



ADOCIA

Innovative Medicine

for everyone, everywhere

2021

Document d'Enregistrement Universel

ADOCIA



des médicaments innovants
pour tous, partout

Société anonyme au capital de 727 095,60 euros.

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



Le document d'enregistrement universel a été déposé le 21 avril 2022 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.

Le document d'enregistrement universel valant rapport financier annuel au format pdf est une reproduction de la version officielle du document d'enregistrement universel valant rapport financier annuel 2021 qui a été établi au format ESEF et qui est disponible sur le site Internet de la Société (www.adocia.com) ainsi que sur le site Internet de l'Autorité des marchés financiers (www.amf-france.org). Des exemplaires du présent document d'enregistrement universel sont également disponibles sans frais auprès de la Société au 115, avenue Lacassagne, 69003 Lyon.

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 2021 figurent aux pages 136 à 177 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 2021 est présenté en pages 178 à 183 du présent document d'enregistrement universel.

Les comptes annuels établis en normes françaises pour l'exercice clos au 31 décembre 2021 figurent en pages 184 à 206 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 2021 est présenté en pages 207 à 213.

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

- les comptes consolidés relatifs à l'exercice clos le 31 décembre 2020 et les rapports d'audit correspondants figurant au paragraphe 4.1 et 4.2 du document de référence de l'exercice 2020 déposé auprès de l'AMF en date du 20 avril 2021 sous le n° D.21-0330,
- les comptes consolidés relatifs à l'exercice clos le 31 décembre 2019 et les rapports d'audit correspondants 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,

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 1.2 « 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 | 8 | 5 | INFORMATIONS SUR LA SOCIETE ET SUR SON CAPITAL | 216 |
| 1.1 | Présentation d'Adocia et évolution de la Société | 8 | 5.1 | Capital social | 216 |
| 1.2 | Description des activités | 12 | 5.2 | Capital autorisé | 218 |
| 1.3 | Analyse et commentaires sur les activités de l'exercice | 62 | 5.3 | Actes constitutifs et statuts | 219 |
| 1.4 | Facteurs de risques | 71 | 5.4 | Principaux actionnaires | 222 |
| 2 | INFORMATION EN MATIERE SOCIALE, ENVIRONNEMENTALE ET SOCIETALE | 90 | 5.5 | Conventions réglementées | 225 |
| 2.1 | Note méthodologique | 90 | 6 | INFORMATIONS COMPLEMENTAIRES | 230 |
| 2.2 | Informations sociales | 91 | 6.1 | Personnes responsables | 230 |
| 2.3 | Informations environnementales | 96 | 6.2 | Responsables du contrôle des comptes | 231 |
| 2.4 | Informations sociétales : informations relatives aux engagements sociétaux en faveur du développement durable | 99 | 6.3 | Informations provenant des tiers, déclarations d'experts et déclarations d'intérêts | 232 |
| 3 | GOVERNANCE D'ENTREPRISE | 104 | 6.4 | Documents accessibles au public | 232 |
| 3.1 | Code de gouvernance | 104 | 6.5 | Tables de concordance | 232 |
| 3.2 | Rémunérations et avantages des dirigeants et des administrateurs | 119 | 6.6 | Glossaire | 237 |
| 3.3 | Procédures de gestion des risques et de contrôle interne mises en place par la Société | 128 | | | |
| 4 | COMPTES ANNUELS AU 31 DECEMBRE 2021 | 136 | | | |
| 4.1 | Comptes consolidés | 136 | | | |
| 4.2 | Rapport des commissaires aux comptes sur les comptes consolidés | 178 | | | |
| 4.3 | Comptes annuels sociaux | 184 | | | |
| 4.4 | Rapport des commissaires aux comptes sur les comptes sociaux | 207 | | | |

01



Présentation d'Adocia et de ses activités

Chapitre 1

| | | |
|------------|--|-----------|
| 1 | PRESENTATION D'ADOCIA ET DE SES ACTIVITES | 8 |
| 1.1 | Présentation d'Adocia et évolution de la Société | 8 |
| 1.1.1 | Présentation juridique de la Société | 8 |
| 1.1.2 | Présentation générale de la Société | 8 |
| 1.1.3 | Organigramme | 10 |
| 1.1.4 | Investissements et propriétés immobilières | 11 |
| 1.2 | Description des activités | 12 |
| 1.2.1 | Missions | 12 |
| 1.2.2 | La plateforme technologique BioChaperone® | 14 |
| 1.2.3 | Présentation du pipeline | 15 |
| 1.2.4 | Pipeline d'Adocia pour le traitement du diabète | 17 |
| 1.2.5 | Pipeline d'Adocia pour le traitement de l'obésité | 45 |
| 1.2.6 | La plateforme de délivrance orale des peptides | 48 |
| 1.2.7 | Propriété intellectuelle | 49 |
| 1.2.8 | Contrats importants | 54 |
| 1.3 | Analyse et commentaires sur les activités de l'exercice | 62 |
| 1.3.1 | Principales activités de l'exercice | 62 |
| 1.3.2 | Présentation des comptes | 64 |
| 1.3.3 | Situation financière et affectation du résultat | 64 |
| 1.3.4 | Trésorerie, financement et capitaux | 68 |
| 1.3.5 | Evolution prévisible, perspectives d'avenir et événements significatifs postérieurs à la clôture de l'exercice | 70 |
| 1.4 | Facteurs de risques | 71 |
| 1.4.1 | Risques liés à l'activité de la Société | 72 |
| 1.4.2 | Risques financiers | 76 |
| 1.4.3 | Risques liés à la dépendance de tierces parties | 80 |
| 1.4.4 | Risques réglementaires et juridiques | 82 |
| 1.4.5 | Assurance et couverture de risque | 86 |
| 1.4.6 | Faits exceptionnels et litiges | 87 |

1 PRESENTATION D'ADOCIA ET DE SES ACTIVITES

1.1 Présentation d'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 969500ZL79KYH9PTYP78.

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 six produits en phase clinique et des produits en phase préclinique.

Le pipeline clinique d'Adocia comprend cinq formulations innovantes d'insulines pour le traitement du diabète : deux formulations d'insulines ultra-rapides basées sur l'insuline rapide lispro (BioChaperone® Lispro U100 et U200), une combinaison fixe de l'insuline lente glargine et de l'insuline à action rapide lispro (BioChaperone® Combo) et deux combinaisons d'insulines prandiales avec du pramlintide, un analogue de l'amyline (M1Pram et BioChaperone® LisPram). 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 des produits bi-hormonaux dans le traitement du diabète : une combinaison de l'insuline rapide aspart avec du pramlintide (BioChaperone® AsPram) et une combinaison fixe associant de l'insuline glargine avec un analogue du récepteur au GLP-1 (BioChaperone® Glargine Liraglutide). A cela s'ajoutent trois produits multi-hormonaux dans le traitement de l'obésité : une combinaison de glucagon et

d'exenatide (BioChaperone® GluExe), une combinaison de pramlintide et d'exenatide (PramExe) ainsi qu'une triple combinaison de pramlintide, glucagon et exenatide (BioChaperone® PramGluExe).

Adocia appuie le développement de son portefeuille sur trois plateformes technologiques : 1) La plateforme BioChaperone® améliore l'efficacité et/ou la sécurité des protéines thérapeutiques, tout en facilitant leur utilisation par les patients ; 2) Une plateforme destinée à améliorer les techniques de thérapie cellulaire grâce à une matrice hydrogel ; 3) Une plateforme de délivrance orale de peptides.

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 signé 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 » 1.2.8.4 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 Driveln 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 clés 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 obligatoire assortie de bons de souscription d'actions (BSA), pour financer le développement de son portefeuille de produits.

Depuis, 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.

L'année 2021 a été marquée par des avancées majeures au sein de notre portefeuille d'insulines et par l'obtention d'importantes preuves de concept sur de nouvelles plateformes technologiques en thérapie cellulaire et délivrance orale de peptides. Pour accélérer le développement de ces innovations, Adocia a réalisé en octobre 2021 un financement de 7 millions d'euros composé, d'une part, d'une émission d'obligations convertibles souscrites auprès d'investisseurs européens pour un montant total de 6 millions d'euros nets et, d'autre part, d'une augmentation de capital d'1 million d'euros souscrite par Gérard Soula, co-fondateur d'Adocia.

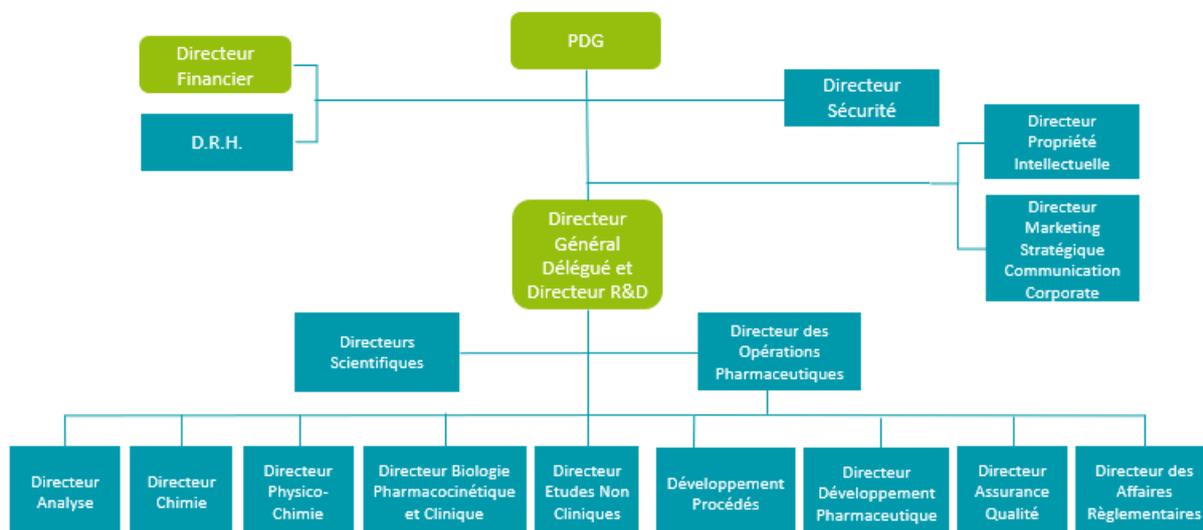
Enfin, dans un contexte immobilier favorable, Adocia a réalisé en mars 2022 une opération de cession-bail de l'immeuble dont elle est propriétaire, lui permettant de soutenir sa croissance tout en sécurisant son occupation sur son site historique.



1.1.3 Organigramme

1.1.3.1 Organisation de la Société

A la date 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 3.1.2.4 du présent document d'enregistrement universel

Dr. Olivier Soula, PhD, MBA – Directeur Général Délégué, Directeur R&D : cf. paragraphe 3.1.2.4 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 Ramolino 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

1.1.4 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 2021 (12 mois) | Exercice 2020 (12 mois) | Exercice 2019 (12 mois) |
|------------------------------------|----------------------------|----------------------------|----------------------------|
| Immobilisations incorporelles | - | - | 13 |
| Terrains et constructions | - | - | 234 |
| Autres immobilisations corporelles | 159 | 148 | 1 798 |
| Immobilisations financières | - | 12 | 35 |
| TOTAL | 159 | 160 | 2 081 |

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.

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 totale 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 finalisés en 2019.

Le 28 mars 2022, Adocia a réalisé une opération de cession-bail de son bâtiment. La cession du bâtiment a porté sur l'ensemble de l'actif immobilier pour un montant net de près de 19 millions d'euros correspondant au prix de cession (23,2 millions d'euros) minoré du remboursement des dettes (4,4 millions d'euros) qui avaient été contractées afin de financer l'achat du bâtiment en 2016, et qui ont été totalement remboursées dans le cadre de l'opération de cession. Le contrat de bail prévoit qu'Adocia continue à occuper le bâtiment pour une durée de 12 ans ferme, avec une option pour neuf années supplémentaires. Le montant annuel du loyer s'élève à 1,04 million d'euros et porte sur la totalité des surfaces du bâtiment, des parkings et du hangar.

1

▪ 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 2022, 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.

Dans le contrat de bail signé le jour de la cession de l'actif immobilier, le bailleur s'est engagé à financer à hauteur de 5 millions d'euros des travaux de rénovation des plateaux encore inoccupés par Adocia, et ce, moyennant une augmentation des loyers.

1.2 Description des activités

1.2.1 Missions

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, de l'obésité 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 ce faire, Adocia s'appuie sur sa plateforme technologique brevetée BioChaperone® ainsi que sur un savoir-faire porté par une équipe hautement qualifiée. Cette expertise historique dans la formulation de protéines thérapeutiques a permis à Adocia d'avoir actuellement six produits au stade clinique et deux en préclinique.

Depuis 2020, Adocia a fait entrer une nouvelle vague d'innovation dans son pipeline. Forte de son expérience en formulation et de ses connaissances des maladies métaboliques, c'est tout naturellement qu'Adocia a fait rentrer trois nouveaux axes pour assurer les relais de croissance future de son pipeline en terme d'innovation. A ce jour en préclinique, les travaux d'Adocia portent sur :

- Une plateforme technologique pour la thérapie cellulaire, en se concentrant en premier lieu sur son application dans le diabète
- Une plateforme de délivrance orale des peptides
- Des formulations multi-hormonales innovantes pour le traitement de l'obésité, pour une administration par des pompes

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 ».

Adocia a pour objectif 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. Par exemple, 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.

- **Adocia, une approche unique pour faire face à un triple défi**

Le diabète et l'obésité sont deux pathologies intimement liées. Causées par le dérèglement de certaines hormones communes (glucagon, amyline, GLP-1 RA...), elles peuvent être à la fois cause et conséquence l'une de l'autre.

En 2021, plus de 537 millions de personnes sont atteintes de diabète dans le monde, soit près d'une personne sur dix¹. 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 adhésion aux traitements, ainsi que d'une dégradation sur le long terme de la qualité des soins.

L'obésité quant à elle enregistre une très forte croissance depuis les dernières décennies. A ce jour, l'Organisation Mondiale de la Santé (OMS) estime que 1,9 milliards de personnes sont obèses ou en surpoids (IMC>25 kg/m²) dans le monde.

La question se pose de la capacité des systèmes de santé à faire face aux dépenses colossales engendrées par ces maladies, dans un contexte d'augmentation globale de la pression sur les dépenses de santé. En 2021, les dépenses mondiales consacrées au diabète s'élèvent à 966 milliards de dollars¹. Le Milken Institute a quant à lui évalué les dépenses de santé (directes et indirectes) liées à l'obésité à \$1.72 trillion par an, pour les Etats-Unis à eux seuls³.

Adocia considère donc que tout nouveau traitement 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 ;
- **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, basée sur deux axes.

Elle consiste d'une part 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 s'appuie sur son **expertise en matière de formulations d'hormones**, et sur ses technologies propriétaires de formulation : la **plateforme BioChaperone®** et la **plateforme de délivrance orale des peptides**.

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

¹ Fédération Internationale du diabète, Atlas, 10^{ème} édition, 2021

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

³ America's Obesity Crisis: The Health and Economic Costs of Excess Weight, Milken Institute, Sept. 2020

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 ses plateformes 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 et de l'obésité. Chaque produit vise à répondre à des besoins médicaux non-couverts ou très partiellement couverts.

En parallèle, Adocia prépare les traitements innovants de demain et a lancé un programme de recherche sur la **thérapie cellulaire**. Aujourd'hui, cette technique existe pour le traitement du diabète et consiste à greffer des cellules pancréatiques vivantes aux patients diabétiques afin de restaurer le contrôle de la glycémie. Néanmoins, elle est restreinte à une faible population car, d'une part les donneurs sont rares et d'autre part elle nécessite d'avoir recours aux traitements immunosuppresseurs. L'objectif d'Adocia est de concevoir une matrice hydrogel innovante capable de maintenir l'activité des cellules tout en les protégeant d'une dégradation par le système immunitaire.

Au-delà de l'amélioration significative de la qualité de vie des patients, cette technologie peut avoir un réel impact économique. Adocia entend déployer cette approche innovante à d'autres types de cellules et de pathologies lorsque la preuve de concept sera établie, afin d'en faire bénéficier un maximum de patients.

1

1.2.2 La plateforme technologique BioChaperone®

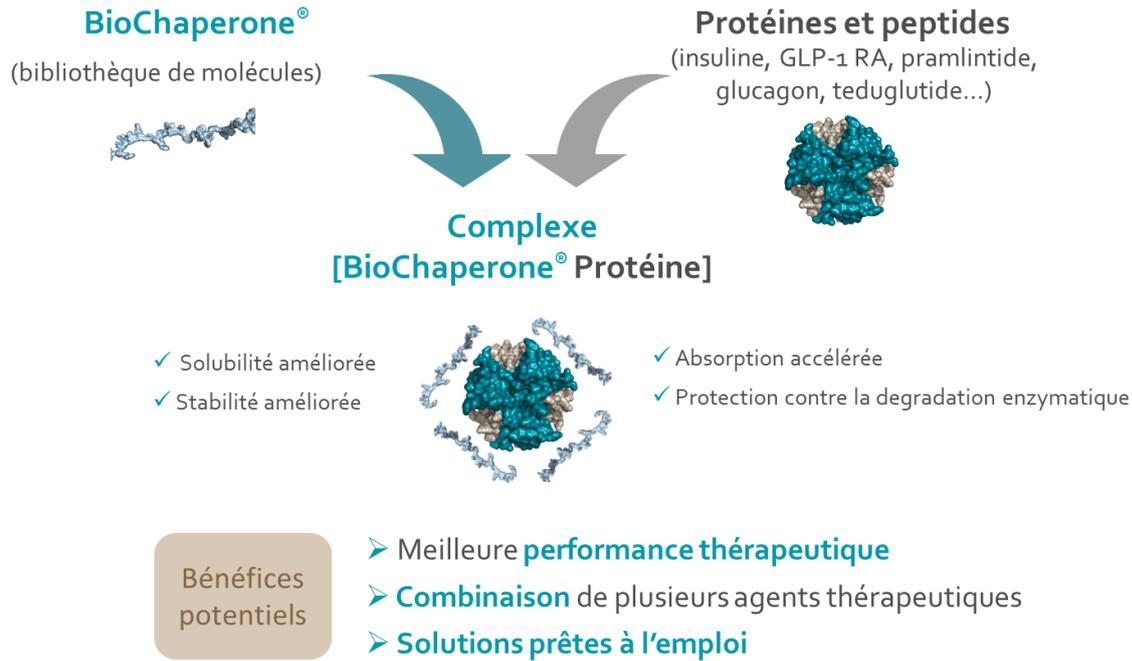
Adocia a conçu et développé une plateforme technologique à partir de polymères, oligomères et petites molécules innovants, baptisée BioChaperone®. Ces composés ont la propriété de s'associer spontanément avec certaines protéines thérapeutiques. Cette association, non covalente, peut permettre d'augmenter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



1

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

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

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 contenant. Outre cet axe de protection, Adocia dispose également de familles de brevets couvrant des compositions contenant des principes actifs avec ou sans BioChaperone.

