 605	4 565
Déficit fiscal non activé corrigé de la fiscalité différée	(8 140)	(8 288)
CHARGE D'IMPÔT REELLE	(13)	2 963

NOTE 22 Résultat par action

	Exercice 2020 (12 mois)	Exercice 2019 (12 mois)
RESULTAT NET CONSOLIDÉ (En milliers d'euros)	(23 324)	(18 603)
Nombre moyen d'actions	6 973 639	6 939 148
RESULTAT NET (PERTE) PAR ACTION (en euros)	(3,3)	(2,7)
RESULTAT NET (PERTE) PAR ACTION PLEINEMENT DILUÉ (en euros)	(3,3)	(2,7)

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.

<i>En milliers d'euros</i>	Exercice 2020 (12 mois)	Exercice 2019 (12 mois)
Avantage court terme	709	939
Avantages postérieurs à l'emploi	122	95
Paielements fondés sur des actions	(208)	(14)
TOTAL REMUNERATIONS VERSEES AUX PARTIES LIEES	622	1 020

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. Entre mars et mai 2019, la Société a contracté un

emprunt de 1,2 million d'euros pour financer l'aménagement de deux plateaux de 450 m² destinés au service d'analyse, l'un composé de bureaux, l'autre de laboratoires.

Ces contrats de prêt ont été négociés à taux fixe.

L'emprunt obligataire contracté auprès d'IPF génère deux types d'intérêts : des intérêts à rembourser trimestriellement et des intérêts capitalisés à rembourser *in fine*. Les taux d'intérêts applicables sont indexés sur l'Euribor (avec un minimum fixé à 0%).

Les Prêts Garanti par l'Etat (PGE) seront assortis de taux d'intérêts fixes annuels compris entre 0,25% et 1,75% au titre de la première année de remboursement. Pour mémoire, ces prêts ne font l'objet d'aucun paiement pendant la première année.

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 43,6 millions d'euros au 31 décembre 2019 et à 28,1 millions d'euros au 31 décembre 2020. 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,
- une hypothèque sur le bâtiment.

Afin de garantir le remboursement des obligations émises par la Société au profit d'IPF Fund II, cette dernière a consenti un nantissement sur certains de ses actifs et en particulier :

- un nantissement de droit français des comptes bancaires et des comptes titres de la Société ;
- un nantissement des principaux droits de propriété intellectuelle (*Core IP*) de la Société enregistrés en France, en Europe, aux USA et en Chine assuré par la conclusion d'un acte de nantissement de brevets de droit français, un acte de nantissement de droit de l'état de New York et un acte de nantissement de droit chinois sur les familles suivantes :
 - Insuline FAST (BC lispro et HinsBet) : WO2014076423
 - Combinaison d'insuline basale, notamment l'insuline glargine, et d'insuline prandiale : WO2019110773
 - Combinaison d'insuline prandiale et de suppresseur de glucagon à effet prandial : WO2019020820
- un nantissement des créances commerciales de la Société assuré par la conclusion d'un acte de nantissement de Créances de droit français ;

étant précisé que la constitution de sûretés complémentaires pourrait à l'avenir être requise par IPF Fund II, notamment sur les stocks d'une valeur supérieure à 250 000 euros et les droits de propriété intellectuelle développés ou acquis à l'avenir.

Ces suretés pourront être mises en œuvre par IPF Fund II en cas de défaut de paiement de la Société ou sur demande d'IPF Fund II en cas de survenance de tout cas de défaut stipulé dans le contrat d'émission. La mise en œuvre de ces suretés entraînerait l'attribution judiciaire, la vente forcée ou, selon le cas, le transfert de propriété de l'actif nanti au profit d'IPF Fund II.

NOTE 26 Evènements postérieurs à la clôture

Néant

4.2 Rapport des commissaires aux comptes sur les comptes consolidés

ODICEO

ERNST & YOUNG et Autres

4

Adocia

Exercice clos le 31 décembre 2020

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-Riom

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 et du Centre

4

Adocia

Exercice clos le 31 décembre 2020

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 2020, 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 prévues par le Code de commerce et par le Code de déontologie de la profession de commissaire aux comptes sur la période du 1^{er} janvier 2020 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.

Justification des appréciations - Points clés de l'audit

La crise mondiale liée à la pandémie de Covid-19 crée des conditions particulières pour la préparation et l'audit des comptes de cet exercice. En effet, cette crise et les mesures exceptionnelles prises dans le cadre de l'état d'urgence sanitaire induisent de multiples conséquences pour les entreprises, particulièrement sur leur activité et leur financement, ainsi que des incertitudes accrues sur leurs perspectives d'avenir. Certaines de ces mesures, telles que les restrictions de déplacement et le travail à distance, ont également eu une incidence sur l'organisation interne des entreprises et sur les modalités de mise en œuvre des audits.

C'est dans ce contexte complexe et évolutif que, 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.

■ Continuité d'exploitation

Risque identifié	Notre réponse
<p>L'exercice 2019 s'était soldé par un résultat déficitaire de M€ 18,6 et une augmentation de la trésorerie de M€ 3,7 sur l'année. A la clôture de l'exercice 2020, les comptes consolidés présentent des réserves négatives de M€ 49,8 et un résultat déficitaire de M€ 23,3, ainsi qu'une diminution de la trésorerie de M€ 15,6 (trésorerie de clôture de M€ 28,1).</p> <p>Tel qu'indiqué dans la note 10 des annexes, la société a obtenu, en août 2020, un prêt de M€ 7 souscrit auprès de BNP, HSBC, LCL et Bpifrance sous forme de Prêt Garanti par l'Etat (PGE). De plus, en juillet 2020, dans un contexte marqué par la pandémie de Covid-19, la société a obtenu un réaménagement de la dette IPF avec un nouveau différé de paiement des échéances de douze mois supplémentaires, les dates des échéances finales des deux tranches restant inchangées.</p> <p>Dans ce contexte, et 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'arrêté des comptes avec l'hypothèse du respect des engagements contractuels pris vis-à-vis des prêteurs. A ce titre et compte tenu de la situation de trésorerie de M€ 28,1 au 31 décembre 2020 et des prévisions établies, l'annexe indique que la société devra dans le courant du troisième trimestre 2021 avoir conclu une opération de levée de fonds ou de partenariat pour respecter ces engagements.</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, et sur l'obtention de financements complémentaires.</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 2021 au 30 juin 2022. Nos analyses ont consisté à :</p> <ul style="list-style-type: none"> ▶ examiner la cohérence des prévisions avec les données historiques, ▶ apprécier les hypothèses retenues par la direction, ▶ pour une sélection de décaissements planifiés au titre de dépenses externes pour lesquelles un engagement contractuel a été pris par les sociétés du groupe, rapprocher les montants retenus des contrats concernés, ▶ pour une sélection de décaissements relatifs aux dépenses externes sur les études pour lesquelles des contrats avec les fournisseurs n'ont pas encore été conclus, comparer les montants retenus avec les données sous-tendant les budgets arrêtés par la 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 estimé par la direction et la date prévue de son encaissement,

- ▶ analyser les contrats d'emprunts et comparer les prévisions de trésorerie avec les engagements contractuels pris par vis-à-vis des prêteurs.

Enfin, nous avons apprécié 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.

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.

Autres vérifications ou informations prévues par les textes légaux et réglementaires

■ Format de présentation des comptes consolidés destinés à être inclus dans le rapport financier annuel

Conformément au III de l'article 222-3 du règlement général de l'AMF, la direction de votre société nous a informés de sa décision de reporter l'application du format d'information électronique unique tel que défini par le règlement européen délégué n° 2019/815 du 17 décembre 2018 aux exercices ouverts à compter du 1^{er} janvier 2021. En conséquence, le présent rapport ne comporte pas de conclusion sur le respect de ce format dans la présentation des comptes consolidés destinés à être inclus dans le rapport financier annuel mentionné au I de l'article L. 451-1-2 du Code monétaire et financier.

■ 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 2020, nos cabinets étaient dans la dixième année de leur mission sans interruption, dont neuf 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 19 avril 2021

Les Commissaires aux Comptes

ODICEO

ERNST & YOUNG et Autres

Agnès Lampoin

Mohamed Mabrouk

4.3 Comptes annuels sociaux

4.3.1 Bilan, normes françaises

<i>En milliers d'euros normes françaises</i>	31/12/2020	31/12/2019
Immobilisations incorporelles - brutes	169	169
(amortissements et provisions cumulés)	(146)	(121)
Immobilisations incorporelles - nettes	23	48
Immobilisations corporelles		
Terrains	2 441	2 441
Constructions	4 275	4 275
Installations techniques, matériel et out. Industriel	2 347	2 244
Autres immobilisations corporelles	5 212	5 172
Immobilisations en cours	56	106
Total des immobilisations corporelles brutes	14 332	14 239
(amortissements et provisions cumulés)	(5 926)	(5 058)
Total immobilisations corporelles - nettes	8 406	9 181
Immobilisations financières - nettes	378	315
Actif immobilisé	8 807	9 544
Stocks et encours	569	181
Créances		
Avances, acomptes versés sur commandes	74	62
Créances clients et comptes rattachés	0	360
Autres créances	7 138	7 159
Total Créances	7 212	7 581
Disponibilités et Divers		
Valeurs mobilières de placement	4 077	4 077
Disponibilités	23 958	39 499
Charges constatées d'avance	539	765
Total Disponibilités et Divers	28 575	44 341
Actif circulant	36 356	52 104
Ecart de conversion actif	6	35
TOTAL ACTIF	45 168	61 682

En milliers d'euros normes françaises

	31/12/2020	31/12/2019
Capital social ou individuel	702	696
Primes d'émission, de fusion, d'apport	79 615	79 621
Report à nouveau	(49 683)	(32 031)
Résultat de l'exercice	(22 393)	(17 652)
Capitaux propres	8 242	30 634
Avances conditionnées	520	520
Provisions pour risques et charges	6	35
Emprunts et dettes auprès des établissements de crédit	27 673	20 532
Emprunts et dettes financières divers	-	2
Total Dettes financières	27 673	20 534
Dettes fournisseurs et comptes rattachés	5 213	5 651
Dettes fiscales et sociales	2 308	2 395
Dettes sur immo et comptes rattachés	36	16
Autres dettes	27	23
Total Dettes d'exploitation	7 584	8 085
Produits constatés d'avance	1 133	1 869
Ecarts de conversion passif	11	5
TOTAL PASSIF	45 168	61 682

4

4.3.2 Compte de résultat, normes françaises

<i>En milliers d'euros normes françaises</i>	Exercice 2020 (12 mois)	Exercice 2019 (12 mois)
Chiffres d'affaires	842	2 622
Reprises sur amort. et prov., transferts de charges	334	3 858
Autres produits	48	17
Total des produits d'exploitation	1 225	6 498
Achats de mat. prem. et autres approvisionnements (dont var. stocks)	(1 457)	(1 706)
Autres achats et charges externes	(13 577)	(18 626)
Impôts, taxes et versements assimilés	(257)	(235)
Salaires et traitements	(7 933)	(8 659)
Charges sociales	(3 372)	(3 555)
Dotations aux amortissements et provisions sur immobilisations	(970)	(866)
Dotations aux provisions sur actif circulant	0	2
Autres charges d'exploitation	(58)	(99)
Total des charges d'exploitation	(27 626)	(33 744)
Résultat d'exploitation	(26 401)	(27 246)
Produits (ou charges) financiers	(2 016)	750
Résultat courant avant impôt	(28 417)	(26 496)
Produits (ou charges) exceptionnels	32	4
Impôts sur les bénéfices	5 992	8 840
BENEFICE OU PERTE	(22 393)	(17 652)

4

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 31/12/2020 est de 45,2 millions d'euros.