1.2.3 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 2021, 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.

Pour le traitement du diabète, le pipeline clinique d'Adocia comprend à ce jour des formulations innovantes :

- 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 pramlintide: **M1 Pram**

- Insuline lispro et pramlintide: **BioChaperone LisPram**
- Insuline aspart et pramlintide: **BioChaperone AsPram**
- Une formulation aqueuse de glucagon prête-à-l'emploi : **BioChaperone Glucagon**

Adocia a également plusieurs projets en phase **préclinique** :

- Une combinaison d'insuline glargine avec des GLP-1 RA : **BioChaperone Glargine Liraglutide**
- Un **hydrogel** assurant l'encapsulation de cellules pancréatiques, utilisées en thérapie cellulaire

Pour le traitement de l'obésité, les produits suivants, actuellement en **préclinique**, sont destinés à une délivrance par pompe :

- Une combinaison de pramlintide et d'agoniste du récepteur au GLP-1 (GLP-1 RA) : **PramExe**
- Une combinaison de glucagon et de GLP-1 RA : **BioChaperone GluExe**
- Une combinaison triple de pramlintide, de glucagon et de GLP-1 RA : **BioChaperone PramGluExe**

Enfin, en **préclinique**, une **plateforme de délivrance orale des peptides**, pour des applications dans le traitement du diabète, de l'obésité, et d'autres maladies métaboliques

- Première application à un agoniste du récepteur aux GLP-1 pour le traitement du diabète

1

| | | Préclinique | Phase 1 | Phase 2 | Phase 3 |
|---------|--------------------------------------|-------------------------|---------|---------|---------|
| | Insuline Ultra Rapide | BC Lispro U100 / U200 | | | |
| | Combinaison Insulines Rapide + Lente | BC Combo U200 | | | |
| | Traitement de l'hypoglycémie | BC Glucagon | | | |
| Diabète | | M1Pram | | | |
| | Thérapie Multi-Hormonale | BC LisPram BC AsPram | | | |
| | | BC GluLira | | | |
| | Thérapie cellulaire du diabète | | | | |
| Obésité | | PramExe | | | |
| | Thérapie Multi-Hormonale | BC GluExe | | | |
| | | BC PramGluExe | | | |
| | Délivrance Orale de peptides | | | | |

1.2.4 Pipeline d'Adocia pour le traitement du diabète

1.2.4.1 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 Diabète⁴ estime qu'entre 2021 et 2045 le nombre de personnes avec un diabète dans le monde devrait croître de près de 46% (au sein de la population âgée de 20 à 79 ans) et ainsi passer de 537 millions de personnes à 783 millions. Si l'Europe (+ 13%) et l'Amérique du Nord (+ 24%) 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 134% d'ici 2045. Aujourd'hui, 3 personnes sur 4 atteintes de diabète vivent dans des pays à revenu faible ou intermédiaire.

Notons également qu'en 2021, 1 adulte vivant avec le diabète sur 2 n'est pas diagnostiqué (240 millions de personnes).

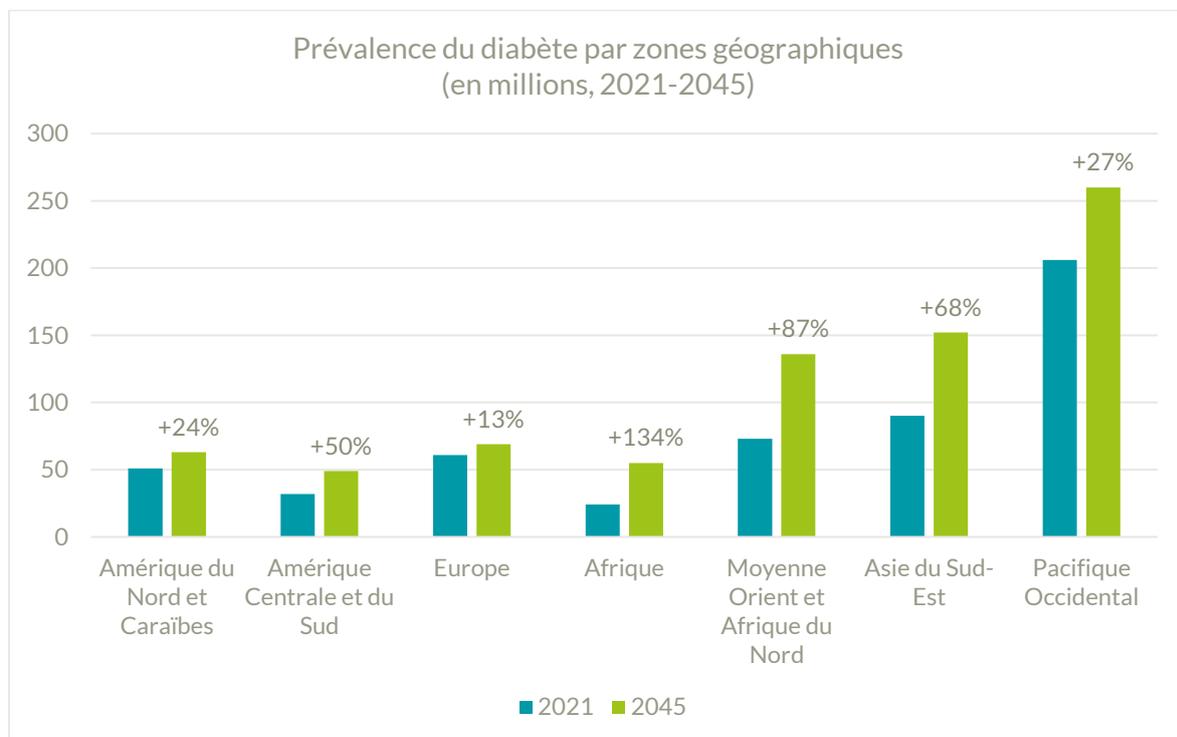


Figure 1 : Estimations du nombre de diabétiques (en millions) au sein de la population âgée de 20 à 79 ans au niveau mondial en 2021 et prévisions pour 2045. Les pourcentages indiquent le taux de croissance entre 2021 et 2045 par région. Source : Fédération Internationale du Diabète, 10^{ème} édition 2021

- **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.

⁴ Diabetes Atlas 10^{ème} édition (2021), Fédération Internationale du Diabète

1

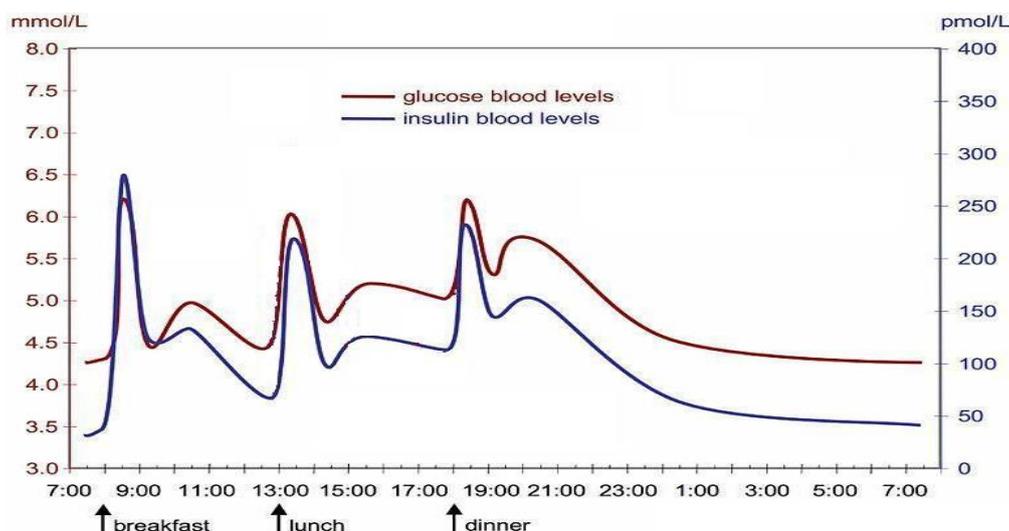


Figure 2 : Représentation schématique de l'évolution de la glycémie (en rouge) et de la sécrétion d'insuline (en bleu) chez le sujet sain pendant une journée.

L'insuline joue un rôle majeur dans le contrôle de la glycémie, en permettant au glucose circulant d'entrer dans les cellules. Chez le sujet sain, la montée 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 2021, on estime que 6,7 millions de morts étaient attribuables au diabète⁵, ce qui équivaut à un décès toutes les cinq 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 nerfs⁶⁷:

- 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 ;

⁵ Diabetes Atlas 10^{ème} édition (2021), Fédération Internationale du Diabète

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

⁷ Etude DTTC, NEJM, 1993, 329(14); Etude EDIC NEJM, 2005, 353(25)

- La rétinopathie diabétique est une cause importante de cécité résultant de l'accumulation de lésions des petits vaisseaux de la rétine ; au bout de 15 ans, environ 2 % des diabétiques perdent la vue et environ 10 % ont un grave handicap visuel ;
- Les neuropathies diabétiques sont des lésions nerveuses causées par le diabète ; jusqu'à 50% des diabétiques en souffrent. Les symptômes courants sont des fourmillements, des douleurs, un engourdissement ou une faiblesse dans les pieds et les mains. La neuropathie, associée à une mauvaise circulation sanguine, augmente le risque d'ulcère veineux et d'ulcère du pied, qui peut conduire à une amputation ;
- Le risque global de décès est au moins deux fois plus important chez les personnes avec un diabète.
- 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 dépressifs⁸ ;
 - 70% des personnes avec un diabète de type 2 développeront au cours de leur vie un déclin cognitif⁹, 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%¹⁰ de développer une démence.

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%¹¹. 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%¹².

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%¹³. 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.

⁸ De Groot et al, Am Psychol 2016 ; Roy et al J Aff Dis 2012

⁹ Ott et al, Neurology 1999

¹⁰ Roriz-Filho et al, Biochim Biophys Acta 2009

¹¹ Epidemiology of Type 1 Diabetes, David M Maahs et al. Endocrinol Metab Clin North Am. 2010 Sep; 39(3): 481-497

¹² Service de diabétologie du Pr Altman de l'Hôpital européen Georges Pompidou (<http://www.hegp.fr/diabeto/causetype1.html>)

¹³ Business Insights - The Diabetes Market Outlook to 2016 - Mai 2011

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.

Représentation schématique du pattern hormonal¹

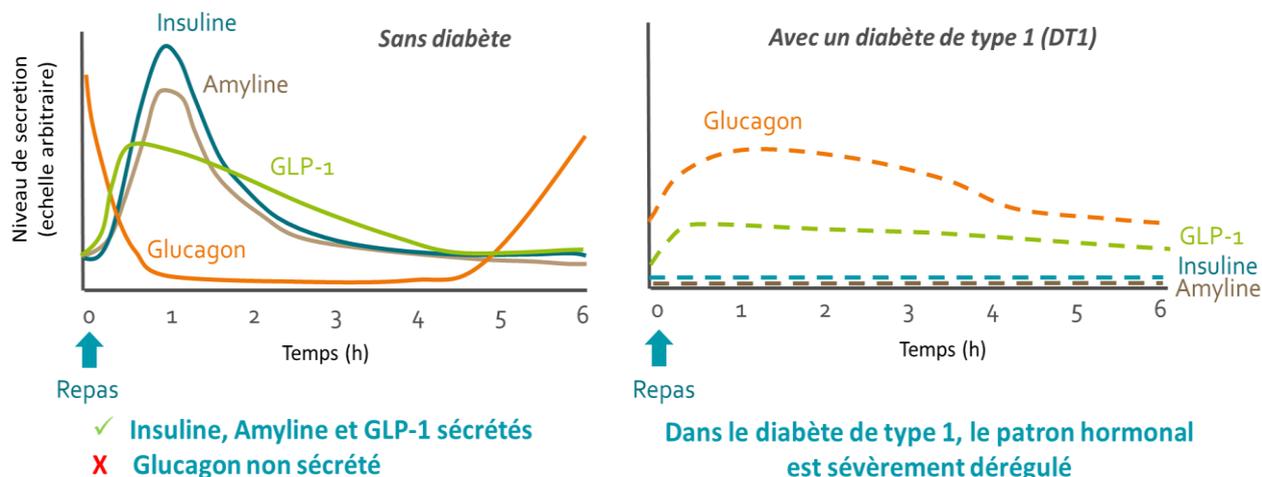


Figure 3 : Représentation schématique de la sécrétion d'hormones métaboliques clés au moment d'un repas : l'insuline, l'amyline, le GLP-1 et le glucagon. Source : Adocia, adapté d'après Toff-Neilsen et al, *J. Clin Endocrinol Metab* 2001 ; 86 : 3717-3723 ; Cummings DE et al, *Diabetes* 2001 ; 50 : 1714-1719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

En particulier, quatre hormones jouent un rôle clé dans le contrôle de la glycémie : l'insuline, l'amyline et le GLP-1 sont hypoglycémiant, alors que le glucagon est hyperglycémiant (cf. Figure 3).

- **L'insuline** et **l'amyline** agissent en synergie. L'insuline et l'amyline sont co-sécrétées par les cellules bêta du pancréas, à un niveau dit « basal » entre les repas, et à un niveau plus élevé à chaque fois que l'on mange (niveau dit « prandial »). L'insuline agit sur le foie, les muscles et les tissus adipeux pour favoriser la captation par ces organes du sucre qui circule dans le sang. L'amyline agit également en réprimant la sécrétion du glucagon au niveau du pancréas, en favorisant une sensation de satiété au niveau du cerveau et en ralentissant la vidange gastrique.
- Le **GLP-1** (« 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 sévères¹⁴.

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

- Les insulines :
 - Prandiales (hormones à action courte, pour un usage au moment des repas) :

¹⁴ D. Nathan et al, *Diabetes Care* 2014 Jan ; 37(1) : 9-16 (overview of the Diabetes Control and Complications Trial)

- Insuline recombinante humaine (aussi appelée « rHI ») : Humulin[®], Eli Lilly ; Novolin[®], Novo Nordisk ; Insuman[®], Sanofi...
- Analogues rapides de l'insuline : insuline lispro (Humalog[®], Eli Lilly ou Admelog[®], Sanofi), insuline aspart (Novolog/NovoRapid[®], Novo Nordisk) ; insuline glulisine (Apidra[®], Sanofi)...
- Analogues ultra-rapides de l'insuline : insuline lispro-aabc (Lyumjev[®], Eli Lilly), insuline aspart (Fiasp[®], Novo Nordisk)...
- Basales (hormones à action longues pour contrôler la glycémie en période de jeûne) : insuline glargine (Lantus[®] et Toujeo[®], Sanofi ; Abasaglar[®], Lilly) ; insuline detemir (Levemir[®], Novo Nordisk) ; insuline degludec (Tresiba[®], Novo Nordisk)...
- Prémix (assurant à la fois la régulation prandiale et la basale) : Humalog Mix[®], Eli Lilly, NovoMix[®]/Novolog Mix[®], Novo Nordisk
- Les analogues de l'amyline : pramlintide (Symlin[®], AstraZeneca) ;
- Les agonistes au récepteur du GLP-1 : exenatide (Byetta[®], AstraZeneca), lixisenatide (Lyxumia[®], Sanofi)¹⁵...
- 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.

1.2.4.2 Les traitements du diabète – l'insulinothérapie

Le diabète est une pandémie mondiale qui touchait 537 millions de personnes en 2021 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 dollars¹⁶, 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

¹⁵ 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).

¹⁶ Novo Nordisk, Investors Presentation First Nine Months of 2018, November 2018.

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).

2021 a marqué le centenaire de la découverte de l'insuline par McLeod, Banting et Best. Et c'est le 23 janvier 1922 que Leonard Thompson, âgé de 14 ans, était le premier patient à recevoir de l'insuline¹⁷. Historiquement, la première insulinothérapie consistait en l'administration d'insuline animale purifiée, puis, à partir des années 1980, d'insuline recombinante humaine. 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, aspart ou glulisine), soit de rallonger leur action basale (insuline glargine, detemir ou degludec). Des insulines prémix à base d'insuline humaine recombinante ou d'insulines analogues 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 prémix).

1

1.2.4.3 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 maladie¹⁸. 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 proposé¹⁹ 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.

¹⁷ <https://insulin100.utoronto.ca/>

¹⁸ Etude DTTC, NEJM, 1993, 329 (14); Etude EDIC NEJM, 2005, 353 (25)

¹⁹ 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...

Les recommandations de l'American Diabetes Association publiés en janvier 2022 vont dans ce sens, en préconisant notamment l'utilisation des outils de Mesure du Glucose en Continu (CGM) afin d'obtenir plus d'indices sur la gestion de la glycémie²⁰.

▪ Tendances 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 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.

▪ Tendances 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 induite 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.

Le 28 juillet 2021, la FDA (U.S. Food and Drug Administration) a autorisé l'interchangeabilité de Semglee avec Lantus, ce qui est une première pour un biosimilaire de l'insuline aux USA²¹.

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.).

²⁰ Glycemic Targets: Standards of Medical Care in Diabetes – 2022 Diabetes Care 2022 ; 45(Suppl. 1) : S83–S96

²¹ <https://www.fda.gov/news-events/press-announcements/fda-approves-first-interchangeable-biosimilar-insulin-product-treatment-diabetes>

1.2.4.4 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 analogues de l'insuline actuellement sur le marché. Aujourd'hui, les analogues actuellement commercialisés doivent être injectés 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. 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). Sur le long terme, l'hyperglycémie chronique est corrélée à des complications graves du diabète.

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.
- **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. Cela permet également de limiter l'utilisation des consommables – un stylo ou un cathéter pouvant ainsi durer deux fois plus longtemps.

- **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 signé 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 depuis²².

²² 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 " 1.2.8.4 du présent document de référence.

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 comprend 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®.

Le 13 octobre 2021, Adocia a annoncé que THDB a reçu de la part de l'autorité réglementaire chinoise, la CDE, l'autorisation d'initier le programme de Phase 3 de BioChaperone® Lispro en Chine.

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 programme 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 testé avec succès dans 11 études cliniques, sur plus de 250 personnes avec un diabète de type 1 ou 2. BioChaperone Lispro a ainsi confirmé son profil ultra-rapide par rapport aux insulines prandiales de référence lispro et aspart, à la fois injecté 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)

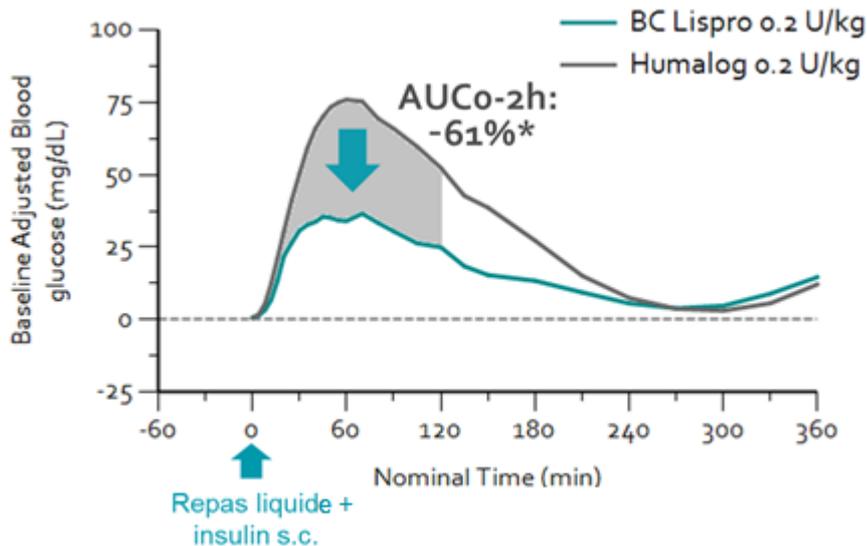
Adocia a initié, dès mai 2014, une deuxième étude clinique visant à évaluer la linéarité de l'effet de BioChaperone Lispro U100 pour différentes doses dans une gamme couvrant les besoins de la plupart des patients (0,1 ; 0,2 et 0,4 UI/kg). Les résultats positifs de cette étude ont été publiés en septembre 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).



1

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.

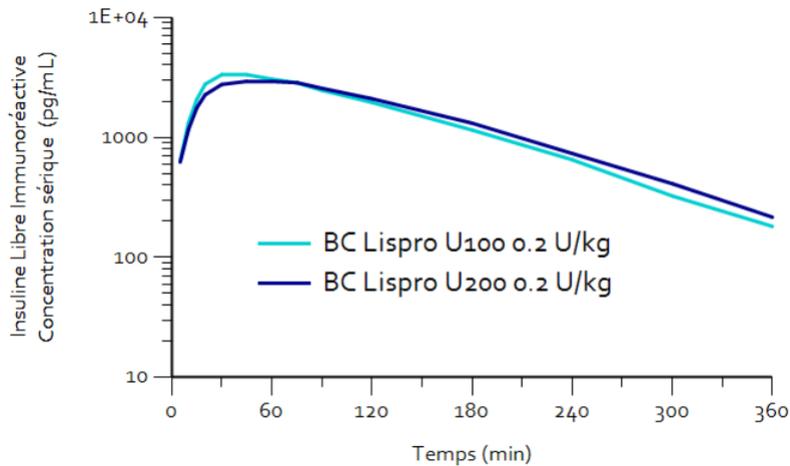


Figure 5: Profils pharmacocinétiques moyens (variation du taux d'insuline dans le sang) de BioChaperone Lispro U100 (courbe bleu clair) et de BioChaperone Lispro U200 (courbe bleu foncé) obtenus chez 26 volontaires sains.

1

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 lecture²³.

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

²³ 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

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).

1

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

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

BioChaperone Lispro a rempli le critère principal d'évaluation, en démontrant une augmentation statistiquement significative de 63% de l'effet métabolique pendant la première heure, par rapport à Novolog®. Ce résultat confirme le profil ultra-rapide observé dans des études précédentes par rapport à Humalog®. De plus, BioChaperone Lispro a montré un profil métabolique « faster-off » significativement plus rapide que ceux des deux autres produits, en atteignant le 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 78^{èmes} 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 lecture²⁴.

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 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 THDB, 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

²⁴ 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]

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**

Le 13 octobre 2021, Adocia a annoncé que THDB a reçu de la part de l'autorité réglementaire chinoise, la CDE, l'autorisation d'initier le programme de Phase 3 de BioChaperone® Lispro en Chine.

Sur la base du solide dossier clinique de BioChaperone Lispro, Adocia recherche un nouveau partenaire, pour réaliser les études de Phase 3 et pour commercialiser le produit sur les territoires non couverts par l'accord avec THDB, à savoir principalement les marchés américains, européens, japonais, latino-américains et d'Afrique du Nord et du Moyen-Orient.

- **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 2021 un chiffre d'affaires de 265 millions de dollars (1 748 millions DKK)²⁵.

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

²⁵ Rapport annuel, Novo Nordisk 2021

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. Les ventes de Lyumjev en 2021 se seraient élevées à 115 millions USD²⁶.

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). En 2020, Afrezza a généré \$32 millions de revenus nets, en croissance de +26% par rapport à 2019 (\$25,3 millions). La croissance est principalement due à une augmentation de la demande, incluant les ventes au Brésil, à une augmentation des prix ainsi qu'à un mix produit plus adapté (il existe des cartouches à usage unique de 4, 8 ou 12 unités d'insuline).

En juin 2020, la société **Areacor** 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.

Le 20 janvier 2022, Areacor a annoncé l'inclusion du premier patient dans une étude de Phase 1, menée aux USA pour l'AT247. L'étude vise à explorer son potentiel en application en pompe à insuline (CSII – Continuous Subcutaneous Insulin Infusion). La fin de l'étude est attendue en H2 2022.

Thermalin Inc. travaille également sur le sujet des insulines ultra-rapides, thermostable et ultraconcentrées (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 2.

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).

1.2.4.5 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 glycémique²⁸.

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).

²⁶ Forecast selon GlobalData, en date du 02/02/2022

²⁷ Thermalin Press Release, August 6, 2019

²⁸ Communication de Sanofi – Présentation Q3 2015

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 leur 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.

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

Adocia et le leader chinois de l'insuline Tonghua Dongbao Pharmaceuticals Co. Ltd (THDB) 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. THDB s'appuie par ailleurs sur l'expertise d'Adocia pour conduire une part de son développement clinique en Europe, en vue de l'approbation en Chine.

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.

- **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 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

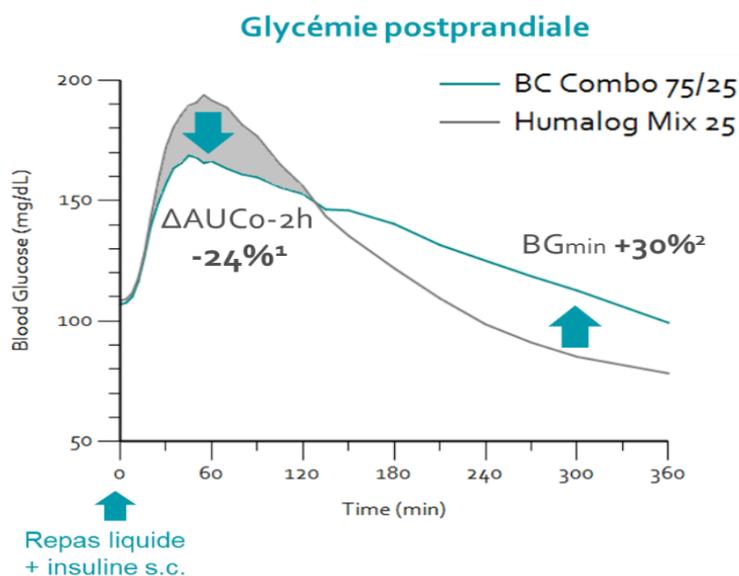


Figure 6 : Profils pharmacodynamiques de BioChaperone Combo 75/25 et HumalogMix 25 après un repas liquide obtenus chez 28 personnes avec un diabète de type 1 (NCT#02514954). 1 $p=3.10^{-3}$; 2 $p=8.10^{-3}$.

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.

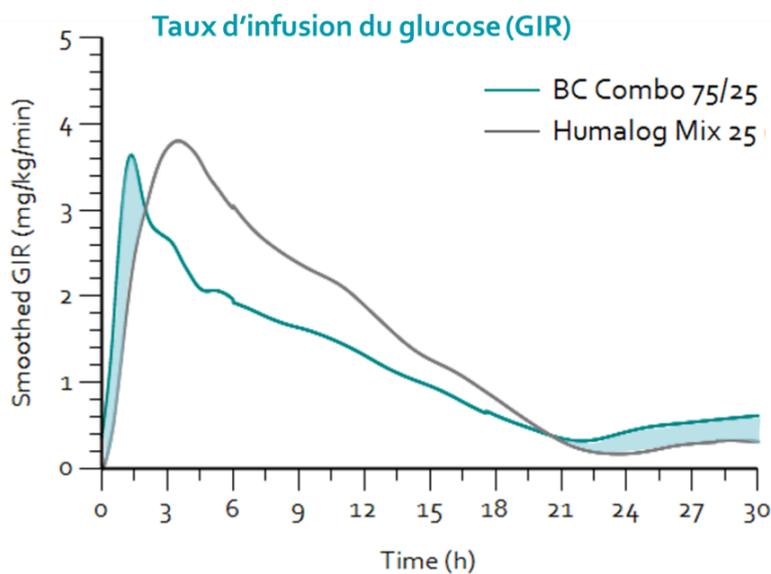


Figure 7 : Profil pharmacodynamique (taux d'infusion de glucose) de BioChaperone Combo 75/25 et Humalog Mix 25 pendant 30 h après injection chez 24 sujets avec un diabète de type 2 placés sous clamp euglycémique (NCT#02514850).

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 76^{èmes} 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®.

▪ Prochaines étapes

Dans le but de l'enregistrement de BC Combo en Chine, Tonghua Dongbao a choisi de s'appuyer sur l'expertise d'Adocia pour conduire une partie du développement clinique en Europe. En avril 2022, le lancement de trois études a été validé par les autorités réglementaires chinoise et allemande (CDE et BfArM) afin d'alimenter le dossier de demande d'entrée en Phase 3 en Chine.

▪ 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 2019²⁹. 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.

1

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

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

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

Novo Nordisk a développé Ryzodeg®, le seul autre produit associant réellement une insuline basale (degludec) et une insuline prandiale (aspart) dans un même produit. Ryzodeg a fait l'objet de nombreuses études cliniques, soit contre un prémix de l'insuline aspart, NovoMix®, soit contre Lantus, soit contre l'association de Levemir® et de NovoLog®. Ces résultats ont permis de démontrer que Ryzodeg est bien toléré chez les patients diabétiques de type 1 et 2 et que ce produit permet d'améliorer le contrôle de la glycémie vs. Lantus et de réduire le nombre d'hypoglycémies vs. Novomix, confirmant les bénéfices attendus d'un « vrai » combo par rapport à une insuline prémix. Novo Nordisk a obtenu en 2013 l'autorisation de mise sur le marché de Tresiba et de Ryzodeg en Europe et au Japon. Ryzodeg est le premier produit combo de deux insulines à entrer sur le marché. Tresiba et Ryzodeg n'ont été approuvés aux Etats Unis qu'en septembre 2015, après la publication par Novo Nordisk de résultats 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.

²⁹ Données IQVIA sur 2019

1.2.4.6 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 1.³⁰ Les hypoglycémies sévères entraînent plus de 300 000 hospitalisations aux Etats-Unis chaque année³¹.

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 recommandée³².

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 seule³³. Ils ont en particulier démontré la diminution de la variabilité glycémique et la diminution du risque d'hypoglycémie. Toutes ces équipes étaient jusqu'alors 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

³⁰ Frier Int. Dia. Monitor 2009

³¹ Rapport de la CDC, 2014

³² 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

³³ 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

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.

- **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 proposés 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 Emergency Kit (**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)³⁴. 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.

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 2020, les ventes mondiales de Baqsimi ont atteint 76,1 millions USD³⁵. Selon les prévisions, les ventes de Baqsimi devraient atteindre 277 millions USD en 2026 et représenteraient 30% des ventes mondiales de glucagon³⁶. En France, Baqsimi a été inscrit à la liste des médicaments remboursables le 19 janvier 2022³⁷. 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. Un kit (vial de glucagon liquide et seringue) a également été récemment lancé aux USA le 16 mars 2022.

Le lancement du produit a été effectué en novembre 2019 aux USA. En février 2021, la solution de glucagon prête-à-l'emploi a reçu l'Autorisation de Mise sur le Marché auprès de l'EMA, pour être commercialisée en Europe sous le nom de Ogluo®. Le premier lancement a été effectué au Royaume-Uni en décembre 2021. Xeris a enregistré 20.2 millions USD de ventes sur 2020. Les consensus estiment que le produit réalisera 288,6 millions USD en 2026³⁸.

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. Zealand Pharma a ainsi lancé son stylo prérempli prêt à l'emploi HypoPal® en juin 2021 aux USA.

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).

³⁴ Harris, G et al Practical Diabetes Int. 2001: 18;22-25.

³⁵ Eli Lilly Financial Workbook

³⁶ 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)

³⁷ Arrêté du 19 janvier 2022 modifiant la liste des spécialités pharmaceutiques remboursables aux assurés sociaux - JORF n°0020 du 25 janvier 2022

³⁸ 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)

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 était annoncée pour l'année 2021. Enfin, la Société a 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.

1.2.4.7 M1Pram, 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 sécrétées et la sécrétion de GLP-1 est déficiente. Il est donc possible que l'utilisation d'insuline seule ne permette pas d'adresser l'ensemble des déficiences métaboliques liées au diabète.

Le pramlintide (Symlin®, AstraZeneca), un analogue à action rapide de l'amyline a été approuvé en 2005 pour le traitement du diabète (type 1 et 2) en complément d'une insulinothérapie intensive. Lors d'essais cliniques de Phase 3, il a été démontré que cette molécule, en complément à une insulinothérapie, améliorait l'HbA1c (-0,2% chez des personnes avec un diabète de type 1 après 6 mois) et réduisait la consommation d'insuline prandiale (-22% dans la même étude) et la prise de poids (-3 kg dans la même étude)³⁹.

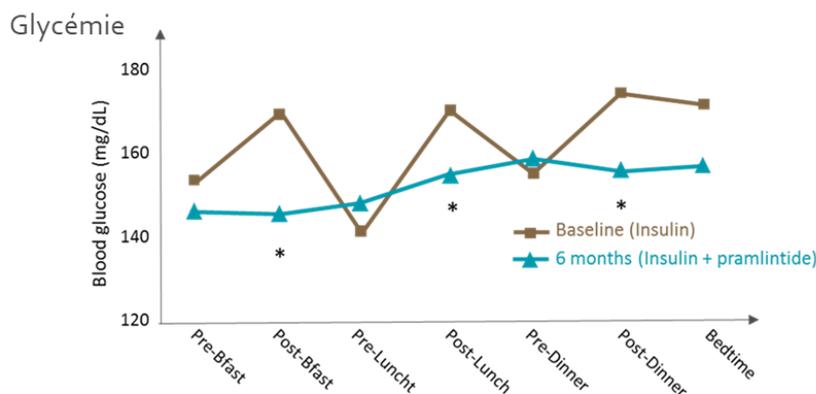


Figure 8 : Glycémie pendant la journée chez des personnes avec un diabète de type 1, traitées par insulinothérapie seule (courbe marron) ou par insulinothérapie + Symlin® (pramlintide, courbe bleue), après 6 mois de traitement. D'après Guthrie R et al Diabetes 2005, 54(Suppl 1) : A118, *P <.05. Voir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

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.

³⁹ 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

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 établis⁴⁰.
- 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.

1

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 coformulation. 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.

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 coformulation prête à l'emploi de Pramlintide et de M1, insuline prandiale analogue 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) DeltaAUC_{glucose sanguin 0_2h} = 18 (40) mg*h/dL vs. 119 (56) 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) DeltaAUC_{glucose sanguin 0_2h} = 26 (49) 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[®].

⁴⁰ 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

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 ± 149 mg.h/dL vs 145 ± 162 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 observée 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.

▪ Développement de BC LisPram

Résultats cliniques de Phase 1 – Evaluation de la sûreté, de la pharmacocinétique et de la pharmacodynamique 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 pharmacodynamique et de sécurité pour une étude de Phase 1 de BioChaperone Pramlintide Insuline, sa coformulation 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, 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).