Le résultat net comptable est un déficit net de 22,4 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 18 mars 2021.

Les états financiers ont été établis en conformité avec :

- le PCG selon le règlement de l'ANC n° 2016-07 ;
- 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.

Pour respecter les engagements financiers pris auprès de ses prêteurs et compte tenu de la situation de trésorerie de 28,1 millions d'euros au 31 décembre 2020 et des prévisions établies, la société devra dans le courant du troisième trimestre 2021 avoir conclu une opération de levée de fonds ou de partenariat. Le management est confiant sur l'issue des discussions en cours concernant ces nouvelles sources de financement.

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 d'enregistrement universel, 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 2020, la plus-value latente nette liée à ces placements s'élève à 26 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.

▪ Chiffre d'affaires

En 2019, la Société avait constaté un chiffre d'affaires de 2,1 millions d'euros correspondant à une partie du paiement initial de 50 millions de dollars (41,1 millions d'euros), reçu en avril 2018 à la signature des deux contrats de concession de licences avec Tonghua Dongbao. Le revenu au titre de ces prestations de recherche et développement fournies par Adocia à Tonghua Dongbao est reconnu à l'avancement, par comparaison entre les coûts engagés par Adocia et le budget total estimé à date sur la durée du contrat. La Société avait également refacturé à Tonghua Dongbao, en décembre 2019, une étude de toxicologie pour un montant de 0,3 million d'euros.

Au 31 décembre 2020, le chiffre d'affaires de 0,8 million d'euros provient principalement des accords de licences signés en avril 2018 avec la société Tonghua Dongbao Pharmaceuticals reflète les prestations de services de recherche et développement fournies par Adocia pour le transfert et le développement des produits licenciés.

La Société a également refacturé à Tonghua Dongbao sur l'exercice 2020, une étude de PK/PD pour un montant de 0,1 million d'euros.

La part du paiement initial restant à reconnaître en chiffre d'affaires, au 31 décembre 2020, s'élève à 1,1 million d'euros et est comptabilisée en produits constatés d'avance.

▪ Changement de méthodes

Néant.

4.3.3.2 Faits significatifs de l'exercice

Dans un contexte perturbé par la pandémie mondiale de Covid-19, Adocia s'est rapidement organisée pour être en mesure d'atteindre les objectifs fixés :

L'année 2020 a été particulièrement marquée par les avancées cliniques sur la combinaison d'une insuline prandiale et du pramlintide (analogue d'insuline), le produit bi-hormonal M1Pram (ADO09) :

- En avril 2020, les résultats cliniques obtenus sur des patients diabétiques de type 1 traités pendant trois semaines ont montré que M1Pram permettait de restaurer certaines fonctions essentielles de la physiologie durant la phase de digestion, telles que le rétablissement du temps de vidange gastrique, anormalement court chez les personnes atteintes de diabète de type 1, l'inhibition de la sécrétion de glucagon (déclenchement de la synthèse endogène du glucose) et une sensation de satiété. Cette restauration d'un métabolisme normal se traduit par un meilleur contrôle des niveaux de glycémie post-prandiale, avec une réduction significative de la consommation d'insuline et une perte de poids chez les patients en surpoids / obèses.
- En septembre 2020 Adocia a annoncé les résultats de l'extension de cette étude clinique sur des patients diabétiques de type 1 nécessitant plus de 40 UI/jour d'insuline et traités sur une période plus longue (3 mois). Le critère principal de l'étude a été atteint avec une réduction de 69% de la variation de la glycémie sur quatre heures versus Novolog®. L'étude a montré également une perte de poids moyenne de 1,6kg sur 24 jours avec le traitement M1Pram (comparé à une augmentation de 0,4kg au sein du groupe contrôle). Enfin, le questionnaire de satisfaction soumis aux patients pendant l'étude montre un impact bénéfique de M1Pram sur les individus avec 87% d'entre eux qui ont rapporté un meilleur contrôle de l'appétit grâce au médicament M1Pram et 75% des patients qui le recommanderaient à d'autres personnes atteintes de diabète,

- Compte tenu de ces résultats, Adocia a décidé d'avancer rapidement le programme clinique sur ce projet et a préparé une étude de Phase 2 sur 80 patients diabétiques de type 1 dont le lancement a été annoncé début mars 2021.

En parallèle et compte tenu du bénéfice clinique important d'une combinaison insuline pramlintide, Adocia a développé un deuxième produit basé sur sa technologie BioChaperone (**BCLispram**). Le développement de ce produit s'est poursuivi sur l'année 2020 et il est prévu de tester ce produit dans une étude en pompe sur le premier semestre 2021.

Sur l'année 2020, le **partenariat avec Tonghua Dongbao (THDB)** a franchi une étape importante sur l'insuline ultra-rapide BioChaperone® Lispro (**BC Lispro**) pour le marché chinois, avec la soumission du dossier clinique aux autorités réglementaires chinoises (Center for Drug Evaluation).

Concernant **BioChaperone® Combo**, co-formulation de glargine (insuline basale) et de lispro (insuline prandiale), le transfert technologique auprès de notre partenaire est terminé et l'industrialisation du procédé de fabrication est en cours. Adocia collabore actuellement avec Tonghua Dongbao au plan de développement clinique et à la préparation du dossier réglementaire pour sa commercialisation en Chine, dont le marché s'avère être à fort potentiel.

Au cours de l'année 2020, Adocia a réalisé une étude clinique dite de « bridging » qui a démontré que la formulation BioChaperone Lispro composée de l'insuline lispro fabriquée par Tonghua Dongbao, avait des profils pharmacocinétique/pharmacodynamique ultra-rapides et de tolérance similaires, comparée à la formulation BioChaperone Lispro composée de l'insuline lispro, Humalog®. Les résultats de cette étude annoncés début 2021 complètent le dossier d'entrée en Phase 3 de BioChaperone Lispro, composé de l'insuline lispro de Tonghua Dongbao, requis pour l'initiation de ces études en Chine, en Europe et aux Etats-Unis

Enfin, au cours de l'année 2020 Adocia a mis au point une nouvelle technologie pour la thérapie cellulaire et développé une matrice hydrogel souple, stable et biocompatible permettant de maintenir l'activité des implants de cellules pancréatiques. L'objectif est de restaurer le contrôle de la glycémie sans avoir recours aux injections d'insulines et à l'administration de médicaments immunosuppresseurs. Une collaboration est établie avec l'équipe de recherche du Professeur François Pattou (DiabInnov®, Inserm Lille®, France) mondialement reconnue dans le domaine des transplantations d'ilots de Langerhans aux stades cliniques et non-cliniques. Les résultats préliminaires obtenus via cette collaboration sont prometteurs.

Sur le plan financier, dans le contexte lié à la pandémie de COVID-19, la Société a obtenu en juillet 2020 de BNP, HSBC, LCL et Bpifrance un financement non dilutif d'un montant total de 7 millions d'euros sous la forme d'un prêt garanti par l'Etat (PGE). Sa durée initiale est d'un an avec une option d'amortissement sur 5 ans. Adocia a négocié en parallèle avec IPF Partners le réaménagement des échéances de remboursement du prêt accordé en 2019 pour un montant total de 15 millions d'euros. Un différé de remboursement du capital de 12 mois à hauteur de 2 millions d'euros a été obtenu et Adocia a attribué, en contrepartie, 35 005 BSA à IPF Partners.

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

NOTE 1 Immobilisations incorporelles

	31/12/2019	Augmentation/ Reclassement	Diminution	31/12/2020
Frais d'établissement et de développement	11			11
Autres immobilisations incorporelles	157	0	0	157
VALEUR COMPTABLE BRUTE	169	0	0	169
Frais d'établissement et de développement	(11)			(11)
Autres immobilisations incorporelles	(110)	(25)	0	(135)
AMORTISSEMENTS ET DEPRECIATIONS	(121)	(25)	0	(146)
Frais d'établissement et de développement	0			0
Autres immobilisations incorporelles	48	(25)		23
VALEUR COMPTABLE NETTE	48	(25)	0	23

NOTE 2 Immobilisations corporelles

	31/12/2019	Augmentation/ Reclassement	Diminution	31/12/2020
Terrain	2 032	0	0	2 032
Aménagement de terrain	409	0	0	409
Construction	4 275	0	0	4 275
Matériel de laboratoire	2 244	173	(69)	2 347
Agencement et installations	3 656	23	0	3 679
Mobilier Matériel de bureau	1 516	26	(8)	1 533
Immobilisations corporelles en cours	106	3	(53)	56
VALEUR COMPTABLE BRUTE	14 239	224	(131)	14 332
Terrain	0	0	0	0
Aménagement de terrain	46	41	0	87
Construction	764	214		978
Matériel de laboratoire	2 015	144	(69)	2 090
Agencement et installations	1 122	367	0	1 489
Mobilier Matériel de bureau	1 111	180	(8)	1 283
AMORTISSEMENT ET DEPRECIATION	5 058	945	(77)	5 926
Terrain	2 032	0	0	2 032
Aménagement de terrain	363	(41)	0	322
Construction	3 511	(214)	0	3 298
Matériel de laboratoire	229	29	0	258
Agencement et installations	2 534	(344)	0	2 190
Mobilier Matériel de bureau	405	(154)	(0)	250
Immobilisations corporelles en cours	106	3	(53)	56
VALEUR COMPTABLE NETTE	9 181	(721)	(54)	8 406