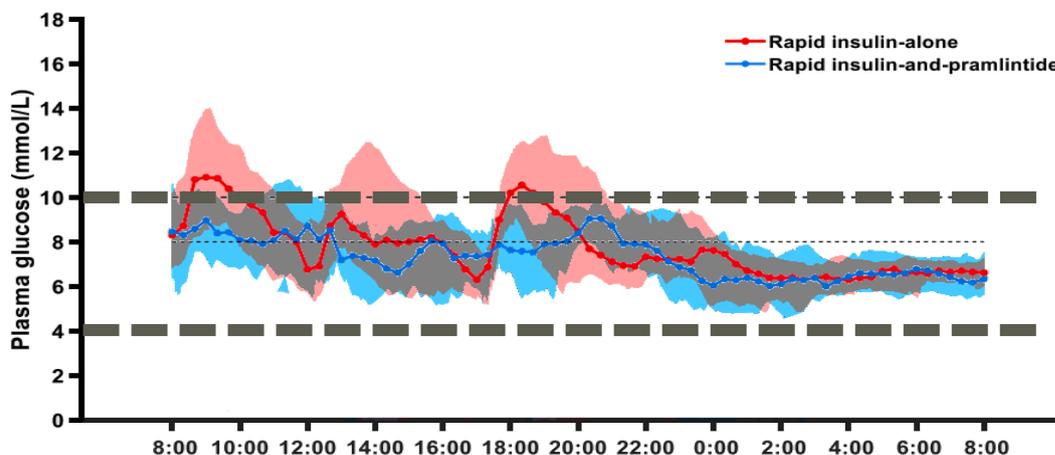
1

Le traitement avec BioChaperone Pramlintide Insuline a résulté en une réduction statistiquement significative de 97% de l'excursion glycémique pendant les deux premières heures, comparé à Humalog (Mean (±SD) $\Delta AUC_{GIR\ 0,2h} = 4$ (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 Umuline et Symlin (LS- Mean $\Delta AUC_{GIR\ 0,2h} = 21$ (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 + Umuline : 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.⁴¹

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.

⁴¹ Ahmad Haidar et al. Diabetes Care 2020 Jan ; dc191922

- Prochaines étapes des programmes Insulines-Pramlintide

M1 Pram

Adocia a annoncé le 10 mars 2021 avoir initié une étude de Phase 2 avec M1Pram en injection quotidienne multiple. Cette étude compare l'efficacité de M1Pram à celle de l'insuline lispro (Humalog®, Eli Lilly) sur la variation de poids et le contrôle glycémique après 16 semaines d'utilisation chez 80 patients diabétiques de type 1. Les deux produits sont administrés en association à de l'insuline basale. Les critères de tolérance sont également évalués. Le schéma est multicentrique, ouvert, randomisé, en groupes parallèles et contrôlé avec un comparateur actif. L'homéostasie glycémique est mesurée par l'usage de lecteurs de glycémie en continue (CGM) et la satisfaction des patients recueillie via un questionnaire. Les résultats, obtenus au premier trimestre 2022, donneront lieu à une communication.

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^{42 43 44}.

BC LisPram

Le 29 juin 2021, Adocia a initié une étude de Phase 1 chez le patient diabétique de type 1 avec BC LisPram, administré en pompe. Cette étude, en collaboration avec le Dr Ahmad Haidar, de l'Université McGill au Canada, vise à évaluer la pharmacocinétique, le contrôle glycémique et la tolérance de BC LisPram chez 16 patients atteints de diabète de type 1 en comparaison à l'insuline rapide lispro. Les résultats sont attendus pour le second trimestre 2022.

1

- Concurrence

A ce jour et à notre connaissance, seuls **Biozeus**, une entreprise de biotechnologie brésilienne, **Areacor** 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 glargine⁴⁵. Le programme ne semble plus être actif en 2020.

En octobre 2019, **Areacor** a annoncé la signature d'un accord de recherche, de développement et de commercialisation avec la JDRF, concernant une coformulation 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, Areacor et la JDRF contribueront à hauteur égale pour le développement de AT271, une solution liquide et stable d'insuline et d'amyline, en mettant à profit la plateforme technologique d'Areacor : Arestat™. Le programme n'est à ce jour toujours pas entré en clinique⁴⁶.

Xeris a débuté une première étude clinique en 2019 pour leur coformulation 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 démontrés⁴⁷. 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. En 2022, XP-3924 n'apparaît plus au pipeline de Xeris.

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

⁴² de Groot et al. Am Psychol 2016, Roy et al. J. Aff. Dis. 2012 ; Ott et al. Neurology 1999

⁴³ Robin et al. Diabetes Educ 2009, Robin et al. Curr Med Res Opin 2007

⁴⁴ Zhu et al. Alzheimer and Dementia 2017

⁴⁵ Biozeus Pharmaceuticals, press release 22 avril 2019

⁴⁶ Areacor, press release, 22 octobre 2019

⁴⁷ Xeris, press release, 18 juin 2020

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 clinique⁴⁸.

Novo Nordisk développe également un nouvel analogue d'amyline à action longue, le cagrilintide, actuellement testé dans plusieurs études cliniques (Phase 1 et 2), seul ou en combinaison avec la dernière génération de GLP-1 de Novo Nordisk, le semaglutide.

Zealand Pharma en collaboration avec Boehringer Ingelheim est aussi en train de développer ZP-4982 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.

1.2.4.8 BioChaperone Glargine GLP-1

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 glycémie⁴⁹.

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®/Suliqua® (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 GlaLira)**, 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®/Suliqua® (insuline glargine et lixisenatide, **Sanofi**) a été approuvé aux Etats-Unis et en Europe en novembre 2016.

⁴⁸ 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

⁴⁹ Sanofi, JP Morgan Healthcare Conference Presentation, San Francisco, January 12, 2015.

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'HbA_{1c}, 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 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 prises 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.

1.2.4.9 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 à des traitements immunosuppresseurs à vie 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 afin de 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 sont fonctionnels et délivrent 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. D'autres pathologies pourraient également bénéficier de cette technologie (cancers, maladies du cœur, des muscles, du système immunitaire...).

Une collaboration est établie avec l'équipe de recherche du Professeur Pattou (TRD (Translational Research for Diabetes)/DiabInnov[®], Inserm Lille, France) mondialement reconnue dans le domaine des transplantations d'îlots de Langerhans chez l'homme mais également dans les modèles précliniques. Adocia s'est également entouré d'un réseau d'experts de différents domaines, incluant notamment le CEED (Centre d'Etudes Européennes pour le Diabète) et l'IRCAD (Institut de Recherche contre les Cancers de l'Appareil Digestif) à Strasbourg, le CHU de Montpellier, l'Institut Pierre Gilles de Gennes et l'ESPCI.

Une famille de brevet portant sur la thérapie cellulaire a été déposée au début de l'année 2021. Les résultats préliminaires obtenus *in vitro*, et *in vivo* chez le rat, la souris et le cochon, sont prometteurs.

Adocia continue ses travaux chez le gros animal en 2021, pour une potentielle entrée en clinique en 2022/2023.

▪ 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, notamment via une collaboration avec CRISPR Therapeutics. 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 2021, une Phase 1/2 était en cours pour PEC-Direct et PEC-Encap. Les résultats de PEC-Direct ont été dévoilés fin décembre 2021. Les 26 patients traités avaient toujours besoin d'injection d'insulines à la fin de l'étude, et devaient recourir à des traitements immunosuppresseurs⁵⁰. Le 2 février 2022, Viacyte a annoncé l'inclusion d'un premier patient dans une étude de Phase 1 portant sur VCTX210, des cellules éditées par la technologie CRISPR pour échapper au système immunitaire.

Sigilon Therapeutics développe une matrice sphérique à base d'alginate (AfibromerTM). 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, développée en parallèle pour le traitement de l'hémophilie, a été suspendue par la FDA en novembre 2021, suite à l'observation de fibrose⁵¹. Sigilon s'est depuis recentré sur le diabète.

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 du dispositif a été obtenue chez l'animal. Des résultats préliminaires d'un essai de Phase 1/2 avec VX-880, cellules pancréatiques dérivées à partir de cellules souches, ont été dévoilés en octobre 2021 et se révèlent prometteurs, même si l'immunosuppression est toujours requise.

Sernova travaille à différentes approches pour pallier à la réaction immunitaire : via un revêtement enrobant les cellules (« conformal coating », en partenariat avec l'Université de Miami) et via le développement de lignes cellulaires conçues pour échapper à la réponse immunitaire, avec AgeX. Un dispositif en PTFE, la CellPouch[®], non immunoisolant, est conçu pour faciliter la survie des cellules et leur récupération. Des résultats ont été communiqués

⁵⁰ Endpoints, Disappointing' ViaCyte data raise questions about future of company's attempted diabetes cure, by Jason Mast on December 22nd, 2021

⁵¹ Sigilon Therapeutics Announces Update on SIG-001 Phase 1/2 Study in Hemophilia A, Nov 29, 2021

en janvier 2022 : certains patients, en complément d'une injection intraportale de cellules pancréatiques, ont atteint l'insulino-indépendance, en complément à un traitement immunosuppresseur⁵².

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.

1.2.5 Pipeline d'Adocia pour le traitement de l'obésité

1

1.2.5.1 L'obésité et son traitement

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'augmenter⁵³. Le taux d'obésité est très variable d'un pays à un autre. Parmi les pays les plus touchés, on peut citer les Etats-Unis avec 42,2% d'adultes obèses (et 65% en surpoids) et la Chine qui compte désormais plus de la moitié de sa population (50.7%) en surpoids ou obésité⁵⁴. A savoir que l'obésité peut mener à au moins une soixantaine d'autres pathologies, incluant le diabète, les maladies cardiovasculaires, le NASH... Le Milken Institute a quant à lui évalué les dépenses de santé (directes et indirectes) liées à l'obésité à \$1.72 trillion par an, pour les Etats-Unis à eux seuls.

Aujourd'hui, 70% des Américains souffrant d'obésité essaient de perdre du poids⁵⁵. Et pourtant, seulement 2% de ces patients ont recours à un traitement médicamenteux.

Ce pourcentage s'explique par le faible nombre de médicaments disponibles, leur efficacité parfois limitée et le 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. Par ailleurs, certains de ces traitements sont associés à des effets secondaires (nausées, risque cardiaque, diarrhées...). Enfin, l'obésité n'est que depuis peu considérée comme une maladie chronique sérieuse. On reconnaît désormais que cette condition ne relève pas que de la volonté du patient, mais a une origine multifactorielle, incluant la génétique, la biologie, l'environnement culturel et socio-économique... Pour accompagner le lancement de Wegovy[®] (semaglutide 2.4mg) en juin 2021, Novo Nordisk a effectué un vrai travail de plaidoyer pour faire évoluer les mentalités et les politiques de prise en charge de l'obésité⁵⁶.

Les mécanismes d'action des traitements de l'obésité incluent la diminution de la prise énergétique (via des modulations du bol alimentaire, une limitation de l'absorption des nutriments...) ou une augmentation de la dépense énergétique.

De façon intéressante, de nombreuses hormones impliquées dans le contrôle du poids sont également mise en jeu dans la régulation de la glycémie. L'amyline, le glucagon, les agonistes du récepteur aux GLP-1, etc., jouent ainsi un rôle à la fois au niveau périphérique et au niveau du système nerveux central. Ces deux pathologies, diabète et obésité, sont ainsi intimement liées et peuvent être à la fois cause et conséquence l'une de l'autre. Aux USA, 65% des adultes atteints de diabète de type 1⁵⁷ et 85% des type 2⁵⁸ sont en surpoids ou obèses.

⁵² Press Release - January 10, 2022; The Principal Investigator in Sernova's Type 1 Diabetes (T1D) Trial Confirms Patients with a History of Hypoglycemia Unawareness Are Now Insulin Independent

⁵³ Principaux faits sur l'obésité et le surpoids, OMS, octobre 2017

⁵⁴ The Lancet, Obesity in China, May 24, 2021. [https://doi.org/10.1016/S2213-8587\(21\)00150-9](https://doi.org/10.1016/S2213-8587(21)00150-9)

⁵⁵ Mechanisms of Weight Regain following Weight Loss, E. S. Blomain et al., <https://doi.org/10.1155/2013/210524>

⁵⁶ <https://www.itsbiggerthan.com/>

⁵⁷ Conway et al, Diabetes Med 2010 April ; 27(4):398-404. BMI>25, Data for 2004-2007 period

⁵⁸ Epidemiology of Obesity and Diabetes and Their Cardiovascular Complications

Des études récentes ont montré qu'une approche multi-hormonale, en ciblant plusieurs récepteurs d'hormones métaboliques, pourraient augmenter la dépense énergétique, favoriser une perte de poids importante et améliorer le contrôle de la glycémie chez les personnes obèses⁵⁹. Sur la base de ces résultats, plusieurs sociétés ont initié le développement de multi-agonistes (ex. tirzepatide, GIP/GLP-1 récepteur co-agoniste de Eli Lilly; IBI362, Glucagon/GLP-1 récepteur co-agoniste de Zealand...) ou de combinaisons multi-hormonale (ex. semaglutide-cagrilintide, combinaison d'un GLP-1 RA et d'un analogue de l'amyline de Novo Nordisk).

Adocia, du fait de ses connaissances des hormones métaboliques, a tout naturellement étendu son expertise en formulation au traitement de l'obésité.

1.2.5.2 Combinaisons Multi-Hormonales pour le traitement de l'obésité

1

Parmi les sociétés visant des cibles multiples via des multi-agonistes ou des combinaisons multi-hormonales, beaucoup cherchent à développer des formes hebdomadaires, afin de limiter le fardeau lié à l'injection. Cependant, certains de ces traitements, dont les GLP-1 en particulier, sont connus pour être associés à des effets secondaires gastro-intestinaux forts : nausées, vomissements, diarrhées, douleurs... Des études ont démontré que ces effets affectent l'adhésion au traitement, et que 70,1% des patients diabétiques prenant des GLP-1 discontinuent leur traitement avant 2 ans⁶⁰. A noter que l'arrêt des traitements mène souvent les patients à retourner à leur poids d'origine, voire à en gagner d'avantage, du fait d'un mécanisme d'adaptation métabolique. Les injections hebdomadaires rendent impossibles la modulation de ces effets par le patient, qui peut ainsi les ressentir durant plusieurs jours.

Adocia propose donc un nouveau paradigme dans le traitement de l'obésité en travaillant sur des combinaisons d'hormones à courte durée d'action. Via une administration par pompe, le patient s'assure d'optimiser la dose reçue en tout temps et de réellement personnaliser son traitement. Les doses d'initiation peuvent être modulées finement, et le traitement n'atteint pas de pic de concentration comme c'est le cas avec des formes hebdomadaires. Enfin, si le patient ressent un quelconque effet secondaire, il a la possibilité de les interrompre rapidement. 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 plusieurs molécules approuvées, tout en favorisant le choix du meilleur ratio entre ces molécules pour optimiser le profil du produit.

Afin de chercher des effets complémentaires, voire synergiques, Adocia a mis au point plusieurs combinaisons d'hormones clés de la régulation du poids :

- **PramExe** : combinaison de pramlintide, analogue de l'amyline et d'exenatide, agoniste du récepteur aux GLP-1
- **BC GluExe** : BioChaperone®, permettant la coformulation de glucagon et d'exenatide
- **BC PramGluExe** : BioChaperone®, permettant la combinaison triple de pramlintide, de glucagon et d'exenatide

Entre autres, il a été préalablement montré que le pramlintide augmente la satiété et augmente la réponse à la leptine, que l'exenatide limite la prise alimentaire, tout en orientant les préférences relatives vers des denrées moins grasses et moins riches en calories, et qu'enfin le glucagon signale la satiété toute en augmentant la consommation d'énergie via l'activation du tissu adipeux brun.

L'objectif d'Adocia est de proposer un traitement multi-hormonal facile à utiliser et performant, avec des pertes de poids pouvant excéder 15% ou 20%. Via une approche associant « médicament et dispositif médical » Adocia peut offrir le meilleur rapport bénéfice/risque, permettant ainsi l'adhésion au long court des patients et donc les meilleurs résultats.

⁵⁹ 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.

⁶⁰ Real-World Adherence and Discontinuation of Glucagon-Like Peptide-1 Receptor Agonists Therapy in Type 2 Diabetes Mellitus Patients in the United States, Weiss et al. Nov 2020

▪ Résultats *in vitro/in vivo* et prochaines étapes

Des résultats prometteurs de stabilité *in vitro* ont été obtenus avec PramExe et BioChaperone GluExe.

La preuve de concept préclinique a été obtenue avec BC GluExe sur des souris obèses. Après 14 jours d'administration, une perte de poids de 25% ($p < 0.001$) a été observé vs. placebo (saline).

L'objectif d'Adocia est de tester une combinaison multi-hormonale chez l'humain en 2022/2023.

▪ 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, du fait de l'augmentation rapide de la population obèse et de la prise de conscience de l'intérêt des approches médicamenteuses. Le marché global était encore relativement limité ces dernières années, avec seulement une dizaine de produits approuvés, mais l'apparition de produits plus efficaces comme Saxenda® et Wegovy®, change considérablement la dynamique. En 2020, le marché a atteint 8,36 milliards de dollars, et devrait représenter 27,1 milliards en 2028, soit un CAGR de 16.7%⁶¹.

Saxenda® (liraglutide 3mg, déjà approuvé dans le diabète sous le nom de Victoza®), un agoniste au GLP-1 lancé par Novo Nordisk en 2015, est administré une fois par jour en sous-cutanée. Malgré sa forme injectable et son prix (~15 000 \$ par an aux USA), il occupait 79% de part de marché en valeur du marché des traitement anti-obésité sur prescription, en Amérique du Nord en 2020. Saxenda permet une perte de poids de 5 à 10%.

En juin 2021, Novo Nordisk cherche à étendre sa franchise dans l'obésité, en lançant **Wegovy®** (semaglutide 2.4mg, déjà approuvé dans le diabète en tant que Ozempic®). Destiné à une injection hebdomadaire, pour un prix similaire au Saxenda, le Wegovy permettrait une perte de poids de 17.4% après 68 semaines de traitement⁶². La forte demande rencontrée au moment du lancement se trouve limitée par des problèmes d'approvisionnement subis par Novo Nordisk. Le lancement européen pourrait se retrouver reporté, tant que ces problèmes ne sont pas résolus. Le NICE (UK's National Institute for Health and Care Excellence) a toutefois donné son approbation au produit le 8 février 2022.

2021 a également vu l'entrée sur le marché d'un autre produit, **Imcivree®** (setmelanotide) de Rythm Pharmaceuticals, pour traiter des formes rares de l'obésité. A la suite d'un screening génétique, les patients atteints de déficience sur les gènes de la Pro-Opiomelanocortine (POMC), de la Proprotéine Convertase Subtilisin/Kexin Type 1 (PCSK1), ou du récepteur à la Leptine (LEPR), peuvent bénéficier de ce traitement injectable annonçant une perte de poids moyenne de 10% à un an. Avec une vraie approche « maladie rare », le setmelanotide a reçu la désignation de médicament orphelin et un voucher de revue prioritaire. Visant une population d'un multiple de la centaine dans le monde, Rythm Pharmaceuticals n'a pas développé de force commerciale et propose son traitement à 290 000\$- 300 000\$ par an aux USA.

Actuellement 83 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 (Glucose-dependent Insulinotropic Polypeptide).

Parmi les produits en développement les plus attendus, on peut citer le tirzepatide (co-agoniste GLP-1 et GIP, de Eli Lilly), actuellement en Phase 3 pour l'obésité. Les experts s'attendent à un réel blockbuster, avec des applications pour la NASH (Phase 2), les bénéfices cardiovasculaires et le HFpEF (Heart Failure with preserved Ejection Fraction - Phase 3) et le diabète de type 2 (en préenregistrement). Six études de Phase 3 sont menées en parallèle pour l'obésité (SURMONT) et on s'attend à des pertes de poids de l'ordre de 11% (15mg - 40 semaines), si l'on se réfère à l'étude SURPASS-1 effectuée chez des patients diabétiques de type 2.

Également attendu : le cagrilintide (AM833), un analogue de l'amyline à longue durée d'action développé par Novo Nordisk, seul ou en association au semaglutide. Actuellement en Phase 2, le cagrilintide pourrait arriver sur le marché de l'obésité en 2025 et offrir une perte de poids de 10,8% (4,5 mg - 20 semaines). Novo Nordisk développe également sa forme orale du semaglutide (Phase 3), pour être administrée aux patients obèses à la dose de 50mg.

⁶¹ BioSpace, Obesity Treatment Market Size to Reach USD 27.10 Billion in 2028, Jul 01, 2021

⁶² Essai clinique « Step-4 », Novo Nordisk

Une autre compagnie fait également le pari de l'administration par pompe d'hormones à courtes durées d'action, afin de mieux maîtriser les effets secondaires et de personnaliser le traitement à chaque patient. San Plena, née en décembre 2021 d'une joint-venture entre Zhipp (une spin-off de l'Imperial College London) et EoFlow (société coréenne commercialisant des patch pompes), travaille ainsi sur un agoniste du PYY⁶³. Une perte de poids de l'ordre de 10 à 15% en 2-3 mois serait attendue.

1.2.6 La plateforme de délivrance orale des peptides

1.2.6.1 Tendances du marché

1

Les peptides et les protéines sont très largement utilisés comme médicaments notamment dans le traitement de maladies chroniques telles que le diabète. Cependant la quasi-totalité de ces médicaments existent uniquement sous formes injectables, ce qui est très contraignant pour les patients et entraîne un frein à l'adoption de ces produits, *a fortiori* lorsqu'il s'agit de maladies chroniques qui requièrent des injections nombreuses et régulières.

A savoir qu'un des principaux freins à l'intensification des traitements du diabète réside dans la nature « injectable » des options aujourd'hui disponibles. Celle-ci fait face à la réticence de certains patients, qui doivent également être formés correctement à la technique d'injection, ce qui peut entraîner des répercussions sur le temps et les ressources des professionnels de santé⁶⁴.

Les formes orales pourraient ainsi permettre de palier aux retards dans l'intensification du traitement, d'améliorer l'adhésion et l'observance des patients et de les aider à atteindre leurs objectifs thérapeutiques.

Les analystes convergent à penser que la simplification de l'administration par les formes orales (GLP-1, insuline, ...), constituera le principal relai de croissance sur le marché du diabète et de l'obésité.

Ainsi, d'importants efforts de recherche ont été déployés ces dernières années afin d'obtenir des formulations orales de protéines et peptides.

Le défi technologique est cependant conséquent car ces molécules sont naturellement dégradées dans le tube digestif avant d'atteindre la circulation sanguine. Du fait de cette faible biodisponibilité, seulement cinq peptides sont disponibles à ce jour sur le marché en formes orales. Quatre sont cycliques et de poids moléculaire relativement faible (cyclosporine, 1.2 kDa ; voclosporine, 1.2 kDa ; octreotide, 1.0 kDa ; desmopressine, 1.1 kDa). Un seul peptide linéaire a à ce jour été formulé pour la voie orale : le semaglutide (4.1 kDa).

Novo Nordisk, en reformulant son produit phare Ozempic® (semaglutide en injection hebdomadaire, 0,25 mg, 0,5 mg, 1 mg) a proposé un véritable *game changer* : Rybelsus® (semaglutide, administration orale quotidienne, 3 mg, 7 mg, 14 mg). Grâce à la technologie SNAC Eligen (développée par Emisphere Technologies), Novo Nordisk a démontré la possibilité de produire des formulations orales de peptides, en les protégeant de la dégradation dans l'estomac et en augmentant leur absorption. A noter que la biodisponibilité du semaglutide est autour de 1%, le reste étant dégradé dans le tractus gastro-intestinal.

Adocia, pour répondre à ce besoin fort du marché et en s'appuyant sur son expertise en formulation, a mis au point une plateforme technologique visant une augmentation du rendement d'absorption des peptides par le tube digestif, ce qui permettrait ainsi de passer des formes injectables à des formes orales. Adocia a pour objectif d'obtenir de meilleures performances que la référence établie.

- **Le programme préclinique d'Adocia**

Actuellement en préclinique, la technologie de délivrance d'Adocia permet d'optimiser la biodisponibilité de peptides administrés par voie orale. *In vitro*, l'efficacité a été démontrée à faible concentration. Appliquée au semaglutide, la formulation d'Adocia a obtenu des performances *in vivo* similaires à celles de Rybelsus.

L'objectif d'Adocia est de tester cette technologie de délivrance orale chez l'humain en 2022.

⁶³ Zhipp and EoFlow Announce Joint Venture for Development of Innovative Solutions for Treatment of Obesity & NASH, Dec 28, 2021

⁶⁴ Will oral semaglutide be a game-changer in the management of type 2 diabetes in primary care? Primary Care Diabetes, S. Seidu et al. Feb 2021

▪ Concurrence

De nombreuses compagnies ont réalisées l'importance des formulations orales pour l'amélioration de l'observance et de la qualité de vie des patients. Ces formulations peuvent constituer un véritable relai de croissance pour des peptides ou protéines déjà proposées sous forme injectable.

Novo Nordisk, a reformulé son produit phare Ozempic® (semaglutide en injection hebdomadaire, 0,25 mg, 0,5 mg, 1 mg) en **Rybelsus®** (semaglutide, administration orale quotidienne, 3 mg, 7 mg, 14 mg). Approuvé par la FDA en septembre 2019 pour le traitement du diabète de type 2, les analystes lui prévoient la plus grosse croissance de la classe des GLP-1. Lancé dans 29 pays, les ventes 2021 ont approchées les 765 millions de dollars US. Les ventes ont augmenté de 168% (CER) entre 2020 et 2021, avec de la demande provenant de toutes les régions du monde⁶⁵. Novo Nordisk planifie également l'extension de sa gamme de semaglutide oral, avec l'initiation en 2021 de programmes de Phase 3 de Rybelsus® à fortes doses : à 25 et 50 mg pour les personnes diabétiques de type 2, et à 50 mg pour les personnes souffrant d'obésité.

Afin d'avoir accès à cette technologie de délivrance orale, Novo Nordisk a déboursé 1,35 milliards USD en novembre 2020 pour l'acquisition de la compagnie Emisphere Technologies⁶⁶. Cette opération donne à Novo Nordisk la pleine propriété de la technologie SNAC Eligen (sodium N-[8-(2-hydroxybenzoyl)amino] caprylate).

Novo Nordisk travaille également avec le MIT (Massachusetts Institute of Technology) et le BWH (Brigham and Women's Hospital) sur une tout autre approche pour permettre la délivrance orale de larges molécules. La collaboration a donné lieu à la pilule robotique SOMA (Self-Orienting Millimeter-Scale Applicator), licenciée exclusivement à Novo Nordisk pour le développement clinique. Le 9 mars 2022, un nouvel accord a été signé et prolonge la collaboration jusqu'en 2026, élargissant la portée pour englober la création et l'intégration d'appareils bioélectroniques, de biocapteurs et de dispositifs d'administration sensibles aux stimuli.

Oramed s'est attaqué au défi de formuler l'insuline humaine et l'exenatide (GLP-1 RA) sous formes orales. Basée sur la technologie POD™ (Protein Oral Delivery), les protéines actives sont encapsulées dans un revêtement les protégeant de l'acidité de l'intestin, associé à des inhibiteurs de protéases afin de limiter la dégradation enzymatique. La biodisponibilité du médicament est en outre améliorée par un activateur d'absorption (*permeation enhancer*) qui facilite le passage de la protéine à travers la barrière intestinale. Leur insuline (ORMD-0801) est actuellement en Phase 3 chez le diabétique de type 2, et en Phase 2 chez le type 1 et pour la NASH. L'exenatide (ORMD-0901) est en Phase 1.

Eli Lilly travaille également sur un GLP-1 RA administrée par voie orale, avec le LY3502970 (OWL 833 - licencié par Chugai). A noter que le LY3502970 est non peptidique (GLP-1R NPA - Non Peptidic Agonist). Il est actuellement en Phase 2 chez les patients diabétiques de type 2.

Entera Bio s'adresse à l'ostéoporose (EB613) et à l'hypoparathyroïdie (EB612) avec des formulations orales de PTH 1-34 (parathormone). La compagnie cherche à améliorer la biodisponibilité de peptides également via un activateur d'absorption (SNAC) et des inhibiteurs de protéases. Les deux produits ont complété des études de Phase 2. Le 4 janvier 2022, Entera Bio a communiqué sur le succès d'un EoP2 meeting (End of Phase 2) auprès de la FDA, ouvrant la possibilité d'une entrée en Phase 3 en 2022 pour EB613⁶⁷.

1.2.7 Propriété intellectuelle

1.2.7.1 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. En

⁶⁵ Rapport Annuel 2021 Novo Nordisk - CER : Constant Exchange Rate

⁶⁶ Novo Nordisk to Acquire Emisphere Technologies for \$1.35 Billion, November 06, 2020

⁶⁷ Entera Bio Announces Successful EB613 End-of-Phase 2 Meeting with FDA: FDA Agrees to Phase 3 Twelve Month Study with Lumbar Spine BMD (bone mineral density) as the Primary Endpoint, January 4, 2022

2021, la Société a recentré son activité sur le traitement du diabète et de l'obésité, ce que reflète son portefeuille brevet. Deux nouvelles plateformes technologiques ont également été ajoutées, portant sur la thérapie cellulaire et sur la délivrance orale de peptides. 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 35 ans d'expérience dans ce domaine. Monsieur Olivier Soula, Directeur Général délégué et Directeur de la R&D, possède plus de 20 ans d'expérience dans la direction de la R&D, au sein de Flamel Technologies puis au sein d'Adocia.

1

1.2.7.2 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 2 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).

1.2.7.3 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 effectués en France ou via une demande de brevet Européen (en anglais). 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, et
- 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 et demandes de brevet qui n'étaient plus pertinents vis-à-vis des projets en cours.

A ce jour, les inventions sont protégées par des dépôts de demandes de brevets constituant 39 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 environ 200 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 2021 :

| Territoires | Brevets | Demande de brevets en cours |
|---------------------------|---------|-----------------------------|
| France | 15 | 5 |
| Etats-Unis | 18 | 14 |
| Europe (Brevet Européen) | 6 | 27 |
| Algérie | 0 | 4 |
| Afrique du Sud | 0 | 9 |
| Arabie Saoudite | 2 | 7 |
| ARIPO ⁶⁸ | 0 | 1 |
| Australie | 2 | 3 |
| Bahreïn | 0 | 2 |
| Bésil | 0 | 6 |
| Brunei Darussalam | 0 | 2 |
| Cambodge | 0 | 1 |
| Canada | 0 | 7 |
| Chine | 5 | 14 |
| Corée du Sud | 1 | 6 |
| Egypte | 0 | 2 |
| Emirats Arabes Unis | 0 | 5 |
| Eurasie (Brevet Eurasien) | 1 | 7 |
| Hong Kong | 2 | 11 |
| Inde | 1 | 10 |
| Indonésie | 0 | 5 |
| Israël | 2 | 5 |
| Japon | 1 | 6 |
| Koweït | 0 | 2 |
| Macao | 2 | 2 |
| Malaisie | 0 | 3 |
| Mexique | 2 | 5 |
| Nigeria | 0 | 1 |
| Nouvelle Zélande | 0 | 3 |
| OAPI ⁶⁹ | 0 | 1 |

⁶⁸ ARIPO : African Regional Intellectual Property Organization, Organisation Régionale de Propriété Intellectuelle Africaine

⁶⁹ OAPI : Organisation Africaine de la Propriété Intellectuelle

| | | |
|--------------|-----------|------------|
| Ouzbékistan | 0 | 2 |
| Pakistan | 0 | 2 |
| Philippines | 0 | 6 |
| Qatar | 0 | 2 |
| Singapour | 1 | 8 |
| Thaïlande | 0 | 4 |
| Taiwan | 0 | 2 |
| Vietnam | 0 | 2 |
| PCT | NA | 3 |
| TOTAL | 61 | 207 |

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 revendent 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 généré 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.

Adocia a également développé une composition comprenant une combinaison d'insuline prandiale et de suppresseur de glucagon à effet prandial. Ce travail a notamment fait l'objet de la demande WO2019020820 qui a conduit à des demandes de brevets dans de nombreux Etats ou régions, dont l'Europe, les Etats-Unis, la Chine, le Japon et l'Inde. Il est à noter qu'un brevet US a déjà été délivré (US10610572B2).

Par ailleurs, Adocia développe des produits destinés à traiter des maladies métaboliques et en particulier l'obésité. Différentes familles ont été déposées, parmi lesquelles on peut citer la famille WO2021152184 portant sur la combinaison d'un agoniste au récepteur de l'amyline et d'un agoniste au récepteur du GLP-1.

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

En 2020 et en 2021, Adocia a également déposé des demandes portant notamment sur des associations de différents API permettant d'obtenir des résultats très intéressants en termes de traitements pour les patients. Cependant, ces demandes ne sont pas encore publiées.

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 gratuites, 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

1.2.8 Contrats importants

Les contrats importants pour la Société, autres que ceux conclus dans le cadre normal des affaires, sont les suivants :

1.2.8.1 Protection des technologies propriétaires

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

1.2.8.2 Contrats de collaboration

Dès novembre 2007, la Société a signé des contrats de collaboration avec de grands groupes pharmaceutiques.

Aucun des contrats signés n'a entraîné la cession par la Société de droits de propriété intellectuelle relatifs à sa technologie, et aucune licence implicite n'a pu naître des contrats de collaboration que la Société a signés avec des partenaires, cette exigence étant un prérequis exigé par Adocia lors de la signature de tout contrat de collaboration.

Seuls les droits relatifs aux inventions réalisées strictement dans le cadre des collaborations objets des contrats, et uniquement ceux-ci, peuvent être détenus par les sociétés partenaires, en copropriété avec la Société ou en pleine propriété par le partenaire, en fonction des partenaires.

La plupart de ces collaborations ont trait à l'évaluation de la technologie BioChaperone[®] vis-à-vis de principes actifs pharmaceutiques déjà commercialisés ou en cours de développement pharmaceutique.

Les études sont réalisées soit dans les laboratoires de la Société soit dans les laboratoires des sociétés partenaires et les frais inhérents à ces études sont 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.

1.2.8.3 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

1.2.8.4 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.

1.2.8.5 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.

1.2.8.6 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 »).

■ 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 de signature du contrat en octobre 2019, au titre de chaque tranche⁷⁰.
- 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.

▪ 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,

⁷⁰ Hors ajustement éventuel du prix d'exercice des BSA dans les conditions susvisées.

- 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.

1

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. Hors ajustement éventuel du prix d'exercice des BSA, le nombre d'actions susceptibles d'être émises à la date de signature de l'avenant en juillet 2020 était 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 2021, le Groupe était en conformité avec l'ensemble des engagements décrits ci-dessus.

▪ Réaménagement des engagements en septembre 2021 et suite au contrat de cession-bail en mars 2022

Fin août 2021, la Société a obtenu un aménagement temporaire de ses cash covenant dans l'attente (i) de la réalisation d'un financement complémentaire prévu au plus tard le 31 octobre 2021 et (ii) de la cession du bâtiment devant intervenir au plus tard le 31 mars 2022.

Dans ce contexte, le montant minimum de trésorerie devant être disponible a été abaissé temporairement à 10 millions d'euros, cet aménagement s'accompagnant d'une augmentation de 1% des taux d'intérêts (cash margin et PIK margin) sur la période concernée.

IPF autorise la Société à céder son actif immobilier mais demande en contrepartie une possibilité d'affecter une partie du prix de cession au remboursement anticipé de son prêt, et ce à hauteur de 2 millions à partir du 31 août 2022.

1.2.8.7 Contrats PGE (Prêt Garanté 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.

1.2.8.8 Emission d'obligations convertible à prix variable

Le 26 octobre 2021, la Société a procédé à l'émission de 6.568.422 obligations convertibles en actions d'une valeur nominale d'un euro l'une (les « OC ») pour un montant total de 6 millions d'euros nets souscrites par Vester Finance et deux autres investisseurs européens.

Ces OC ont été émises à un prix égal à 95% de leur valeur nominale. Les OC ne portent pas intérêt et pourront être converties en actions ordinaires à la demande de leurs porteurs, à tout moment et à un prix de souscription par action (le « Prix de Conversion ») égal au montant le plus bas entre (i) 11,87 euros et (ii) 93% du plus petit des cours moyens

quotidiens pondérés par les volumes sur une période de 15 jours précédant chaque demande de conversion, sans que ce prix ne puisse être inférieur à la limite fixée par l'assemblée générale des actionnaires de la Société du 20 mai 2021, à savoir 80% de la moyenne des cours pondérée par les volumes des 3 dernières séances de bourse précédant la demande de conversion.

Les OC pourront également être converties ou remboursées (en numéraire ou en obligations convertibles) à la demande de leur porteur en cas de survenance d'un cas de défaut.

Les OC ont une maturité initiale de 24 mois, prorogeable sous certaines conditions. Dans l'hypothèse où les OC n'auraient pas été intégralement converties et/ou remboursées à leur échéance, elles seront intégralement remboursées par la Société à hauteur de 100% de leur valeur nominale.