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
Immobilisations financières	378		378
Créances clients	0	0	
Sécurité sociale et autres organismes sociaux	61	61	
Etat - Impôts sur les bénéfices (y compris CICE et CIR)	6 020	6 020	
Etat - Taxe sur la valeur ajoutée	618	618	
Débiteurs divers	513	513	
Créances courantes	7 212	7 212	
Charges constatées d'avance	539	539	
TOTAL GENERAL	8 130	7 752	378

Dettes en milliers d'euros	Montant brut	A un an au plus	A plus d'un an
Emprunts et dettes auprès des établissements de crédit	27 673	1 451	26 222
Emprunts et dettes financières divers	-	-	
Dettes financières	27 673	1 451	26 222
Fournisseurs et compte rattachés	4 903	4 903	
Personnel et comptes rattachés	954	954	
Sécurité sociale et autres organismes	1 147	1 147	
Taxe sur la valeur ajoutée	-	-	
Autres impôts taxes et assimilés	207	207	
Dettes sur immobilisations. et comptes rattachés	36	36	
Groupe et associés	310	310	
Autres dettes	27	27	
Dettes d'exploitation	7 584	7 584	
Produits constatés d'avance	1 133	418	715
TOTAL GENERAL	36 390	9 453	26 937

NOTE 4 Charges à payer

En milliers d'euros normes françaises	31/12/2020	31/12/2019
Dettes fournisseurs et comptes rattachés	2 510	2 681
Dettes fiscales et sociales	1 443	1 471
TOTAL	3 953	4 152

NOTE 5 Produits à recevoir

En milliers d'euros normes françaises	31/12/2020	31/12/2019
Créances clients et comptes rattachés	0	0
Etat	25	33
Autres créances	562	536
Disponibilités	0	0
TOTAL	587	568

NOTE 6 Charges et produits constatés d'avance

En milliers d'euros normes françaises	31/12/2020	31/12/2019
Charges ou produits d'exploitation	(594)	(1 104)
Charges ou produits financiers		
Charges ou produits exceptionnels		
TOTAL	(594)	(1 104)

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	6 960 069	60 560	7 020 629	702 063

NOTE 8 Effectif

	31/12/2020	31/12/2019
Techniciens	56	61
Cadres	69	75
Effectif total	125	136

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 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.

En 2015, la Société a fait le constat de fin de programme et a procédé aux remboursements prévus en cas d'échec commercial du programme sur l'année 2017 et sur l'année 2018. Une expertise mandatée par Bpifrance a été réalisée en 2020 et devrait permettre de clôturer ce dossier en 2021.

NOTE 10 Compte de résultat

Le chiffre d'affaires de la Société de 0,8 millions d'euros est principalement issu :

- des contrats signés avec Tonghua Dongbao Pharmaceuticals Co. Ltd avril 2018, à hauteur de 0,7 millions d'euros
- de la refacturation à Tonghua Dongbao, sur l'exercice 2020, d'une étude de PK/PD pour un montant de 0,1 million d'euros.

En milliers d'euros normes françaises	Exercice 2020 (12 mois)	Exercice 2019 (12 mois)
Chiffres d'affaires	842	2 622
Reprises sur amort. et prov., transferts de charges	334	3 858
Autres produits	48	17
Total des produits d'exploitation	1 225	6 498

En 2020, les charges d'exploitation se sont élevées à 27,7 millions d'euros contre 33,7 millions d'euros en 2019 et comprennent les postes suivants :

En milliers d'euros normes françaises	Exercice 2020 (12 mois)	Exercice 2019 (12 mois)
Achats de mat. prem. et autres approvisionnements	(1 457)	(1 706)
Autres achats et charges externes	(13 577)	(18 626)
Impôts, taxes et versements assimilés	(257)	(235)
Charges de personnel	(11 305)	(12 214)
Dotations aux amortissements et provisions	(970)	(863)
Autres charges d'exploitation	(58)	(99)
Total des charges d'exploitation	(27 626)	(33 744)

Le résultat d'exploitation est déficitaire de 26,4 millions d'euros contre une perte de 27,2 millions d'euros pour l'exercice précédent.

Le résultat financier net est une perte de 2 millions d'euros au 31 décembre 2020 comparé à un gain de 0,8 millions d'euros l'an dernier. Il s'explique principalement par les intérêts générés par l'emprunt obligataire souscrit auprès d'IPF Fund II en octobre 2019.

Sur l'exercice précédent, le résultat financier positif de 0,8 million d'euros s'expliquait principalement par les intérêts accordés par le Tribunal arbitral dans le cadre du premier volet de la procédure d'arbitrage engagée à l'encontre d'Eli Lilly. Ces intérêts s'élèvent à 0,8 million pour la période du 1er janvier 2019 jusqu'à la date du règlement par Eli Lilly en septembre 2019 (contre 1,6 million d'euros d'intérêts courus à fin décembre 2018).

En conséquence, le résultat courant avant impôts est négatif à 28,4 millions d'euros contre un résultat courant avant impôts négatif de 26,5 millions d'euros pour l'exercice précédent.

Après prise en compte du Crédit d'Impôt Recherche d'un montant de 6 millions, le résultat de l'exercice 2020 se solde par une perte nette après impôts de 22,4 millions d'euros contre une perte net de 17,7 millions d'euros l'année précédente.

NOTE 11 Bilan

Actif

L'**actif immobilisé** s'élève à 8,8 millions d'euros au 31 décembre 2020 comparé à 9,5 millions d'euros au 31 décembre 2019. Cette diminution reflète l'amortissement des immobilisations de la période ainsi qu'un faible niveau d'investissement pour l'année 2020.

L'**actif circulant** s'élève à 36,4 millions d'euros comparé à 52,1 millions d'euros l'an dernier. Il est composé des éléments suivants :

- Le poste « Trésorerie et équivalents de trésorerie » est passé de 43,6 millions d'euros au 31 décembre 2019 à 28 millions d'euros au 31 décembre 2020. La variation du poste (-15,6 millions d'euros) s'explique principalement par la consommation de la trésorerie sur l'année qui s'élève à 22 millions d'euros compensée en partie par la souscription des emprunts PGE pour un montant total de 7 millions d'euros.
- Le poste « autres créances », qui s'établit à 7,1 millions d'euros au 31 décembre 2020 (stable par rapport à 2019). Il comprend notamment les créances envers l'Etat, dont le Crédit d'Impôt Recherche de l'exercice (CIR) pour 6 millions d'euros et la créance de TVA, ainsi que les avoirs à recevoir des fournisseurs.

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				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	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 0,5 million d'euros en 2020, comparé à 0,77 million d'euros à fin 2019.

Passif

Les capitaux propres de la Société s'élèvent à 8,2 millions d'euros comparé à 30,6 millions d'euros l'an dernier. Le capital social s'établit à 702 063 euros au 31 décembre 2020, contre 696 007 euros au terme de l'exercice précédent. La prime d'émission de 79,6 millions d'euros en fin d'exercice 2020 est stable par rapport à 2019.

Le compte de report à nouveau débiteur s'élève à 49,7 millions d'euros fin 2020 comparé à 32 millions d'euros fin 2019, la variation correspondant à l'affectation du bénéfice de l'exercice 2019 pour 17,7 millions d'euros.

Les avances conditionnées sont stables à 0,5 million d'euros au 31 décembre 2020 (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 27,7 millions d'euros à fin décembre 2020, en hausse de 7,1 millions d'euros par rapport à fin décembre 2019. Cette augmentation résulte essentiellement de la souscription des emprunts PGE pour un montant total de 7 millions d'euros. En août 2020, Adocia a obtenu un prêt de 7 millions d'euros souscrit auprès de BNP, HSBC, LCL et Bpifrance sous forme de Prêt Garanti par l'Etat (PGE). Ces prêts sont garantis par l'Etat français à hauteur de 90% des montants dus et ne font l'objet d'aucun paiement pendant la première année. A l'issue de la fin de la première année, le remboursement du principal pourra être à nouveau différé et amorti sur une durée maximale de 5 ans, au gré de la Société. Ces prêts seront assortis de taux d'intérêts fixes annuels compris entre 0,25% et 1,75% au titre de la première année.

Les « dettes fiscales et sociales » s'élèvent à 2,3 millions d'euros à fin 2020, elles sont stables par rapport à 2019. Le poste n'appelle pas de commentaire particulier.

Les « dettes fournisseurs » s'établissent à 5,2 millions d'euros comparé à 5,7 millions d'euros fin décembre 2019, ce qui s'explique par une activité globalement stable par rapport à l'exercice précédent.

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	128	10	5	0	143
Montant total des factures concernées TTC	508	51	29	0	587
Pourcentage du montant total des achats de l'exercice TTC	2,9%	0,3%	0,2%	0,0%	3,3%
(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			435		
(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.				

4.3.3.4 Proposition d'affectation des résultats de l'exercice 2020

Il est proposé d'affecter le déficit de l'exercice clos le 31 décembre 2020 s'élevant à 22 392 917,30 euros au compte de report à nouveau.

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 2020.

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 2,2 millions d'euros au 31 décembre 2020 contre 3,1 millions d'euros au 31 décembre 2019. (Se référer à la note 11 des annexes aux comptes consolidés établis en normes IFRS, présente dans le paragraphe 4.1.6 du présent document d'enregistrement universel).

Signature de crédits baux

La Société possède plusieurs biens financés par crédit-bail. Fin décembre 2020, elle est détentrice de six contrats. Ces contrats portent sur des équipements dont la valeur totale d'acquisition est de 1,2 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 les trois autres (0,4 million d'euros). Quatre des six contrats arriveront à échéance en 2021.

Notons que les crédits baux ont fait l'objet en 2020 d'un report des échéances pour une période de 6 mois, à la suite des mesures prises le secteur bancaire pour accompagner les entreprises dans le contexte de l'épidémie de COVID-19.

Garanties accordées

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,
- une hypothèque sur le bâtiment.

Afin de garantir le remboursement des obligations émises par la Société au profit d'IPF Fund II, cette dernière a consenti un nantissement sur certains de ses actifs et en particulier :

- un nantissement de droit français des comptes bancaires et des comptes titres de la Société ;
- un nantissement des principaux droits de propriété intellectuelle (*Core IP*) de la Société enregistrés en France, en Europe, aux USA et en Chine assuré par la conclusion d'un acte de nantissement de brevets de droit français, un acte de nantissement de droit de l'état de New York et un acte de nantissement de droit chinois sur les familles suivantes :
 - Insuline FAST (BC lispro et HinsBet) : WO2014076423
 - Combinaison d'insuline basale, notamment l'insuline glargine, et d'insuline prandiale : WO2019110773
 - Combinaison d'insuline prandiale et de suppresseur de glucagon à effet prandial : WO2019020820
- un nantissement des créances commerciales de la Société assuré par la conclusion d'un acte de nantissement de Créances de droit français ;

étant précisé que la constitution de sûretés complémentaires pourrait à l'avenir être requise par IPF Fund II, notamment sur les stocks d'une valeur supérieure à 250 000 euros et les droits de propriété intellectuelle développés ou acquis à l'avenir.