Au 31 décembre 2021, une partie de ces obligations ont été converties (970 000 obligations soit 14,77% du montant total émis), donnant lieu à l'émission de 123.960 actions.

Se référer à la section 4.3.3.7 du présent document d'enregistrement universel pour plus d'informations concernant ces OC.

L'impact en dettes et capitaux propres est présenté plus en détail en note 10 du chapitre 4 des comptes consolidés.

1

1.2.8.9 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, préséries, 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 dans les prochains mois.

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 2021 et 2020 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

1.3.1 Principales activités de l'exercice

L'année 2021 a été marquée par des avancées majeures au sein de notre portefeuille d'insulines et par l'obtention d'importantes preuves de concept sur de nouvelles plateformes technologiques en thérapie cellulaire et délivrance orale de peptides. D'autre part, l'opération de financement réalisée sur le dernier trimestre a permis de renforcer les moyens financiers disponibles pour accompagner la croissance de la société.

Des avancées significatives ont été réalisées sur les projets matures de notre pipeline :

- BioChaperone® Lispro : autorisation d'entrer en Phase 3 en Chine

En octobre 2021, Tonghua Dongba a reçu l'autorisation de la CDE (Center for Drug Evaluation) de commencer le programme de Phase 3 de l'insuline ultra-rapide BC Lispro pour le traitement des diabètes de type 1 et 2 en Chine. Le démarrage opérationnel de la Phase 3 en Chine doit déclencher un paiement d'étape à Adocia, attendu sur le deuxième trimestre 2022.

Parallèlement, les travaux de préparation des études de Phase 3 aux Etats-Unis et en Europe ont été finalisés avec succès. Nos activités commerciales visent à trouver un partenaire capable de financer le programme pivotale jusqu'à obtention de l'autorisation de mise sur le marché pour ces territoires.

- M1Pram et BioChaperone® LisPram : intensification des efforts de développement clinique

Adocia a intensifié les développements cliniques de ses deux candidats, M1Pram et BC LisPram, respectivement positionnés pour les marchés du stylo auto-injecteur et de la pompe. Ces associations fixes d'analogues de l'insuline et de l'amyline apporteront une amélioration du service médical en comparaison des insulines rapides administrées seules de par l'obtention d'une perte de poids chez les patients diabétiques obèses ou en surpoids. Indispensables à la survie de nombreux patients, ces insulines rapides génèrent des revenus de plus de 9 milliards de dollars chaque année. Ces combinaisons ont pour objectif d'améliorer le contrôle de la glycémie, tout en générant une perte de poids chez les patients diabétiques en surpoids ou obèses. Aux Etats-Unis, 65% des patients diabétiques de type 1 et 85% des diabétiques de type 2 sont en surpoids ou obèses^{71,72}.

Une étude de Phase 2 (CT041) a été initiée en mars 2021 avec M1Pram en stylo auto-injecteur. Celle-ci fait suite à l'établissement de la preuve de concept chez l'homme obtenue en 2020 au cours d'une étude qui avait démontré une amélioration du contrôle de la glycémie et une perte de poids très significative en comparaison à l'insuline rapide de référence aspart en seulement 3 semaines de traitement. L'étude CT041, dont l'objectif est de confirmer ces résultats sur une période de 4 mois chez les patients diabétiques de type 1, a été conçue pour définir l'ensemble des paramètres d'un programme de Phase 3 à venir. Les résultats seront communiqués au 2^{ème} trimestre 2022.

Parallèlement, une étude preuve de concept chez l'homme a été initiée avec BC LisPram. Cette combinaison a été spécifiquement conçue pour une administration en pompe automatisée à l'aide d'un algorithme. Cette étude est menée en collaboration avec le Dr Ahmad Haidar de l'Université McGill (Canada) et les résultats sont attendus au 3^{ème} trimestre 2022.

⁷¹ Conway et al, *Diabetes Med* 2010 April; 27(4):398-404. BMI>25, Data for 2004-2007 period

⁷² *Epidemiology of Obesity and Diabetes and Their Cardiovascular Complications*

De nouvelles plateformes technologiques propriétaires sur de nouveaux marchés porteurs

- Révolutionner la greffe d'îlots de Langerhans (technologie AdoShell®)

En janvier 2021, Adocia a annoncé le dépôt de brevets sur une matrice hydrogel ayant pour but d'améliorer les techniques de thérapie cellulaire par greffe d'îlots de Langerhans. Cette matrice a pour fonction de maintenir l'activité sécrétoire des cellules greffées, tout en les protégeant du système immunitaire. L'objectif d'Adocia est ainsi de créer un organoïde, capable de sécréter de l'insuline en réponse aux variations glycémiques, tout en évitant le recours aux médicaments immunosuppresseurs. Une collaboration académique est établie avec plusieurs équipes, dont l'Inserm avec le Professeur François Pattou, spécialiste mondial de la transplantation d'îlots de Langerhans. Des essais chez l'animal sont en cours, avant des essais d'implantation chez l'homme.

- Associer des hormones pour traiter l'obésité

En 2021, Adocia a également initié de nouveaux projets dans le domaine de l'obésité. La prise en charge des patients est en pleine mutation ; d'une part du fait de la reconnaissance progressive de l'obésité comme une pandémie nécessitant un traitement médicamenteux, et d'autre part, du fait de la découverte de l'efficacité de certaines hormones - par ailleurs impliquées dans le diabète - sur le contrôle du poids. Ces traitements permettent d'éviter le recours à la chirurgie bariatrique.

Adocia est parvenue à associer des hormones ayant des effets synergiques et à formuler deux combinaisons hormonales pour adresser les différents profils de patients obèses.

Ces produits sont destinés à une administration en pompe afin que le patient puisse mettre en place, avec l'accompagnement de son médecin, un traitement personnalisé et adapté à son mode de vie.

Des brevets ont été déposés par Adocia sur ces combinaisons d'hormones administrées par pompe. L'objectif est de préparer une étude preuve de concept chez l'homme pour 2022/2023.

Ces produits pourraient également être développés dans d'autres indications telles que la NASH (Stéatohépatite Non Alcoolique) et le diabète de type 2.

- Délivrer sous forme orale des peptides jusqu'à présent administrés par injection (technologie AdOral®)

Adocia a mis au point une technologie pouvant permettre la délivrance orale de peptide en limitant leur dégradation naturelle dans le tube digestif avant d'atteindre la circulation sanguine. Les premiers résultats obtenus dans des études précliniques ont montré une augmentation du rendement d'absorption des peptides par le tube digestif, ce qui permettrait ainsi de passer des formes injectables à des formes orales.

Cette nouvelle plateforme technologique ouvre de nombreuses applications pour des formes orales de molécules destinées notamment au traitement du diabète et de l'obésité.

La trésorerie de la société a été renforcée en octobre 2021 par une opération de financement puis en mars 2022 par une opération immobilière :

- L'opération de financement réalisé en octobre portait sur 7 millions d'euros

En octobre 2021, la Société a réalisé une opération de financement par (i) l'émission de 6.568.422 obligations convertibles en actions d'une valeur nominale d'un euro l'une pour un montant total de 6 millions d'euros nets souscrites par Vester Finance et deux autres investisseurs européens et (ii) une augmentation de capital de 1 million d'euros dont la souscription a été réservée au bénéfice de Gérard Soula, Président-Directeur Général et actionnaire, par voie d'émission d'actions ordinaires nouvelles.

- Renforcement de la gouvernance

En juin 2021, Adocia a renforcé son Conseil d'Administration avec la nomination de trois nouveaux membres indépendants : le Dr Claudia Mitchell, Senior Vice-Président en charge de la Stratégie de Portefeuille chez Astellas Pharma ; le Dr Katherine Bowdish, Présidente et PDG de PIC Therapeutics ; et Stéphane Boissel, PDG de SparingVision.

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 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 2021, avec un comparatif par rapport à l'exercice 2020.

| En milliers d'euros | Exercice 2021 (12 mois) | Exercice 2020 (12 mois) |
|---|----------------------------|----------------------------|
| Chiffre d'affaires (a) | 1 444 | 841 |
| Contrat de recherche et de collaboration | 983 | 0 |
| Revenues des licences | 461 | 841 |
| Autres Revenus (b) | 4 611 | 5 992 |
| Crédit d'impôt recherche | 4 611 | 5 992 |
| Subventions, financements publics et autres | 0 | 0 |
| Produits opérationnels (a) + (b) | 6 055 | 6 833 |
| Dépenses de recherche et de développement | (20 016) | (22 547) |
| Frais généraux | (5 404) | (5 434) |
| Charges opérationnelles courantes | (25 421) | (27 981) |
| RESULTAT OPERATIONNEL (PERTE) | (19 366) | (21 148) |
| RESULTAT FINANCIER NET | (3 388) | (2 147) |
| Produit (charge) d'impôt | 0 | (29) |
| RESULTAT NET (PERTE) | (22 754) | (23 324) |
| Résultat de base par action (€) | (3,2) | (3,3) |
| Résultat dilué par action (€) | (3,2) | (3,3) |
| RESULTAT NET PART DU GROUPE | (22 754) | (23 324) |

- 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 millions d'euros en 2021 contre 6,8 millions d'euros en 2020, selon la répartition suivante :

| <i>En milliers d'euros</i> | Exercice 2021 (12 mois) | Exercice 2020 (12 mois) |
|---|------------------------------------|------------------------------------|
| Chiffre d'affaires (a) | 1 444 | 841 |
| Contrat de recherche et de collaboration | 983 | 0 |
| Revenues des licences | 461 | 841 |
| Subvention, crédit d'impôt recherche et autres (b) | 4 611 | 5 992 |
| PRODUITS OPERATIONNELS (a) + (b) | 6 055 | 6 833 |

En 2020, la Société avait constaté un chiffre d'affaires de 0,7 million 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. La Société avait également refacturé à Tonghua Dongbao, sur l'exercice 2020, une étude de PK/PD pour un montant de 0,1 million d'euros.

Au 31 décembre 2021, le chiffre d'affaires de la Société de 1,4 million d'euros est principalement issu :

- des contrats de licence signés avec Tonghua Dongbao Pharmaceuticals Co. Ltd en avril 2018, à hauteur de 0,4 million d'euros.
- de la refacturation à Tonghua Dongbao, sur l'exercice 2021, de prestations complémentaires réalisées à la demande du partenaire, notamment sur le projet BC combo. Ces prestations s'élèvent à près de 1 million d'euros.

La part du paiement initial restant à reconnaître en chiffre d'affaires, au 31 décembre 2021, s'élève à 0,7 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 4,6 millions d'euros au 31 décembre 2021 comparé à 6 millions d'euros au 31 décembre 2020.

▪ Charges opérationnelles

Le tableau ci-dessous représente les charges opérationnelles par fonction pour les exercices clos au 31 décembre 2020 et 2021 :

| <i>En milliers d'euros</i> | Exercice 2021 (12 mois) | Exercice 2020 (12 mois) |
|---|------------------------------------|------------------------------------|
| Dépenses de recherche et de développement | (20 016) | (22 547) |
| Frais généraux | (5 404) | (5 434) |
| CHARGES OPERATIONNELLES | (25 421) | (27 981) |

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 20 millions d'euros en 2021 contre 22,5 millions d'euros en 2020.

Les activités conduites au cours de l'exercice 2021 ont porté sur le développement du portefeuille de la Société, notamment les nouveaux projets dans le domaine du diabète et de l'obésité (Cell Therapy, Oral delivery, et Obesity) et 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 2021 et sont stables par rapport à 2020.

Les dépenses de Recherche et de Développement représentent, en 2021, près de 79 % des charges opérationnelles contre 80 % en 2020.

Le tableau ci-dessous analyse les charges opérationnelles par nature de dépenses, pour les exercices clos aux 31 décembre 2020 et 2021 :

| <i>En milliers d'euros</i> | Exercice 2021 (12 mois) | Exercice 2020 (12 mois) |
|--|------------------------------------|------------------------------------|
| Achats consommés | (1 264) | (1 457) |
| Charges de personnel | (11 434) | (11 857) |
| Paievements en actions | (197) | (267) |
| Charges externes | (11 102) | (13 010) |
| Impôts et taxes | (265) | (257) |
| Dotations aux amortissements et provisions | (1 158) | (1 133) |
| CHARGES OPERATIONNELLES | (25 421) | (27 981) |

Les achats consommés de matières, produits et fournitures ont diminué de 0,2 million d'euros entre 2020 et 2021 pour atteindre 1,3 million d'euros.

Les charges de personnel se sont élevées à 11,4 millions d'euros en 2021 contre 11,9 millions d'euros en 2020 soit une baisse de 0,5 million d'euros. La baisse du poste est principalement liée à la baisse des effectifs qui sont passés de 133 Equivalents Temps Plein (ETP) en 2020 à 122 ETP au 31 décembre 2021.

Le poste paievements en action de 0,2 million d'euros en 2021 intègre essentiellement l'impact des plans mis en place les années précédentes. 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 11 millions d'euros au 31 décembre 2021, en baisse de 1,9 millions d'euros par rapport à 2020. La variation de 1,9 million d'euros s'explique principalement par la diminution des dépenses externes de R&D liée aux moindres activités sur les études précliniques et cliniques.

Les impôts et taxes s'établissent à 0,3 million d'euros sur l'exercice 2021 à un niveau stable par rapport à 2020.

Les dotations aux amortissements et provisions s'établissent à 1,2 million d'euros au 31 décembre 2021 contre 1,1 million d'euros à fin 2020.

▪ Résultat financier net

| En milliers d'euros | Exercice 2021 (12 mois) | Exercice 2020 (12 mois) |
|---|----------------------------|----------------------------|
| Coût de l'endettement financier net | (3 553) | (1 852) |
| Produits de trésorerie et équivalent de trésorerie | 1 | (14) |
| Intérêts calculés sur emprunts et avances conditionnées | (2 249) | (2 052) |
| Réévaluation de la juste valeur des OCA 1023 | (1 078) | 0 |
| Réévaluation de la juste valeur des BSA IPF | (227) | 214 |
| Perte et gains de change | 176 | (304) |
| Autres produits et charges financières | (11) | 10 |
| RESULTAT FINANCIER | (3 388) | (2 147) |

Le résultat financier négatif de 3,4 millions d'euros au 31 décembre 2021 s'explique principalement par :

- Les intérêts générés par l'emprunt obligataire souscrit auprès d'IPF Fund II en octobre 2019 (2,1 millions d'euros) ;
- L'impact, sans conséquence sur la trésorerie de la Société, de 1,1 million d'euros de l'évaluation à la juste valeur des OCA 1023 (voir le paragraphe 4.1.5.2 relatif à l'application de l'IFRS 9 et de l'IAS 32 pour la comptabilisation de l'emprunt obligataire OCA 1023) ;
- L'impact, également 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 4.1.5.2 relatif à l'application d'IAS 32 pour la comptabilisation de l'emprunt IPF) ;
- Les gains de change (0,2 million d'euros).

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 2021, s'élève à 190,7 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 2021 (12 mois) | Exercice 2020 (12 mois) |
|--|----------------------------|----------------------------|
| RESULTAT NET CONSOLIDÉ (En milliers d'euros) | (22 754) | (23 324) |
| Nombre moyen d'actions | 7 057 600 | 6 973 639 |
| RESULTAT NET (PERTE) PAR ACTION (en euros) | (3,2) | (3,3) |
| RESULTAT NET (PERTE) PAR ACTION PLEINEMENT DILUÉ (en euros) | (3,2) | (3,3) |

La perte nette de l'année 2021 s'élève à 22,8 millions d'euros, comparé à une perte nette de 23,3 millions d'euros en 2020. La perte nette par action s'établit ainsi à 3,2 euros, comparé à une perte nette de 3,3 euros par action en 2020.

1.3.3.2 Analyse du bilan

▪ Actif non courant

Les actifs non courants (hors impact IFRS 5) s'élèvent à 8 millions d'euros à fin 2021 contre 8,7 millions d'euros à fin 2020. En effet, les immobilisations (en valeurs nettes) diminuent de 0,7 million d'euros entre 2020 et 2021. Cette diminution reflète l'amortissement des immobilisations de la période compensé partiellement par quelques investissements réalisés au cours de l'année 2021.

Conformément à la norme IFRS 5, 6,9 M€ d'actifs nets ont été reclassés dans une sous-rubrique distincte après les autres éléments courants (voir le paragraphe 4.1.5.3 – note 2 relatif à l'application de l'IFRS 5 pour la comptabilisation des Actifs et Passifs classés comme détenus en vue de la vente).

▪ Actifs courants

Les actifs courants s'élèvent à 22,1 millions d'euros au 31 décembre 2021 comparé à 36,4 millions d'euros au 31 décembre 2020. Ils sont composés des éléments suivants :

- Le poste « Trésorerie et équivalents de trésorerie » est passé de 28,1 millions d'euros au 31 décembre 2020 à 15,2 millions d'euros au 31 décembre 2021. La consommation nette de trésorerie sur l'année 2021 s'élève à 19,9 millions d'euros et se situe en dessous de celle de l'an dernier (22,5 millions d'euros), à périmètre comparable (hors opération de financement).
- Le poste « autres actifs courants » s'élève au 31 décembre 2021 à 6,2 millions d'euros et est constitué notamment de la créance liée au crédit d'impôt recherche (CIR), à hauteur de 4,6 millions d'euros. Au 31 décembre 2020, ce poste s'élevait à 7,8 millions d'euros dont 6 millions d'euros de CIR.

▪ 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 3,8 millions d'euros comparé à 4,9 millions d'euros fin décembre 2020. La variation du poste (-1,1 million d'euros) reflète la baisse des activités R&D (charges externes) sur la période.
- Le poste « dettes financières » d'un montant total de 34,5 millions d'euros à fin décembre 2021 en hausse de 6,3 millions d'euros par rapport à l'an dernier. Notons que les dettes financières nettes (hors impacts instruments dérivés) s'élèvent à 33,3 millions d'euros à fin décembre 2021 contre 27,3 millions d'euros au 31 décembre 2020. L'augmentation de 6 millions d'euros provient essentiellement de l'opération de financement par obligations convertibles réalisée en octobre 2021 qui s'est traduite par un encaissement net de 6 millions d'euros. Une partie des obligations a été convertie à fin décembre, le solde étant porté en dettes selon les normes IFRS 9 et IAS 32.
- Les « provisions à long terme » regroupent principalement les provisions pour indemnités de départ à la retraite qui s'élèvent à 1,4 million d'euros pour l'exercice 2021 contre 2,2 millions d'euros pour l'exercice 2020.
- Le poste « autres passifs » intègre principalement, à fin 2021, les dettes fiscales et sociales qui s'élèvent à 3,3 millions d'euros. La hausse du poste par rapport à 2020 (+ 1 million d'euros) est liée principalement aux primes provisionnées sur l'exercice 2021. Au 31 décembre 2021, les autres passifs intègrent également 0,7 million d'euros, contre 1,1 million d'euros à fin 2020, 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 2020 et 2021 présentes au paragraphe 4.1.6 ainsi que le chapitre 5 du présent document d'enregistrement universel.

1

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 2021, 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 dans les prochains mois. 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 0,1 million d'euros au 31 décembre 2021.

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. Ces emprunts ont été remboursés en intégralité dans le cadre de la vente du bâtiment qui a eu lieu en mars 2022 (cf. chapitre 4 du présent document). Au 31 décembre 2021, les emprunts ont donc été reclassés en dettes financières court terme au passif du bilan pour un montant total de 4,4 M€.

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.

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. En juin 2021, la Société a opté pour le différé d'un an complémentaire, les premiers remboursements en capital étant prévu en août 2022 avec une maturité inchangée à août 2026.

Un emprunt obligataire a été contracté en **octobre 2021**. En effet, le 26 octobre 2021, la Société a procédé à l'émission de 6.568.422 obligations convertibles en actions d'une valeur nominale d'un euro l'une (les « **OC** ») pour un montant total de 6 millions d'euros nets souscrites par Vester Finance et deux autres investisseurs européens. Ces OC ont été émises à un prix égal à 95% de leur valeur nominale. Les OC ne porteront pas intérêt et pourront être converties en actions ordinaires à la demande de leurs porteurs, à tout moment et à un prix variable de souscription par action (le « **Prix de Conversion** ») défini contractuellement.

Au 31 décembre 2021, une partie de ces obligations a été convertie (970 000 obligations soit 14,77% du montant total émis) et ont donné lieu à l'émission de 123.960 actions. La valorisation de ces OCA, à la date de souscription et de clôture des comptes a été confiée à un actuaire indépendant. Sur la base de cette approche, la juste valeur des OCA ressort à 7,5 millions € au 26 octobre 2021 et à 6,3 millions € au 31.12.2021.

Fin décembre 2021, la dette financière s'élève à 34,5 millions d'euros, avec une partie à moins d'un an de 16,2 millions d'euros.

1.3.4.2 Flux de trésorerie

| <i>En milliers d'euros, comptes consolidés, normes IAS/IFRS</i> | Exercice 2021 (12 mois) | Exercice 2020 (12 mois) |
|---|------------------------------------|------------------------------------|
| Flux net de trésorerie généré par l'activité | (19 234) | (21 854) |
| Flux net de trésorerie lié aux opérations d'investissement | (361) | (204) |
| Flux net de trésorerie lié aux opérations de financement | 6 644 | 6 512 |
| Variation de la trésorerie nette | (12 951) | (15 547) |
| Trésorerie et équivalents à l'ouverture | 28 114 | 43 661 |
| Trésorerie et équivalents à la clôture | 15 163 | 28 114 |

1

- **Flux net de trésorerie générés par l'activité**

Pour l'exercice 2021, le décaissement net de trésorerie lié aux opérations s'élève à 19,2 millions d'euros comparé à un décaissement net de 21,9 millions d'euros au cours de l'exercice précédent. Cette variation reflète principalement un niveau de dépenses légèrement inférieur à celui de l'an dernier, lié essentiellement à la baisse des activités R&D (charges externes) sur la période.

- **Flux net de trésorerie liés aux activités d'investissement**

La consommation de trésorerie liée aux opérations d'investissement s'élève à 0,4 million d'euros, comparé à 0,2 million d'euros l'an dernier. Cette évolution reflète les quelques investissements réalisés au cours de l'année 2021.

- **Flux net de trésorerie liés aux opérations de financement**

En 2021, le flux net de trésorerie lié aux opérations de financement résulte principalement de la souscription de l'emprunt obligataire (OCA 1023) pour un montant total de 6 millions d'euros. En effet, Adocia a réalisé en octobre 2021 un financement de 7 millions d'euros composé, d'une part, d'une émission d'obligations convertibles souscrites auprès d'investisseurs européens pour un montant total de 6 millions d'euros nets et, d'autre part, d'une augmentation de capital d'1 million d'euros souscrite par Gérard Soula, co-fondateur d'Adocia.

En 2020, le flux net de trésorerie lié aux opérations de financement résultait principalement des souscriptions des emprunts PGE pour un montant total de 7 millions d'euros.

1.3.4.3 Sources de financement nécessaires à l'avenir

Pour respecter les engagements financiers pris auprès de ses prêteurs (voir 4.1.5.4 §.10 dettes financières) et compte tenu (i) de la situation de trésorerie de 15,2 millions d'euros au 31 décembre 2021 (ii) de l'encaissement, en mars 2022, de 19 millions d'euros lié à la cession du siège social (iii) de l'encaissement prévu sur le deuxième trimestre 2022 du paiement d'étape de Tonghua Dongbao à la suite du démarrage de la phase 3 du BC Lispro et (iv) des prévisions établies, la société devra dans le courant du quatrième trimestre 2022 avoir conclu un contrat de partenariat ou une opération de levée de fonds.

Le management est confiant sur sa capacité à obtenir de nouvelles sources de financement ou à défaut sur l'obtention d'un nouvel aménagement temporaire de ses ratios financiers à respecter dans le cadre des prêts octroyés à la société.

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 1.2 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

Après une année 2020 marquée par une crise sanitaire à l'échelle mondiale, les activités de recherche et développement de la Société sont revenues de manière progressive à un niveau normal, avec une organisation du travail qui intègre davantage de télétravail. Néanmoins, les mesures de confinement et les contraintes liées aux voyages ont continué à perturber la recherche de partenariat.

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.

1

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 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 règlementaires 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

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 recherche un partenaire qui pourrait poursuivre le développement clinique et commercialiser le produit BC lispro sur les territoires qui n'ont pas été accordé au partenaire chinois, c'est-à-dire l'Europe, le Japon et les Etats Unis. Même si la Société fait ses meilleurs efforts pour être créative et d'étudier différentes possibilités, il n'est pas

certain qu'elle puisse trouver un partenaire commercial ou financier pour financer la poursuite de ses produits matures.

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. Ainsi, en 2021, la Société a annoncé avoir lancé de nouveaux programmes de recherche sur la thérapie cellulaire et la délivrance orale de protéine. 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 le lancement des essais cliniques de phase 3 en Chine, Tonghua Dongbao, le partenaire chinois de la Société, a déposé une demande la demande d'autorisation auprès du CDE (Center for Drug Evaluation) en mars 2021. Le traitement de la demande a toutefois été retardé par la réorganisation interne de l'agence de réglementation chinoise, et la Société ne s'est vu délivrer l'autorisation finale qu'au mois d'octobre. Une fois cette autorisation reçue, le démarrage effectif de l'essai clinique peut encore prendre du temps en fonction du nombre de patients inclus dans ces essais et du nombre de sites concernés. A la date du présent document, la première injection sur le premier patient n'était toujours pas réalisée.

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.

1

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.

1.4.1.3 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

La pandémie de Covid-19 survenue au début de l'année 2020 a fortement perturbé l'économie au niveau mondial. Les mesures de confinement adoptées par les différents pays ont permis de limiter la propagation de la pandémie, en attendant le lancement des campagnes de vaccination en 2021. A la date du présent document, un variant plus contagieux mais moins critique circule dans une population largement vaccinée.

Si le coronavirus continuait de se propager sous différentes formes de variants graves, 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 ;
 - 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 ou de ses variants, 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 1.4.2.2 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 en 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.

1

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.

1.4.2 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 2021, ses pertes nettes cumulées présentées en normes IFRS (report à nouveau inclus) s'élevaient à 94,9 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 2021, la Société a reçu la somme de 6 millions d'euros en remboursement du CIR déclaré au titre de dépenses générées sur l'année 2020.
- Au titre de l'année 2021, la Société a comptabilisé un montant de CIR de 4,6 millions d'euros qui apparaît dans ses créances et pour lequel elle va demander le remboursement en 2022.
- Concernant 2021 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 notamment d'assurer son développement

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). Cet emprunt obligataire comprend des covenants financiers, des suretés habituelles, notamment le nantissement de certains droits de propriété intellectuelle.

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.

En 2021, la Société a réalisé une opération de financement par émission d'actions nouvelles au bénéfice de Gérard Soula, à hauteur de 1 million d'euros, et une émission d'obligations convertibles en action à prix variable pour un montant total de 6 millions d'euros nets.

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 mais pourrait se trouver dans l'incapacité d'autofinancer sa croissance. Par ailleurs, la Société pourrait se trouver obligée de rembourser tout ou partie de ses emprunts, obligations convertibles ou non et autres dettes, en particulier en cas de survenance d'un cas de défaut aux termes de l'un ou plusieurs de ses contrats de financement. Ces événements pourraient l'obliger 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 certaines 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.

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 15,2 millions d'euros au 31 décembre 2021 comparé à 28 millions d'euros au 31 décembre 2020.

Pour respecter les engagements financiers pris auprès de ses prêteurs (voir 4.1.5.4 §.10 dettes financières) et compte tenu (i) de la situation de trésorerie de 15,2 millions d'euros au 31 décembre 2021 (ii) de l'encaissement, en mars 2022, de 19 millions d'euros lié à la cession du siège social (iii) de l'encaissement prévu sur le deuxième trimestre 2022 du paiement d'étape de Tonghua Dongbao à la suite du démarrage de la phase 3 du BC Lispro et (iv) des prévisions établies, la société devra dans le courant du quatrième trimestre 2022 avoir conclu un contrat de partenariat ou une opération de levée de fonds.

Le management est confiant sur sa capacité à obtenir de nouvelles sources de financement ou à défaut sur l'obtention d'un nouvel aménagement temporaire de ses ratios financiers à respecter dans le cadre des prêts octroyés à la société.

1

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. Avec l'opération de cession-bail réalisée en mars 2022, ces dettes sont totalement remboursées à la date du présent document.

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 15,2 millions d'euros au 31 décembre 2021 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 2021, l'action de la Société se négociait à un cours de 8,10 euros contre 8,30 euros au 31 décembre 2020. Le volume moyen d'opérations quotidiennes qui était de 23 813 actions échangées par jour en 2020 a été moindre sur 2021 pour s'établir à 15 724 actions négociées par jour. La part du flottant est restée stable sur l'année 2021 pour s'établir à près de 60% fin décembre 2021.

Au 12 avril 2022, le cours de l'action s'établissait à 4,9 euros avec un volume moyen de titres échangés depuis le début de l'année de 20 199 actions, en légère diminution 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 change. 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

1.4.3 Risques liés à la dépendance de tierces 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 succès 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 1.2.8.3 « 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 confrontée 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 réglementaires 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

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
- 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 clés 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 août 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.

1

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.

1.4.4.3 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 1.2.8.6 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 les 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 1.4.5 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 disponible 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

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 2021 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 1.2.8 du présent document d'enregistrement universel).

1

02



Information en matière sociale, environnementale et sociétale

Chapitre 2

| | | |
|------------|--|-----------|
| 2 | INFORMATION EN MATIERE SOCIALE, ENVIRONNEMENTALE ET SOCIETALE | 90 |
| 2.1 | Note méthodologique | 90 |
| 2.1.1 | Définition des indicateurs sociaux | 90 |
| 2.1.2 | Définition des indicateurs de sécurité | 90 |
| 2.2 | Informations sociales | 91 |
| 2.2.1 | Politique de rémunération au sein du groupe | 91 |
| 2.2.2 | Emploi | 92 |
| 2.2.3 | Effectif | 92 |
| 2.2.4 | Mouvements du personnel au cours de l'année 2021 | 93 |
| 2.2.5 | Organisation du travail | 93 |
| 2.2.6 | Relations sociales | 94 |
| 2.2.7 | Santé et sécurité | 94 |
| 2.2.8 | Formation | 95 |
| 2.2.9 | Egalité de traitement | 95 |
| 2.3 | Informations environnementales | 96 |
| 2.3.1 | Politique générale en matière environnementale requises par l'article R225-105-1 du code de commerce | 96 |
| 2.3.2 | Pollution et gestion des déchets | 97 |
| 2.3.3 | Utilisation durable des ressources | 98 |
| 2.4 | Informations sociétales : informations relatives aux engagements sociétaux en faveur du développement durable | 99 |
| 2.4.1 | Impact territorial, économique et social de l'activité | 99 |
| 2.4.2 | Relations avec ses actionnaires et ses investisseurs | 100 |
| 2.4.3 | Sous-traitants et fournisseurs | 100 |
| 2.4.4 | Loyauté des pratiques | 100 |
| 2.4.5 | Enjeux de santé publique | 101 |
| 2.4.6 | Actions engagées en faveur des droits de l'homme | 101 |

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 1^{er} 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 1^{er} 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 1^{er} 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 7,6 millions d'euros (normes françaises) pour 2021.

Adocia a complété sa politique de rémunération en mettant en place depuis 2008 des plans d'attribution gratuite d'actions, et de BSPCE (Bons de souscription de Parts de Créateur d'Entreprise) et d'options de souscription d'actions. 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 gratuitement des actions pour l'ensemble du personnel. Cela a été le cas en décembre 2015, juin 2018 et décembre 2019. En 2020 et 2021, la Société a poursuivi sa politique de promotions internes avec l'attributions d'actions gratuites aux salariés concernés.

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 adapté sa politique de rémunération pour introduire davantage de part variable (bonus) dès 2021 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 2021, les salariés de la Société (incluant Olivier Soula) détiennent 457 945 actions, soit 6,3 % du capital et 8,5% 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 2,3% 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 2021, compte tenu du résultat fiscal déficitaire sur l'exercice 2021, 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 2021, la Société compte 112 salariés (à temps plein et à temps partiel) dont 111 personnes travaillant en France dans la Société mère et 1 travaillant aux Etats-Unis dans la filiale Adocia Inc. Au 31 décembre 2021, 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 | 31/12/2021 | 31/12/2020 |
|--|--------------|--------------|
| Cadres | 59 | 70 |
| dont CDI | 58 | 68 |
| Non Cadres | 53 | 56 |
| dont CDI | 45 | 48 |
| dont Contrat en alternance | 5 | 4 |
| Effectif (en nombre de collaborateurs) | 112 | 126 |
| Répartition du personnel par sexe H/F (en %) | 49/51 | 52/48 |
| Hommes (nombre) | 55 | 66 |
| Femmes (nombre) | 57 | 60 |

La Société emploie, à fin décembre 2021, 39 chercheurs titulaires d'un doctorat en science, médecine ou pharmacie, soit plus d'un tiers du personnel total.

Au 31 décembre 2021, près de 75% 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. Ce ratio est en baisse comparé à l'an dernier (80% des effectifs l'an dernier en R&D) ce qui s'explique par la diminution nette des effectifs qui a essentiellement porté sur des postes en R&D en 2021.

| | 31/12/2021 | 31/12/2020 |
|-----------------------|------------|------------|
| Effectif R&D | 85 | 99 |
| Effectif SG&A | 27 | 27 |
| Effectif total | 112 | 126 |

Au 31 décembre 2021, l'âge moyen du personnel est de 39 ans (comparé à 38 ans l'an dernier) et la répartition de l'effectif par tranche d'âge, stable par rapport à l'an dernier, s'établit comme suit :

| Pyramide des âges 2021 | Hommes | Femmes | Total | Pourcentage |
|------------------------|--------|--------|-------|-------------|
| Moins de 25 ans | 2 | 5 | 7 | 5% |
| de 25 à 34 ans | 15 | 17 | 32 | 23% |
| de 35 à 44 ans | 21 | 20 | 41 | 30% |
| 45 ans et + | 17 | 15 | 32 | 23% |

2.2.4 Mouvements du personnel au cours de l'année 2021

Le tableau ci-dessous présente l'évolution de l'effectif entre le 1^{er} janvier et le 31 décembre 2021 :

| | 31/12/2021 | 31/12/2020 | 31/12/2019 |
|--|------------|------------|------------|
| Nombre total d'embauches | 20 | 19 | 22 |
| Nombre total de départs | 34 | 31 | 16 |
| Accroissement (diminution) Effectif Net | -14 | -12 | +6 |
| dont CDI | -15 | -8 | 0 |
| dont CDD Surcroît d'activité | 1 | 0 | 2 |
| dont CDD Remplacement | -1 | 2 | 2 |
| dont Contrat d'alternance | 1 | -6 | 2 |

La Société a enregistré 34 départs sur l'ensemble de l'année 2021 dont :

- 8 départs résultant de fins de contrats à durée déterminée (dont 3 contrats d'alternance)
- 4 ruptures conventionnelles homologuées
- 1 licenciement pour inaptitude d'origine non professionnelle
- 3 fins de période d'essai
- 18 démissions

L'année 2021 est marquée par des départs légèrement supérieurs à l'an dernier (34 départs en 2021 comparé à 31 en 2020) mais par un nombre plus important de démissions. Depuis la crise sanitaire, Adocia semble confrontée, à son échelle, aux changements que connaît actuellement le monde du travail et du phénomène inédit « la Grande Démission » qui se traduit par des démissions de salariés qui cherchent un meilleur équilibre vie personnelle et vie professionnelle.

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 2021, 13 salariés ont travaillé à temps partiel. Il s'agit uniquement de temps partiel choisi par du personnel exerçant une responsabilité familiale.

Les principaux motifs d'absence sur l'année 2021 ont été la maladie et la maternité.