Ces sûretés pourront être mises en œuvre par IPF Fund II en cas de défaut de paiement de la Société ou sur demande d'IPF Fund II en cas de survenance de tout cas de défaut stipulé dans le contrat d'émission. La mise en œuvre de ces sûretés entraînerait l'attribution judiciaire, la vente forcée ou, selon le cas, le transfert de propriété de l'actif nanti au profit d'IPF Fund II.

4.3.3.7 Actions gratuites, bons de souscription d'actions, BSA et BSPCE

A la date du présent document d'enregistrement universel, les titres donnant accès au capital sont de quatre types :

Plan de bons de souscription d'actions (BSA)

	BSA 06-2011	BSA 12-2013	BSA 03-2017	BSA 2019	BSA 2020 IPF
Date d'assemblée	17/06/2011	18/06/2013	12/11/2015	16/05/2019	28/05/2020
Date décision du conseil d'administration	17/06/2011	13/12/2013	07/03/2017	03/10/2019	20/07/2020
Nombre de BSA autorisés	140	20 000	40 000	15 000 000	35 005
Nombre de BSA émis	140	20 000	40 000	15 000 000	35 005
Nombre total d'actions pouvant être souscrites	1 400	20 000	40 000	262 542 ⁽⁵⁾	38 961
dont mandataires sociaux	-	20 000	-	-	-
Point de départ d'exercice	17/06/2011	1/1/2014	7/03/2017	11/10/2019	20/07/2020
Date d'expiration	17/06/2021	13/12/2023	07/03/2027	11/12/2026	19/07/2027
Prix d'émission (euros)	gratuit	0,588	1	gratuit	gratuit
Prix d'exercice (euros)	8,571 ⁽¹⁾	5,88	20,65	8,57 ⁽⁶⁾	7,70 ⁽⁸⁾
Modalités d'exercice	⁽²⁾	⁽²⁾	⁽³⁾	⁽⁷⁾	⁽⁷⁾
Nombre d'actions souscrites à la date de dépôt du présent document d'enregistrement universel	0	0	0	0	0
Nombre cumulé de BSA caducs ou annulés à la date de dépôt du présent document d'enregistrement universel	0	0	0	0	0
BSA restants à la date de dépôt du présent document d'enregistrement universel	140	20 000	40 000	15 000 000	35 005
Nombre total d'actions pouvant être souscrites à la date de dépôt du présent document d'enregistrement universel	1 400	20 000	40 000	262 542 ⁽⁵⁾	38 961 ⁽⁵⁾
Nombre total maximum d'actions pouvant être souscrites sur exercice de l'ensemble des BSA en circulation à la date du 31 décembre 2020 (en supposant remplies l'ensemble des conditions d'exercice desdits BSPCE)	1 400	20 000	40 000	262 542 ⁽⁵⁾	38 961 ⁽⁵⁾

⁽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 BSA 12-2013 sont exerçables en totalité à la date du présent document d'enregistrement universel et pendant une période de 10 ans.

⁽⁴⁾ 15 000 BSA 03-2017 sont exerçables à la date du présent document d'enregistrement universel, 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.

⁽⁵⁾ Hors ajustement du prix d'exercice des BSA.

⁽⁶⁾ Le prix d'exercice des BSA est fixé à 8,57 euros, étant précisé que dans l'hypothèse d'émission par la Société de nouvelles actions (hors intéressement des salariés et dirigeants) à un prix inférieur à ce montant pendant la durée d'exercice des BSA, leur prix d'exercice sera ramené à 95% du plus faible desdits prix d'émission sans pouvoir, en tout état de cause, être inférieur à la valeur nominale d'une action de la Société (soit 0,10 euro) ni inférieur au prix plancher, fixé aux termes de la dix-huitième résolution de l'assemblée générale du 16 mai 2019.

⁽⁷⁾ Les BSA sont exerçables en totalité ou en partie, pour un prix d'exercice total minimum de 100 000 euros, en une ou plusieurs fois, à tout moment à compter de leur date d'émission jusqu'à leur date d'expiration.

⁽⁸⁾ Le prix d'exercice des BSA est fixé à 7,70 euros, étant précisé que dans l'hypothèse d'émission par la Société de nouvelles actions (hors intéressement des salariés et dirigeants) à un prix inférieur à ce montant pendant la durée d'exercice des BSA, leur prix

d'exercice sera ramené à 95% du plus faible des prix d'émission sans pouvoir, en tout état de cause, être inférieur à la valeur nominale d'une action de la Société (soit 0,10 euro) ni inférieur au prix plancher, fixé aux termes de la dix-huitième résolution de l'assemblée générale du 20 mai 2020.

A la date du présent document d'enregistrement universel, 15 095 145 BSA seraient exerçables (sous réserve de la réalisation des critères de performances) et l'exercice intégral de BSA pourrait conduire à la création de 362 903 actions de 0,10 euro de nominal.

Actions gratuites

4

	Plans 2017		Plans 2018	
	salariés	n°1 salariés	n°4 salariés	n°5 salariés
Date du Conseil d'administration	14/12/2017	08/02/2018	25/09/2018	05/12/2018
Bénéficiaire	Salariés	salariés	salariés	salariés
Date d'acquisition définitive des actions	15/12/2021 (1)	08/02/2022 (1)	25/09/2022 (1)	05/12/2022 (1)
Date de fin de période de conservation	15/12/2022 (2)	08/02/2023 (6)	25/09/2023 (6)	05/12/2023 (6)
Nombre total d'actions attribuées gratuitement	9 500	2 700	5 600	11 600
Nombres d'actions annulées ou devenues caduques à la fin de l'exercice	450	1 350	0	675
Nombres d'actions en cours d'acquisition à la fin de l'exercice	2 150	225	2 800	5 350

	Plans 2019	
	n°1 salariés	n°3 salariés
Date du Conseil d'administration	03/10/2019	10/12/2019
Bénéficiaire	salariés	salariés
Date d'acquisition définitive des actions	03/10/2023 (1)	10/12/2023 (1)
Date de fin de période de conservation	03/10/2024 (6)	10/12/2024 (6)
Nombre total d'actions attribuées gratuitement	3 600	7 300
Nombres d'actions annulées ou devenues caduques à la fin de l'exercice	0	0
Nombres d'actions en cours d'acquisition à la fin de l'exercice	2 700	5 475

	Plans 2020					
	n°1 salariés	n°2 salariés	n°3 salariés	n°4 salariés	n°5.1 salariés	n°5.2 salariés
Date du Conseil d'administration	12/03/2020	20/07/2020	29/09/2020	17/12/2020	17/12/2020	17/12/2020
Bénéficiaire	salariés	salariés	salariés	salariés	salariés	salariés
Date d'acquisition définitive des actions	12/03/2024 (1)	20/07/2024 (1)	29/09/2024 (1)	17/12/2024 (1)	17/12/2024 (1)	17/12/2022 (9)
Date de fin de période de conservation	12/03/2025 (6)	20/07/2025 (6)	29/09/2025 (6)	17/12/2025 (6)	17/12/2025 (6)	17/12/2025 (9)
Nombre total d'actions attribuées gratuitement	9 600	11 600	2 700	4 800	11 500	10 500
Nombres d'actions annulées ou devenues caduques à la fin de l'exercice	6 000					
Nombres d'actions en cours d'acquisition à la fin de l'exercice	3 600	11 600	2 700	4 800	11 500	10 500

- (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.
- (9) L'acquisition définitive des AGA est soumise à la réalisation de conditions de performance définies au plus tôt en 12/2022 et au plus tard en 12/2024, sans période de conservation.

A la date du présent document d'enregistrement universel, le nombre d'actions gratuites en cours d'acquisition est 63 400 actions qui pourrait conduire à la création de 64 400 actions de 0,10 euro de nominal.

Bons de souscription de parts de créateur d'entreprise (BSPCE)

	Plans 2013		Plans 2014	
	n°1 managers	n°2 managers	n°1 managers	dirigeants
Date d'assemblée	18/06/2013	18/06/2013	24/06/2014	24/06/2014
Date décision du conseil d'administration	13/12/2013	13/12/2013	25/09/2014	25/09/2014
Nombre de BSPCE autorisés	28 000	22 400	14 000	100 000
Nombre de BSPCE émis	28 000	22 400	14 000	100 000
Nombre total d'actions pouvant être souscrites	28 000	22 400	14 000	100 000
<i>Dont par Gérard Soula</i>	-	-	-	20 000
<i>Dont I par Olivier Soula</i>	-	-	-	45 000
Point de départ d'exercice	13/12/2014 (1)	13/12/2015 (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	24/09/2024
Prix d'émission	gratuit	gratuit	gratuit	gratuit
Prix d'exercice (euros)	5,76	5,76	34,99	34,99
Modalités d'exercice	vesting sur 4 ans	vesting sur 4 ans	vesting sur 4 ans	Vesting immédiat dès réalisation des critères
Nombre d'actions souscrites en fin d'exercice	4 900	700	0	0
Date la plus récente de souscription	juin-16	mars-15		
Nombre cumulé de BSPCE caducs ou annulés en fin d'exercice	0	2 100	5 600	35 000
Date la plus récente d'annulation de BSPCE souscription		mai-20	juillet-20	octobre-19
BSPCE restants en fin d'exercice	23 100	19 600	8 400	65 000
Nombre total d'actions pouvant être souscrites au 31/12/2020	23 100	19 600	8 400	65 000
Nombre total maximum d'actions pouvant être souscrites sur exercice de l'ensemble des BSPCE en circulation à la date du 31 décembre 2020 5en supposant remplis l'ensemble des conditions d'exercice desdits BSPCE)	23 100	19 600	8 400	65 000

	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
Date d'expiration	16/12/2025	15/03/2026	08/09/2027
Prix d'émission	gratuit	gratuit	gratuit
Prix d'exercice (euros)	74,60	61,73	16,00
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
Date la plus récente de souscription			
Nombre cumulé de BSPCE caducs ou annulés en fin d'exercice	0	16 000	100 000
Date la plus récente d'annulation de BSPCE souscription		décembre-16	décembre-20
BSPCE restants en fin d'exercice	40 000	24 000	50 000
Nombre total d'actions pouvant être souscrites au 31/12/2020	40 000	24 000	50 000
Nombre total maximum d'actions pouvant être souscrites sur exercice de l'ensemble des BSPCE en circulation à la date du 31 décembre 2020 5en supposant remplies l'ensemble des conditions d'exercice desdits BSPCE)	40 000	24 000	50 000

A la date du présent document d'enregistrement universel, 230 100 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 230 100 actions de 0,10 euro de nominal.

Options de Souscription d'Actions (Stock-options)

	Plan SO 2018	Plan SO 2019
Date d'assemblée	17/05/2018	17/05/2018
Date d'attribution	17/05/2018	10/12/2019
Nombre total d'options attribuées	23 000 ⁽¹⁾	2 000 ⁽²⁾
Nombre total d'actions pouvant être souscrites	23 000	2 000
Dont mandataires sociaux	-	-
Point de départ de l'exercice des options	17/05/2018	10/12/2020
Date d'expiration des options	17/05/2028	09/10/2029
Prix d'exercice des options	17,00	8,00
Nombre d'actions souscrites en fin d'exercice		
Nombre total d'options annulées ou caduques en fin d'exercice	3 000	1 000
Date la plus récente d'annulation d'annulation	mars-20	mars-20
Nombre total d'options restantes à la fin de l'exercice	20 000	1 000
Nombre total maximum d'actions pouvant être souscrites au 31/12/2020	8 000	500
Nombre total maximum d'actions pouvant être souscrites sur exercice de l'ensemble des SO en circulation à la date du 31 décembre 2020 (en supposant remplies l'ensemble des conditions d'exercice desdits SO)	20 000	1 000

(1) Les 23 000 BSA attribués le 17 mai 2018 sont exerçables par quart par leur bénéficiaire selon le calendrier d'exercice suivant :

- 20% des stock options à compter du 3 août 2018 ;
- 20% des stock-options à compter du 2 mai 2019 ;
- 20% des stock-options à compter du 2 mai 2020 ;
- 20% des stock-options à compter du 2 mai 2021 ; et
- le solde, soit 20% des stock-options , à compter du 2 mai 2022.

En conséquence, à la date du présent document d'enregistrement universel, 60% des stock-options sont exerçables.

(2) Les 23 000 BSA attribués le 10 décembre 2019 sont exerçables sur 2 ans

A la date du présent document d'enregistrement universel, 21 000 options sont exerçables et leur exercice intégral pourrait conduire à la création de 21 000 actions de 0,10 euro de nominal.

Synthèse des instruments dilutifs

A la date du présent document d'enregistrement universel, le nombre total d'actions ordinaires susceptibles d'être émises par exercice de l'intégralité des droits donnant accès au capital de la Société s'élève à 677 303 actions, soit une dilution maximale de 8,88% sur la base du capital pleinement dilué. La dilution en droit de vote s'établit à 6,49% sur la base des droits de vote pleinement dilués.

4.3.3.8 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	
	Exercice 2020 (12 mois)	Exercice 2019 (12 mois)	Exercice 2020 (12 mois)	Exercice 2019 (12 mois)
Commissariat aux comptes, certification, examen des comptes individuels et comptes consolidés	49	46	39	39
Autres prestations et diligences directement liées à la mission du commissaire aux comptes				
Sous-total Audit	49	46	39	39
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	49	46	39	39

4.3.3.9 Evènements postérieurs à la clôture

Néant.

4.3.3.10 Tableau des résultats des cinq derniers exercices

<i>En milliers d'euros normes françaises</i>	31/12/2020	31/12/2019	31/12/2018	31/12/2017	31/12/2016
Capital de l'exercice (en euros)					
Capital social	702 063	696 007	693 124	691 075	685 976
Nombre des actions ordinaires existantes	7 020 629	6 960 069	6 931 244	6 910 753	6 859 763
Nombre des actions à dividendes ordinaires existantes	7 020 629	6 960 069	6 931 244	6 910 753	6 859 763
Nombre maximal d'actions futures à créer					
par conversion d'obligations					
par exercice de droit à souscription	63 400	89 770	75 695	62 900	105 755
Operations et résultats de l'exercice (en milliers d'euros)					
Chiffre d'affaires hors taxes	842	2 622	47 562	938	11 976
Résultat avant impôts, participation des salariés et dot. aux amort. et prov.	(27 415)	(25 629)	7 976	(31 424)	(21 096)
Impôts sur les bénéfices	(5 992)	(8 840)	(2 242)	(7 535)	(7 812)
Participation des salariés due aux titres de l'exercice					
Résultat après impôts, participation des salariés et dot. aux amort. et prov.	(22 393)	(17 652)	9 423	(24 667)	(13 993)
Résultat distribué					
Résultats par action (en euros par action)					
Résultat après impôts, participation des salariés, mais avant dot. aux amort. et prov.	(3)	(2)	1	(3)	(2)
Résultat après impôts, participation des salariés, et dot. aux amort. et prov.	(3)	(3)	1	(4)	(2)
Dividende attribué à chaque action					
Personnel (en milliers d'euros)					
Effectif moyen des salariés employés pendant l'exercice	135	136	131	126	120
Montant de la masse salariale de l'exercice	7 933	8 659	8 682	7 372	7 622
Montant des sommes versées au titre des avantages sociaux de l'exercice (Sécurité sociale, œuvres sociales)	3 392	3 638	3 732	3 593	3 502

4.4 Rapport des commissaires aux comptes sur les comptes sociaux

ODICEO

ERNST & YOUNG et Autres



4

Adocia
Exercice clos le 31 décembre 2020

Rapport des commissaires aux comptes sur les comptes annuels



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-Riom

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 et du Centre

Adocia

Exercice clos le 31 décembre 2020

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 2020, 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 prévues par le Code de commerce et par le Code de déontologie de la profession de commissaire aux comptes sur la période du 1^{er} janvier 2020 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.

Justification des appréciations - Points clés de l'audit

La crise mondiale liée à la pandémie de Covid-19 crée des conditions particulières pour la préparation et l'audit des comptes de cet exercice. En effet, cette crise et les mesures exceptionnelles prises dans le cadre de l'état d'urgence sanitaire induisent de multiples conséquences pour les entreprises, particulièrement sur leur activité et leur financement, ainsi que des incertitudes accrues sur leurs perspectives d'avenir. Certaines de ces mesures, telles que les restrictions de déplacement et le travail à distance, ont également eu une incidence sur l'organisation interne des entreprises et sur les modalités de mise en œuvre des audits.

C'est dans ce contexte complexe et évolutif que, 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.

■ Continuité d'exploitation

Risque identifié	Notre réponse
<p>L'exercice 2019 s'était soldé par un résultat déficitaire de M€ 18,6 et une augmentation de la trésorerie de M€ 3,7 sur l'année. A la clôture de l'exercice 2020, les comptes annuels présentent des réserves négatives de M€ 49,7 et un résultat déficitaire de M€ 22,3, ainsi qu'une diminution de la trésorerie de M€ 15,8 (trésorerie de clôture de M€ 28,6).</p> <p>Tel qu'indiqué dans la note 4.3.3.2 de l'annexe aux comptes annuels, la société a obtenu, en août 2020, un prêt de M€ 7 souscrit auprès de BNP, HSBC, LCL et Bpifrance sous forme de Prêt Garanti par l'Etat (PGE). De plus, en juillet 2020, dans un contexte marqué par la pandémie de Covid-19, la société a obtenu un réaménagement de la dette IPF avec un nouveau différé de paiement des échéances de douze mois supplémentaires, les dates des échéances finales des deux tranches restant inchangées.</p> <p>Dans ce contexte, et tel qu'exposé dans la section « Base de préparation des états financiers » 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'arrêté des comptes avec l'hypothèse du respect des engagements contractuels pris vis-à-vis des prêteurs.</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</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 2021 au 30 juin 2022. Nos analyses ont consisté à :</p> <ul style="list-style-type: none"> ▶ <u>examiner la cohérence des prévisions avec les données historiques.</u> ▶ <u>apprécier</u> les hypothèses retenues par la direction, ▶ <u>pour</u> une sélection de décaissements planifiés au titre de dépenses externes pour lesquelles un engagement contractuel a été pris par les sociétés du groupe, rapprocher les montants retenus des contrats concernés, ▶ <u>pour</u> une sélection de décaissements relatifs aux dépenses externes sur les études pour lesquelles des contrats avec les fournisseurs n'ont pas encore été conclus, comparer les montants retenus aux données sous-tendant les budgets arrêtés par la direction et aux données historiques relatives à des études de même nature, pour évaluer le rythme de facturation, ▶ <u>apprécier</u> les principales données et hypothèses (charges de personnel, dépenses externes et internes) sur lesquelles se fonde le calcul du crédit d'impôt recherche estimé par la direction et la date prévue de son encaissement,

non-réalisation, et sur l'obtention de financements complémentaires.

► analyser les contrats d'emprunts et comparer les prévisions de trésorerie avec les engagements financiers contractuels pris par vis-à-vis des prêteurs.

Enfin, nous avons apprécié si les informations fournies dans la note 4.3.3.1 « Règles et méthodes comptables » de l'annexe aux comptes annuels étaient représentatives de la situation dans laquelle se trouve votre société.

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. 441-6 du Code de commerce.

■ Rapport sur le gouvernement d'entreprise

Nous attestons de l'existence, dans le rapport du conseil d'administration sur le gouvernement d'entreprise, des informations requises par les articles L. 225-37-4, L. 22-10-10 et L. 22-10-9 du Code de commerce.

Concernant les informations fournies en application des dispositions de l'article L. 22-10-9 du Code de commerce sur les rémunérations et avantages versés ou attribués 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 entreprises contrôlées par elle qui sont comprises dans le périmètre de consolidation. 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. 22-10-11 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.

Autres vérifications ou informations prévues par les textes légaux et réglementaires

■ Format de présentation des comptes annuels destinés à être inclus dans le rapport financier annuel

Conformément au III de l'article 222-3 du règlement général de l'AMF, la direction de votre société nous a informés de sa décision de reporter l'application du format d'information électronique unique tel que défini par le règlement européen délégué n° 2019/815 du 17 décembre 2018 aux exercices ouverts à compter du 1^{er} janvier 2021. En conséquence, le présent rapport ne comporte pas de conclusion sur le respect de ce format dans la présentation des comptes annuels destinés à être inclus dans le rapport financier annuel mentionné au I de l'article L. 451-1-2 du Code monétaire et financier.

■ 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 2020, nos cabinets étaient dans la dixième année de leur mission sans interruption, dont neuf 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 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 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 19 avril 2021.

Les Commissaires aux Comptes

ODICEO

ERNST & YOUNG et Autres

~~Agnès Lamoine~~

Mohamed Mabrouk

5



Technicienne sénior physico-chimiste

Diane Schneider

Tests sur les propriétés mécaniques d'un gel à destination du projet de thérapie cellulaire.

Informations sur la société et son capital

Chapitre 5

5	INFORMATIONS SUR LA SOCIETE ET SUR SON CAPITAL	198
5.1	Capital social	198
5.1.1	Montant du capital social	198
5.1.2	Titres non représentatifs du capital	198
5.1.3	Etats des nantissements, garanties et sûretés pesant sur les actions de la Société	198
5.1.4	Acquisition par la Société de ses propres actions	198
5.2	Capital autorisé	200
5.2.1	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	200
5.2.2	Historique du capital social	200
5.3	Actes constitutifs et statuts	200
5.3.1	Objet social	200
5.3.2	Droits, privilèges et restrictions attachés à chaque catégorie d'actions de la Société	201
5.3.3	Modalités de modification des droits des actionnaires	201
5.3.4	Assemblées générales d'actionnaires	201
5.3.5	Dispositifs permettant de retarder, différer ou empêcher un changement de contrôle	202
5.4	Principaux actionnaires	203
5.4.1	Evolution de la répartition du capital de la Société sur les 3 dernières années, sur une base non diluée	203
5.4.2	Répartition du capital et des droits de vote au 31 décembre 2020 sur une base pleinement diluée	204
5.4.3	Actionnaires significatifs non représentés au conseil d'administration	204
5.4.4	Droits de vote des principaux actionnaires	205
5.4.5	Contrôle de la Société	205
5.4.6	Accords pouvant entraîner un changement de contrôle	205
5.4.7	Etat des nantissements d'actions de la Société	205
5.5	Conventions réglementées	206
5.5.1	Convention intra-groupe	206
5.5.2	Opérations avec les apparentés	206
5.5.3	Rapport des commissaires aux comptes sur les conventions règlementées établis au titre de l'exercice clos le 31 décembre 2017	207

5 INFORMATIONS SUR LA SOCIÉTÉ ET SUR SON CAPITAL

5.1 Capital social

5.1.1 Montant du capital social

Au 31 décembre 2020, le capital de la Société s'élève à 702 062,90 euros divisé en 7 020 629 actions ordinaires de 0,10 euro de nominal chacune, entièrement libérées.

5.1.2 Titres non représentatifs du capital

Le 14 octobre 2019, la Société a obtenu une ligne de financement obligataire auprès d'IPF Fund II. Cet emprunt obligataire est divisé en deux tranches chacune d'un montant principal de 7,5 millions d'euros. L'ensemble de ces tranches d'un montant total de 15 millions d'euros ont été souscrites par IPF Fund II SCA, SICAV FIAR (pour plus de détails sur les caractéristiques de ces obligations, voir la section 1.3.7.5 du présent document d'enregistrement universel).

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 28 mai 2020 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 16 mai 2019.

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 d'enregistrement universel, 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 2020, 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 2020	Exercice 2019
Nombre d'actions achetées	157 381	91 774
Cours moyen des achats (euros)	9,05	14,81
Nombre d'actions vendues	151 657	80 785
Cours moyen des actions vendues (euros)	9,67	15,319
Nombre d'actions utilisées sur l'exercice	néant	néant
Nombre d'actions inscrites à la clôture de l'exercice en pourcentage de contrôle	30 533 soit 0,43% du capital	21 544 soit 0,32% du capital
Valeur évaluée au cours moyen d'achat (euros)	236 258,77	214 159,28
Montant total des frais de négociation (euros)	22 500	22 500

Au 31 décembre 2020, la Société détenait dans le cadre de ce contrat 30 533 actions soit 0,43% de son capital social et 104 644,60 euros en espèces.

5.2 Capital autorisé

5.2.1 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.

5.2.2 Historique du capital social

5.2.2.1 Evolution historique depuis le 1^{er} janvier 2018

Date	Nature des opérations	Capital	Nombre actions créées	Nombre d'actions composant le capital social	Valeur nominale	Capital social	Prix émission par action
déc.-17	Acquisition d'AGA	1 000,00€	10 000	6 910 753	0,1€	691 075,30€	-
mars-18	Acquisition d'AGA	600,00€	6 000	6 916 753	0,1€	691 675,30€	-
juin-18	Exercice SO	9,10€	91	6 916 844	0,1€	691 684,40€	19€
déc.-18	Acquisition d'AGA	1 440,00€	14 400	6 931 244	0,1€	693 124,40€	-
mars-19	Acquisition d'AGA	267,50€	2 675	6 933 919	0,1€	693 391,90€	-
juin-19	Acquisition d'AGA	540,00€	5 400	6 939 319	0,1€	693 931,90€	-
oct.-19	Acquisition d'AGA	640,00€	6 400	6 945 719	0,1€	694 571,90€	-
déc.-19	Acquisition d'AGA	1 435,00€	14 350	6 960 069	0,1€	696 006,90€	-
mars-20	Acquisition d'AGA	225,50€	2 225	6 962 294	0,1€	696 229,40€	-
juin-20	Acquisition d'AGA	1 416,00€	14 160	6 976 454	0,1€	697 645,40€	-
sept.-20	Acquisition d'AGA	230,00€	2 300	6 978 754	0,1€	697 875,40€	-
déc.-20	Acquisition d'AGA	4 417,00€	41 875	7 020 629	0,1€	702 062,90€	-

▪ Evolution du titre – Risque de variation de cours

Les titres de la Société sont cotés sur le marché réglementé d'Euronext Paris depuis le 14 février 2012 (cours d'introduction de 15,88 euros).

Au cours de l'exercice 2019, le cours de bourse a atteint son niveau le plus haut le 23 janvier 2020 à 14,88 euros et son plus bas niveau le 16 mars 2020 à 5,81 euros. Fin décembre 2020, le cours s'établissait à 8,30 euros conduisant à une capitalisation boursière de 58,3 millions d'euros

Sur les premiers mois de l'exercice 2021, le titre est passé de 8,49 euros au 4 janvier 2021 à 9,60 euros au 16 avril 2021, faisant ainsi ressortir la capitalisation boursière de la Société à un montant de près de 67,5 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 Droits, privilèges et restrictions attachés à chaque catégorie d'actions de la Société

Néant.

5.3.3 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.

5.3.4 Assemblées générales d'actionnaires

5.3.4.1 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 exprimées par les actionnaires présents ou représentés. Les voix exprimées ne comprennent pas celles attachées aux actions pour lesquelles l'actionnaire n'a pas pris part au vote, s'est abstenu ou a voté blanc ou nul.

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 voix exprimées par les actionnaires présents ou représentés. Les voix exprimées ne comprennent pas celles attachées aux actions pour lesquelles l'actionnaire n'a pas pris part au vote, s'est abstenu ou a voté blanc ou nul.

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

5.3.4.2 Pouvoirs des assemblées

Les assemblées générales ordinaires et extraordinaires exercent leurs pouvoirs respectifs dans les conditions prévues par la loi.

5.3.5 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, à l'exception des droits de vote double conféré aux actions pour lesquelles il sera justifié d'une inscription nominative depuis deux ans au moins au nom du même actionnaire (voir en ce sens la section 5.4.4 du présent document d'enregistrement universel).

5.4 Principaux actionnaires

5.4.1 Evolution de la répartition du capital de la Société sur les 3 dernières années, sur une base non diluée

	Situation au 31 décembre 2020			Situation au 31 décembre 2019			Situation au 31 décembre 2018		
	Nbre d'actions	% du capital	% des droits de vote (1)	Nbre d'actions	% du capital	% des droits de vote	Nbre d'actions	% du capital	% des droits de vote
Famille Soula	1 519 683	21,6%	31,0%	1 536 983	22,1%	31,5%	1 527 983	22,0%	31,6%
Gérard Soula (*)	898 463	12,8%	18,4%	898 463	12,9%	18,5%	898 463	13,0%	18,7%
Olivier Soula (*)	310 040	4,4%	6,3%	307 490	4,4%	6,3%	305 490	4,4%	6,3%
Rémi Soula	293 690	4,2%	5,9%	313 540	4,5%	6,4%	306 540	4,4%	6,3%
Laure Soula	17 490	0,2%	0,4%	17 490	0,3%	0,4%	17 490	0,3%	0,4%
Investisseurs financiers	1 155 922	16,5%	23,7%	1 178 856	16,9%	23,9%	1 178 856	17,0%	23,9%
Innobio (a)	671 641	9,6%	13,8%	671 641	9,6%	13,4%	671 641	9,7%	13,5%
Fonds BioAM (b)	112 716	1,6%	2,3%	112 716	1,6%	2,3%	112 716	1,6%	2,3%
Sous total (a)+(b)	784 357	11,2%	16,1%	784 357	11,3%	15,7%	784 357	11,3%	15,8%
Fonds Amundi	1 570	0,0%	0,0%	1 570	0,0%	0,0%	1 570	0,0%	0,0%
Fonds Viveris	9 434	0,1%	0,2%	32 368	0,5%	0,7%	32 368	0,5%	0,6%
Oréo Finance	40 561	0,6%	0,8%	40 561	0,6%	0,8%	40 561	0,6%	0,8%
SHAM (2)	320 000	4,6%	6,6%	320 000	4,6%	6,6%	320 000	4,6%	6,7%
Salariés	151 830	2,2%	2,4%	118 415	1,7%	2,2%	104 305	1,5%	1,6%
Comité Scientifique (BSA)	700	0,0%	0,0%	700	0,0%	0,0%	700	0,0%	0,0%
Mme Takizawa (*)	0	0,0%	0,0%	0	0,0%	0,0%	0	0,0%	0,0%
Mme Smirnyagina (*)	0	0,0%	0,0%	0	0,0%	0,0%	0	0,0%	0,0%
Autocontrôle (3)	30 533	0,4%	0,0%	21 544	0,3%	0,0%	10 555	0,2%	0,0%
Autres actionnaires (4)	4 161 961	59,3%	42,9%	4 103 571	59,0%	42,4%	4 108 845	59,3%	42,8%
TOTAL	7 020 629	100,0%	100,0%	6 960 069	100,0%	100,0%	6 931 244	100,0%	100,0%

* Administrateurs de la Société

- (1) 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.
- (2) SHAM : Société Hospitalière d'Assurance Mutuelles
- (3) Actions auto-détenues dans le cadre du contrat de liquidité avec Kepler Cheuvreux.
- (4) En ce compris les actions le cas échéant détenues au porteur par les investisseurs financiers historiques de la Société.

A la date du présent document d'enregistrement universel, la Société n'a pas connaissance d'évolution significative de son actionariat depuis le 31 décembre 2020. Elle n'a connaissance d'aucun franchissement de seuil ni au cours de l'exercice clos le 31 décembre 2020 ni entre le 31 décembre 2020 et la date du présent document d'enregistrement universel.

5.4.2 Répartition du capital et des droits de vote au 31 décembre 2020 sur une base pleinement diluée

5

	Situation au 31 décembre 2020 (base non diluée)			Situation au 31 décembre 2020 (base diluée) (1)		
	Nbre d'actions	% du capital	% des droits de vote	Nbre d'actions	% du capital	% des droits de vote
Famille Soula	1 519 683	21,6%	31,0%	1 698 683	22,1%	30,7%
Gérard Soula (*)	898 463	12,8%	18,4%	1 007 463	13,1%	18,3%
Olivier Soula (*)	310 040	4,4%	6,3%	380 040	4,9%	6,6%
Rémi Soula	293 690	4,2%	5,9%	293 690	3,8%	5,6%
Laure Soula	17 490	0,2%	0,4%	17 490	0,2%	0,3%
Investisseurs financiers	1 155 922	16,5%	23,7%	1 155 922	15,0%	22,1%
Innobio (a)	671 641	9,6%	13,8%	671 641	8,7%	12,9%
Fonds BioAM (b)	112 716	1,6%	2,3%	112 716	1,5%	2,2%
Sous total (a)+(b)	784 357	11,2%	16,1%	784 357	10,2%	15,0%
Fonds Amundi	1 570	0,0%	0,0%	1 570	0,0%	0,0%
Fonds Viveris	9 434	0,1%	0,2%	9 434	0,1%	0,2%
Oréo Finance	40 561	0,6%	0,8%	40 561	0,5%	0,8%
SHAM (2)	320 000	4,6%	6,6%	320 000	4,2%	6,1%
Salariés	151 830	2,2%	2,4%	287 330	3,7%	3,6%
Comité Scientifique, consultants (BSA)	700	0,0%	0,0%	42 100	0,5%	0,4%
Mme Takizawa (*)	0	0,0%	0,0%	10 000	0,1%	0,1%
Mme Smirnyagina (*)	0	0,0%	0,0%	10 000	0,1%	0,1%
Autocontrôle (3)	30 533	0,4%	0,0%	30 533	0,4%	0,0%
Autres actionnaires (4)	4 161 961	59,3%	42,9%	4 463 464	58,0%	43,0%
TOTAL	7 020 629	100,0%	100,0%	7 698 032	100,0%	100,0%

* Administrateurs de la Société

- (1) 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.
- (2) SHAM : Société Hospitalière d'Assurance Mutuelles
- (3) Actions auto-détenues dans le cadre du contrat de liquidité avec Kepler Cheuvreux.
- (4) 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 ensemble à hauteur de 11,2% du capital et 16,1% des droits de vote au 31 décembre 2020 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% du capital et 6,6% 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.

5.4.5 Contrôle de la Société

A la date du présent document d'enregistrement universel, 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 d'enregistrement universel, 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 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

La Société n'a connaissance d'aucun accord dont la mise en œuvre pourrait entraîner un changement de son contrôle.

5.4.7 Etat des nantissements d'actions de la Société

Néant.

5.5 Conventions réglementées

Aucune convention n'a été conclue au cours de l'exercice écoulé, directement ou par personne interposée, 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) une société contrôlée par la Société au sens de l'article L. 233-3 du code de commerce.

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 société sur les comptes au 31 décembre 2020 est limité. Les dépenses qui s'élèvent à 0,4 million d'euros correspondent aux dépenses de personnel du salarié et à ses frais de déplacement et de représentation.

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 2020

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-Riom

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 et du Centre

5

Adocia

Assemblée générale d'approbation des comptes de l'exercice clos le 31 décembre 2020

Rapport spécial des commissaires aux comptes sur les conventions réglementées

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 réglementées.

Il nous appartient de vous communiquer, sur la base des informations qui nous ont été données, les caractéristiques, les modalités essentielles ainsi que les motifs justifiant de l'intérêt pour la société des conventions dont nous avons été avisés ou que nous aurions découvertes à l'occasion de notre mission, sans avoir à nous prononcer sur leur utilité et leur bien-fondé ni à rechercher l'existence d'autres conventions. 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 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 déjà approuvées 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 soumises à l'approbation de l'assemblée générale

Nous vous informons qu'il ne nous a été donné avis d'aucune convention autorisée et conclue 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 déjà approuvées par l'assemblée générale

Nous vous informons qu'il ne nous a été donné avis d'aucune convention déjà approuvée par l'assemblée générale dont l'exécution se serait poursuivie au cours de l'exercice écoulé.

Villeurbanne et Lyon, le 19 avril 2021

Les Commissaires aux Comptes

ODICEO

ERNST & YOUNG et Autres

Agnès Lamoine

Mohamed Mabrouk



Informations complémentaires

Chapitre 6

6	INFORMATIONS COMPLEMENTAIRES	212
6.1	Personnes responsables	212
6.1.1	Personne responsable du document d'enregistrement universel	212
6.1.2	Déclaration de la personne responsable	212
6.1.3	Responsable de l'information financière	212
6.2	Responsables du contrôle des comptes	213
6.2.1	Commissaires aux comptes titulaires	213
6.2.2	Attestation des honoraires versés aux commissaires aux comptes	213
6.3	Informations provenant des tiers, déclarations d'experts et déclarations d'intérêts	214
6.4	Documents accessibles au public	214
6.5	Tables de concordance	214
6.5.1	Table de concordance du rapport financier annuel	214
6.5.2	Table de concordance du rapport de gestion	215
6.5.3	Table de concordance du document d'enregistrement universel	216
	Glossaire	219

6 INFORMATIONS COMPLÉMENTAIRES

6.1 Personnes responsables

6.1.1 Personne responsable du document d'enregistrement universel

Monsieur Gérard Soula, président directeur général.

6.1.2 Déclaration de la personne responsable

« J'atteste, que les informations contenues dans le présent document d'enregistrement universel 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 l'ensemble des entreprises comprises dans la consolidation, et que le rapport de gestion inclut dans le présent document d'enregistrement présente un tableau fidèle de l'évolution des affaires, des résultats et de la situation financière de la société et de l'ensemble des entreprises comprises dans la consolidation et qu'il décrit les principaux risques et incertitudes auxquels elles sont confrontées ».

Le 19 avril 2021,

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 Commissaires aux comptes titulaires

ODICEO

représentée par Madame Agnès Lamoine, associée

115, boulevard Stalingrad, 69100 Villeurbanne,

membre de la Compagnie régionale des commissaires aux comptes de Lyon,

nommée 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

représentée 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,

nommée 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

6.2.2 Attestation des honoraires versés aux commissaires aux comptes

<i>En milliers d'euros normes françaises</i>	Ernst & Young		Odicéo	
	Exercice 2020 (12 mois)	Exercice 2019 (12 mois)	Exercice 2020 (12 mois)	Exercice 2019 (12 mois)
Commissariat aux comptes, certification, examen des comptes individuels et comptes consolidés	49	46	39	39
Autres prestations et diligences directement liées à la mission du commissaire aux comptes				
Sous-total Audit	49	46	39	39
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	49	46	39	39

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 d'enregistrement universel 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.

Pendant la durée de validité du présent document d'enregistrement universel, les documents suivants peuvent, le cas échéant, être consultés sur le site Internet de la Société (www.adocia.com):

- la dernière version à jour des statuts de la Société ;
- et plus généralement l'information réglementée au sens des dispositions du Règlement général de l'AMF.

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	Chapitre 3
6 Communiqué relatif aux honoraires des commissaires aux comptes	4.3.3.8
7 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	1.3
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	1.4
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	4.3.3.9
9 Participation des salariés au capital	2.2.1.2 et 4.3.3.7
10 Prises de participations significatives dans des sociétés ayant leur siège en France, ou prises de contrôle de telles sociétés ; cessions de telles participations	Chapitres 4 et 1
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	5.2.2
14 Evolution du titre - Risque de variation de cours	5.2.2
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	4.3.3.10
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 document d'enregistrement universel

Rubriques des annexes 1 et 2 du règlement délégué (UE) 2019/980 du 14 mars 2019	Chapitre(s) /Section(s)
1. PERSONNES RESPONSABLES, INFORMATIONS PROVENANT DE TIERS, RAPPORTS D'EXPERTS ET APPROBATION DE L'AUTORITE COMPETENTE	Chapitre 6
1.1 Identité des personnes responsables	6.1.1
1.2 Déclaration des personnes responsables	6.1.2
1.3 Déclaration ou rapport d'expert, informations concernant l'expert et déclaration de consentement	6.1.3
1.4 Attestation relative aux informations provenant de tierces parties	
1.5 Déclaration sans approbation préalable	
2. CONTROLEURS LEGAUX DES COMPTES	6.2.1
2.1 Identité des contrôleurs légaux	6.2.1
2.2 Changement éventuel	
3. FACTEURS DE RISQUES	1.4
4. INFORMATIONS CONCERNANT LA SOCIETE	Chapitre 1
4.1 Raison sociale et nom commercial de la Société	1.1.1
4.2 Liens, numéro d'enregistrement et LEI de la Société	1.1.1
4.3 Date de constitution et durée de vie de la Société	1.1.1
4.4 Siège social et forme juridique de la Société, législation régissant ses activités, pays dans lequel elle est constituée, adresse et numéro de téléphone du siège social, site internet	1.1.1
5. APERCU DES ACTIVITES	Chapitre 1
5.1 Principales activités	1.2.2
5.1.1 Nature des opérations	1.2.1
5.1.2 Nouveaux produits et services importants	1.2
5.2 Principaux marchés	1.2
5.3 Evènements importants	1.3
5.4 Stratégie et objectifs	1.2.2
5.5 Dépendance du Groupe à l'égard de brevets ou de licences, de contrats industriels, commerciaux ou financiers ou de nouveaux procédés de fabrication	1.2.4
5.6 Indicateurs du positionnement concurrentiel	
5.7 Investissements	1.2.4
5.7.1 Investissements importants réalisés au cours des trois derniers exercices	1.2.4
5.7.2 Principaux investissements en cours ou que compter réaliser la Société à l'avenir et pour lesquels ses organes de direction ont déjà pris des engagements fermes et méthodes de financement	1.2.4
5.7.3 Co-entreprises et engagements pour lesquels la Société détient une portion significative du capital	1.1.3.2
5.7.4 Questions environnementales	Chapitre 2
6. STRUCTURE ORGANISATIONNELLE	Chapitre 1
6.1 Description sommaire du Groupe	1.1
6.2 Liste des filiales importantes	1.1.3.2
7. EXAMEN DE LA SITUATION FINANCIERE ET DU RESULTAT	Chapitre 1.3
7.1 Situation financière	1.3.3
7.1.1 Evolution des résultats et de la situation financière de la Société	1.3.3
7.1.2 Prévisions de développement futur et activités en matière de recherche et de développement	1.3.5
7.2 Résultats d'exploitation	1.3.3
7.2.1 Facteurs importants, évènements inhabituels, peu fréquents ou nouveaux développements influant sensiblement le résultat du Groupe	1.3.3
7.2.2 Raisons des changements importants du chiffre d'affaires net ou des produits nets du Groupe	1.3.3
8. TRESORERIE ET CAPITAUX	Chapitres 1 et 5

8.1	Informations sur les capitaux de la Société	1.3.4 et Chapitre 5
8.2	Source et montant des flux de trésorerie	1.3.4
8.3	Informations sur les besoins de financement et la structure de financement de la Société	1.3.4 et 1.4.2.2
8.4	Informations concernant toute restriction à l'utilisation des capitaux pouvant influencer sur les opérations de la Société	Chapitre 5
8.5	Sources de financement attendues nécessaires pour honorer les engagements visés au 5.7.2 ci-dessus	
9	ENVIRONNEMENT REGLEMENTAIRE	Chapitre 1
10	INFORMATIONS SUR LES TENDANCES	Chapitre 1
10.1	Description des principales tendances et de tout changement significatif de performance financière du Groupe depuis la fin de dernier exercice	
10.2	Evènement susceptible d'influer sensiblement sur les perspectives du Groupe	
11	PREVISIONS OU ESTIMATION DU BENEFICE	Néant
11.1	Prévisions ou estimations de bénéfices publiés	
11.2	Déclaration énonçant les principales hypothèses de prévisions	
11.3	Déclaration de compatibilité avec les informations financières historiques et de conformité des méthodes comptables	
12	ORGANES D'ADMINISTRATION ET DE DIRECTION	Chapitre 3
12.1	Organes d'administration, de direction et de surveillance	3.2
12.2	Conflits d'intérêt au niveau des organes d'administration, de direction et de surveillance	3.2.5
13	REMUNERATIONS ET AVANTAGES	Chapitre 3
13.1	Montant des rémunérations versées et avantages en nature	3.2.1
13.2	Sommes provisionnées par la Société aux fins de versements de pensions, retraites ou autres avantages au profit des mandataires sociaux	3.2.2
14	FONCTIONNEMENT DES ORGANES D'ADMINISTRATION ET DE DIRECTION	Chapitre 3
14.1	Dates et expiration des mandats des membres des organes d'administration et de direction pour le dernier exercice	3.1.2
14.2	Contrats de service liant les membres des organes d'administration, de direction ou de surveillance de la Société	3.1.6
14.3	Informations sur les comités spécialisés de la Société	3.2
14.4	Gouvernement d'entreprise	Chapitre 3
14.5	Incidences significatives potentielles sur la gouvernance d'entreprise	
15	SALARIES	Chapitre 2 et chapitre 3
15.1	Nombre de salariés	2.2.3
15.2	Participations et stock -options des personnes visées au 12.1 ci-dessus	4.1.6.3 et 4.3
15.3	Accord prévoyant une participation des salariés au capital de la Société	néant
16	PRINCIPAUX ACTIONNAIRES	Chapitre 5
16.1	Actionnaires détenant plus de 5% du capital social ou des droits de vote de la Société	5.4
16.2	Existence de droits de vote différents	5.4
16.3	Contrôle direct ou indirect de la Société	5.4
16.4	Accord dont la mise en œuvre pourrait entraîner un changement de contrôle	Néant
17	TRANSACTIONS AVEC DES PARTIES LIEES	Chapitre 4 et 5.5
18	INFORMATIONS FINANCIERES CONCERNANT L'ACTIF ET LE PASSIF, LA SITUATION FINANCIERE ET LES RESULTATS DE LA SOCIETE	Chapitre 4
18.1	Informations financières historiques	
18.1.1	informations financières historiques auditées pour les trois derniers exercices et le rapport d'audit	
18.1.2	Changement de date de référence comptable	
18.1.3	Normes comptables	
18.1.4	Changement de référentiel comptable	
18.1.5	Bilan, compte de résultat, variation des capitaux propres, tableaux des flux de trésorerie, méthodes comptables et notes explicatives	
18.1.6	Etats financiers consolidés	
18.1.7	Date des dernières informations financières	

18.2	Informations financières intermédiaires et autres	
18.3	Audit des informations financières annuelles historiques	
18.3.1	Audit indépendant des informations financières annuelles historiques	
18.3.2	Autres informations auditées	
18.3.3	Source des informations non auditées et raisons de l'absence d'audit	
18.4	Informations financières pro forma	
18.5	Politique en matière de dividendes	
18.5.1	Description de la politique de distribution de dividendes et de toute restriction applicable	
18.5.2	Montant des dividendes par action pour les trois derniers exercices	
18.6	Procédures judiciaires et d'arbitrage	
18.7	Changement significatif de la situation financière de la Société	
19	INFORMATIONS SUPPLEMENTAIRES	Chapitre 5
19.1	Capital social	5.1
19.1.1	Montant du capital souscrit, nombre d'actions émises, et totalement libérées et valeur nominale par action, nombre d'actions autorisées	5.1
19.1.2	Informations relatives aux actions non représentatives du capital	5.1.2
19.1.3	Nombre, valeur comptable et valeur nominale des actions détenues par la Société	5.1.4
19.1.4	Informations relatives aux valeurs mobilières convertibles, échangeables ou assorties de bons de souscription	Chapitre 5
19.1.5	Informations sur les conditions régissant tout droit d'acquisition et/ou toute obligation attaché(e) au capital autorisé, non émis, ou sur toute entreprise visant à augmenter le capital	
19.1.6	Informations sur le capital de tout membre du Groupe faisant l'objet d'une option ou d'un accord conditionnel ou inconditionnel prévoyant de le placer sous option	néant
19.1.7	Historique du capital social	5.1
19.2	Acte constitutif et statuts	5.3
19.2.1	Registre et objet social	5.3.1
19.2.2	Droits, privilèges et restrictions attachés à chaque catégorie d'actions	5.3.3
19.2.3	Disposition ayant pour effet de retarder, différer ou empêcher un changement de contrôle	5.3.5
20	CONTRATS IMPORTANTS	1.2.5.1
21	DOCUMENTS DISPONIBLES	

Glossaire

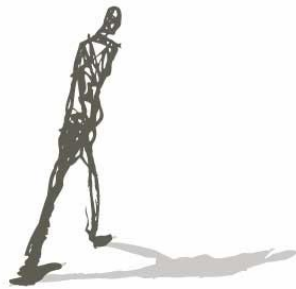
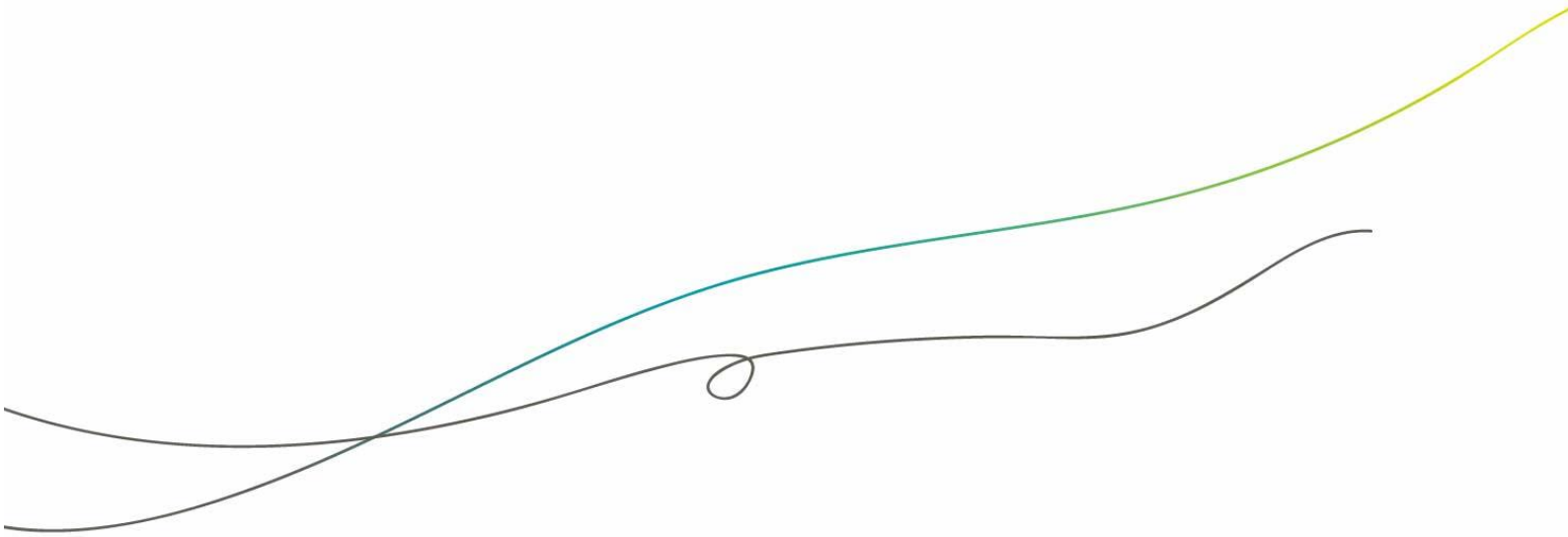
AFSSAPS	Agence Française de Sécurité Sanitaire et Produits de Santé. Cette autorité évalue la sécurité d'emploi des produits de santé, assure leur surveillance, contrôle leur qualité en laboratoire et inspecte leurs sites de fabrication, de distribution et d'essais, et mène également des actions d'information 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	States	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

innovative medicine
for everyone, everywhere

115 avenue Lacassagne
69 003 Lyon - FRANCE
Tél. +33 4 72 610 610
Fax. +33 4 72 363 967

www.adocia.com