Le taux d'absentéisme, à périmètre constant, s'établit à 3,17% en 2021 contre 3,97% en 2020. Le nombre de jours ouvrés d'absences pour maladie, accident du travail et enfant malade pour 2021 est de 888 jours, comparé à 1226 jours l'an passé et de niveau équivalent à 2019 (859 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. La Société a gardé un niveau d'activité soutenu malgré les différents pics épidémiques liés au Covid.

La Société a continué de favoriser 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 économique (CSE) 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 5 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 Internationale 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 CSE.

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 29 accidents sur l'année. Ramené à l'effectif moyen 2021, le taux d'accident de travail est de 0,26 par salarié contre 0,16 l'année précédente et reste à un niveau jugé faible. Six de ces accidents ont donné lieu à un arrêt de travail, contre 4 en 2020, d'une durée totale de 25 jours, contre 34 jours en 2020.

Pour l'année 2021, le taux de fréquence est de 35.24 et le taux de gravité de 0,15.

| | 31/12/2021 | 31/12/2020 | 31/12/2019 |
|-------------------|------------|------------|------------|
| Taux de fréquence | 35,24 | 22,54 | 26,86 |
| Taux de gravité | 0,15 | 0,19 | 0,50 |

Aucune maladie professionnelle ou à caractère professionnel n'a été déclarée en 2021 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...

Le nombre total d'heures de formation s'élève à 2 180 heures pour l'année 2021.

| Nombre de salariés formés en 2021 | Hommes | Femmes | Total |
|-----------------------------------|-----------|-----------|------------|
| Cadres | 38 | 31 | 69 |
| Non cadres | 26 | 28 | 54 |
| Effectif total | 64 | 59 | 123 |
| Répartition par sexe (en %) | 52% | 48% | |

| Personnel présent au 31.12.2021 | Hommes | Femmes | Moyenne |
|---|--------|--------|---------|
| Nombre d'actions de formation suivies en moyenne par salarié sur 2020 | 3 | 2,95 | 2,98 |
| Volume d'heures moyen de formation par salarié sur 2020 | 15,93 | 17,44 | 16,69 |

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 2021, Adocia a participé à 11 congrès et séminaires scientifiques (12 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 2021, la répartition hommes - femmes en termes d'effectifs est équilibrée avec 57 femmes et 55 hommes.

2

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 est 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 exclus 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. a un impact environnemental réduit, du fait de son 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

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 2021, la quantité de déchets de laboratoire dangereux envoyés dans un centre spécifique (emballages et verrerie souillés, déchets chimiques) s'est élevé à 25,04 tonnes contre 24,39 tonnes en 2020. 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 2021, la quantité de papiers et cartons enlevée s'élevait à environ à 2,891 tonnes comparé à 3,525 tonnes en 2020. Le tri et le conditionnement sont effectués par la société ELISE pour un recyclage en industrie papetière, ce qui a permis de générer, en 2021, environ 54 Heures de travail de salariés en situation de handicap contre 66 heures en 2020. 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 aux salariés 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

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

L'utilisation de l'eau de ville par la Société est principalement affectée à ses besoins sanitaires et liés à 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 | 31/12/2021 | 31/12/2020 | 31/12/2019 |
|--------------------------------|-------------|-------------|-------------|
| Eau bouteille | NS | NS | NS |
| Eau bidistillée | NS | NS | 7 |
| Eau consommation courante (*) | 2251 | 3024 | 3986 |
| Total Eau | 2251 | 3024 | 3986 |

(*) au prorata des surfaces occupées par la Société

Sur 2021, on note une diminution de la consommation d'eau courante qui s'explique principalement par une meilleure gestion. La Société prévoit de faire une étude pour la récupération des eaux de pluie 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 1200 m². De ce fait, les factures de consommation électrique de 2021 correspondent à notre propre consommation :

| Consommation en kWh | 31/12/2021 | 31/12/20 | 31/12/2019 | 31/12/2018 |
|------------------------------|----------------|----------------|------------------|------------------|
| Total Electricité (*) | 844 539 | 904 954 | 1 223 023 | 1 275 467 |

(*) au prorata des surfaces occupées par la Société

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

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 2021, compte tenu de la crise sanitaire, les déplacements professionnels ont été très faibles et les émissions liées au déplacements professionnels très limités. En 2021, notre prestataire de voyages a communiqué une émission de Co2 de 25,2 tonnes au titre des déplacements professionnels, en baisse par rapport à 2019 (année de référence avant le Covid qui avait été marqué par une émission de 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 (5 à fin décembre 2021) et un certain nombre de stagiaires (14 stagiaires sur l'année 2021) 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 2021 représentent 45% des dépenses opérationnelles.

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 2021 et malgré un contexte encore marqué par la crise sanitaire, la Société a participé aux congrès pour rencontrer ses investisseurs institutionnels lors de salons en France et à l'étranger, en présentiel et en distanciel. Les actionnaires minoritaires ont également pu rencontrer et échanger avec les dirigeants sur la marche de la Société en 2021, et ce à plusieurs occasions : l'Assemblée Générale Annuelle qui s'est tenue en présentiel au siège social de la Société et aux rendez-vous des actionnaires et investisseurs à Paris (Investir Day en novembre 2021, Investor Access en septembre 2021).

2

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.

03



Gouvernance d'entreprise

Chapitre 3

| | | |
|------------|---|------------|
| 3 | GOUVERNANCE D'ENTREPRISE | 104 |
| 3.1 | Code de gouvernance | 104 |
| 3.1.1 | Mode de gouvernance retenu | 105 |
| 3.1.2 | Composition du conseil d'administration | 105 |
| 3.1.3 | Principes retenus pour la composition du conseil d'administration | 110 |
| 3.1.4 | Fonctionnement des organes d'administration et de direction | 111 |
| 3.1.5 | Conflits d'intérêts au niveau des organes d'administration et de direction | 115 |
| 3.1.6 | Modalités de participation à l'assemblée générale des actionnaires ou disposition des statuts qui prévoient ces modalités | 116 |
| 3.1.7 | Éléments susceptibles d'avoir une incidence en cas d'offre publique | 116 |
| 3.1.8 | Tableau récapitulatif des délégations en cours de validité accordées par l'assemblée générale en matière d'augmentation de capital | 117 |
| 3.2 | Rémunérations et avantages des dirigeants et des administrateurs | 119 |
| 3.2.1 | Montant des rémunérations versées aux mandataires sociaux | 119 |
| 3.2.2 | Somme provisionnée par la Société aux fins de versement de pensions, retraites et autres avantages au profit des mandataires sociaux | 124 |
| 3.2.3 | Politique de rémunération des mandataires sociaux | 124 |
| 3.2.4 | Rémunérations et avantages des mandataires sociaux non dirigeants | 126 |
| 3.2.5 | Etat récapitulatif des opérations des dirigeants et des personnes mentionnées à l'article L.621-18-2 du code de monétaire et financier sur les titres de la Société réalisées au cours de l'exercice écoulé | 128 |
| 3.3 | Procédures de gestion des risques et de contrôle interne mises en place par la Société | 128 |
| 3.3.1 | Principes généraux de gestion des risques | 129 |
| 3.3.2 | Articulation entre la gestion des risques et le contrôle interne | 129 |
| 3.3.3 | Principes généraux de contrôle interne | 129 |
| 3.3.4 | Limites de la gestion des risques et du contrôle interne et pistes d'amélioration | 132 |

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 14 avril 2022.

3.1 Code de gouvernance

3

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.

Le conseil d'administration, 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 MiddleNext (le « Code MiddleNext ») tel qu'il a été révisé en septembre 2021. L'évaluation par la Société de la conformité de son organisation aux nouvelles dispositions du Code MiddleNext a été réalisée et des premières actions à mener ont été identifiées. Le travail sera poursuivi en 2022.

| Recommandations du Code MiddleNext | Conformité |
|---|------------------------------------|
| Pouvoir de « surveillance » | |
| R1 - Déontologie des membres du conseil | Oui (3.1.3.4) |
| R2 - Conflits d'intérêts | Oui (3.1.5) |
| R3 - Composition du conseil – Présence de membres indépendants | Oui (3.1.2) |
| R4 - Information des membres du conseil | Oui (3.1.2.4) |
| R5 - Formation des membres du conseil | Non - prévu en 2022 ⁽¹⁾ |
| R6 - Organisation des réunions du conseil et des comités | Oui (3.1.4) |
| R7 - Mise en place de comités | Non (3.1.4.3) ⁽²⁾ |
| R8 - Mise en place d'un comité spécialisé sur la responsabilité sociale/sociétale et environnementale des entreprises (RSE) | Non - prévu en 2022 ⁽³⁾ |
| R9 - Mise en place d'un règlement intérieur du conseil | Oui (3.1.4.2) |
| R10 - Choix de chaque membre du conseil | Oui (3.1.3.5) |
| R11 - Durée des mandats des membres du conseil | Oui (3.1.3.3) |
| R12 - Rémunération des membres du conseil au titre de son mandat | Oui (3.2) |
| R13 - Mise en place d'une évaluation des travaux du conseil | Oui (3.1.4.2) |
| R14 - Relation avec les actionnaires | Oui (3.1.4.2) |
| Pouvoir exécutif | |
| R15 - Politique de diversité et d'équité au sein de l'entreprise | Oui (3.2.1.3.8) |
| R16 - Définition et transparence de la rémunération des dirigeants mandataires sociaux | Oui (3.1.3.4.2) |
| R17 - Préparation de la succession des « dirigeant s» | Oui (3.1.4.2) |
| R18 - Cumul contrat de travail et mandat social | Oui |

| | |
|---|--|
| R19 - Indemnités de départ | N/A, pas d'indemnité de départ prévue |
| R20 - Régimes de retraite supplémentaires | N/A, pas de régime de retraite supplémentaire en place |
| R21 - Stock-options et attribution gratuite d'actions | Oui |
| R22 - Revue des points de vigilance | Oui |

⁽¹⁾ Le règlement intérieur du Conseil d'administration sera modifié lors d'une prochaine réunion du Conseil d'administration afin de prévoir un plan de formation triennal destiné aux administrateurs.

⁽²⁾ La présidence du comité des rémunérations a été confiée à la BP. Il est prévu de modifier la présidence du comité de rémunération après la tenue de l'assemblée générale prévue en juin 2022 et devant statuer sur les comptes de l'exercice 2021.

⁽³⁾ Un comité spécialisé sur la responsabilité sociale/sociétale et environnemental des entreprises (RSE) sera mis en place en 2022, présidé par un administrateur indépendant. Le règlement intérieur du Conseil d'administration sera modifié en conséquence pour tenir compte de la création de ce nouveau comité.

3

3.1.1 Mode de gouvernance retenu

Monsieur Gérard Soula exerce les fonctions 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.

Monsieur Olivier Soula exerce les fonctions de directeur général délégué et 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 |
|------------------------|---|---------------------------------------|--|---|
| | | | | 1ère nomination par l'AG du 24 octobre 2011 |
| Monsieur Gérard Soula | Président du conseil d'administration | Président Directeur général | Néant | 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 |
| Monsieur Olivier Martinez | Administrateur | Membre du Comité d'Audit | Directeur d'investissements chez Bpifrance Investissement | 1ère nomination lors de l'AG du 24 octobre 2011 Renouvelé par l'AGM du 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 |
| Bpifrance Investissement représenté par Monsieur Laurent Arthaud | Administrateur | Président du Comité des Rémunérations | Directeur général délégué de Bpifrance Investissement | 1ère nomination lors de l'AG du 24 octobre 2011 Renouvelé par l'AGM du 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. |
| Madame Ekaterina Smirnyagina | Administrateur indépendant | Membre du Comité des Rémunérations | Senior Partner Life Sciences chez Oxford Sciences Entreprise | 1ère nomination lors de l'AG du 18 juin 2013 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 |
| Dr. Katherine Bowdish | Administrateur indépendant | - | Président Directeur Général de Pics Therapeutics, Inc. | Nommée lors de l'AG du 20 mai 2021 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 2023 |
| Dr. Claudia Mitchell | Administrateur indépendant | - | Vice-Président sénior Stratégie Portefeuille chez Astellas Pharma | Nommée lors de l'AG du 20 mai 2021 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 2023 |
| Monsieur Stéphane Boissel | Administrateur indépendant | - | Président du Conseil d'administration et Directeur général de Sparing Vision | Nommé lors de l'AG du 20 mai 2021 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 2023 |

Madame Dominique Takizawa a démissionné de son mandat d'administrateur de la Société avec effet au 20 mai 2021 et n'occupe plus à la date du présent document d'enregistrement universel aucune fonction au sein de la Société.

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 Ekaterina Smirnyagina est domiciliée chez Capricorn Venture Partners, De Jonge Saint Jacob, Lei 19/1-B-3000 Leuven – Belgique ;
- Madame Claudia Mitchell est domiciliée chez Astellas Pharma, Nihonbashi-Honcho, Chuo-ku, Tokyo ;
- Madame Katherine Bowdish est domiciliée chez Pics Therapeutics, 22 Strathmore Rd, Natick, 01760, Massachusetts; et
- Monsieur Stéphane Boissel est domicilié chez SparingVision, 5/7 avenue Percier, CS40230, 75008 Paris.

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 Membre du conseil de surveillance | Innate Pharma |
| | Membre du Conseil de surveillance | Emergence Therapeutics AG |
| | Représentant permanent Bpifrance Investissement Censeur | Amolyt Pharma |
| | Représentant permanent Bpifrance Investissement Censeur | Abionyx |
| Monsieur Laurent Arthaud | Membre du Conseil de surveillance | Kurma Partners |
| | Censeur | TxCell |
| | Administrateur | Collectis SA |
| | Président du conseil d'administration | Sparingvision SA |
| | Administrateur | Aledia SA |
| | Administrateur | Calyxt Inc. |
| Madame Ekaterina Smirnyagina | Administrateur | Istar Medical SA (Belgique) |
| Dr. Katherine Bowdish | Administrateur | MiroBio ltd (UK) |
| | Administrateur | SpyBiotech Ltd (UK) |
| | Président Directeur Général | Pics Therapeutics, Inc. (USA) |
| Dr. Claudia Mitchell | Président du Conseil d'administration | Reaction |
| | Administrateur, Membre du Comité Exécutif | Alliance for regenerative Medicine |
| | Administrateur | Chambre de commerce internationale France Japon |
| Monsieur Stéphane Boissel | Président du Conseil d'administration et Directeur général | Sparing Vision |
| | Administrateur | Eg427 |

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 Martinez | Représentant permanent de Bpifrance Investissement, Administrateur | HalioDX |
| | Représentant permanent de Bpifrance Investissement, Administrateur | Alize Pharma |
| | Représentant permanent de Bpifrance Investissement, Administrateur | Poxel |
| | Représentant permanent de Bpifrance Investissement, Membre du conseil de surveillance | Genticeal |
| | Représentant permanent de Bpifrance Investissement, Membre du comité de direction | Fab Pharma |
| | Membre du conseil de surveillance Censeur | Innate Pharma |
| Monsieur Laurent Arthaud | Administrateur | Scynexis Inc. |
| | Administrateur | Sparingvision SA |
| | Administrateur | Enyo Pharma SA. |
| | Administrateur | Ribogenics Inc. |
| | Membre du conseil de surveillance | Emertec gestion SA |
| Madame Ekaterina Smirnyagina | Administrateur | Nexstim plc (Finland) |
| | Administrateur | Confotherapeutics NV (Belgique) |
| | Administrateur | InvestEurope (Belgique) |
| | Administrateur | HalioDx (France) |
| Dr. Katherine Bowdish | Censeur | Dice Molecules (USA) |
| | Vice-Présidente du Conseil d'administration | Warp Drive Bio (USA) |
| | Administrateur | Portal Instrument Inc. (USA) |
| | Administrateur | Thermalin Inc. (USA) |
| Dr. Claudia Mitchell | Administrateur | Universal Cells |
| | Administrateur | Chambre de Commerce Franco-Américaine |
| Monsieur Stéphane Boissel | Directeur Général | TxCell |
| | Président du Conseil d'administration | Elsalys Biotech |

3.1.2.4 Biographies des administrateurs

Gérard Soula PhD, 77 ans, est Docteur en Chimie Organique, diplômé de l'IAE (Aix Marseille).

Gérard Soula 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, 52 ans, est Docteur en Physico-Chimie des Polymères, diplômé de l'ENSIC Mulhouse et titulaire d'un MBA de l'IAE de Lyon.

Olivier Soula 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, 51 ans, est Directeur d'Investissements Senior au sein de la Direction de l'Innovation de Bpifrance Investissement.

Olivier Martinez 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, 59 ans, est diplômé de l'Ecole Polytechnique et de l'Ecole Nationale de la Statistique et de l'Administration Economique (ENSAE).

Laurent Arthaud a débuté sa carrière en 1986 à l'INSEE puis à la Direction de la Prévision du Ministère de l'Economie et des Finances. En 1993, il est conseiller technique du Ministre du Travail et en 1995, conseiller technique du Premier Ministre Alain Juppé, en charge des questions d'emploi. Il est le créateur du chèque emploi service. En 1997, Laurent Arthaud rejoint Rhône-Poulenc comme Secrétaire Général de la direction scientifique du groupe, en charge notamment des collaborations extérieures. En 1999, au sein du groupe Aventis, il crée Aventis Capital, structure de capital-risque du groupe, et crée le fonds de capital-risque Genavent, en partenariat avec la Société Générale. En 2004, Laurent Arthaud prend la présidence de la société PharmaVent Partners, société de gestion de fonds de capital-risque, nouvellement créée. En 2006, il rejoint CDC Entreprises, en tant que directeur général délégué pour les nouveaux développements. En 2009, il prend la responsabilité de l'ensemble des activités des sciences de la vie de CDC Entreprises, fonds InnoBio. Il est maintenant en charge des investissements en sciences de la vie, en écotechnologies et en french tech de Bpifrance.

Ekaterina Smirnyagina, 55 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.

Stéphane Boissel, 54 ans, a effectué ses études de premier cycle en management et en finance à l'Université de Lyon et de Paris-Dauphine en France et a obtenu son MBA à l'Université de Chicago.

Stéphane Boissel est actuellement PDG de SparingVision, société spécialisée dans la médecine génomique en ophtalmologie. Il était auparavant « vice-président exécutif » de la stratégie chez Sangamo Therapeutics, basée à San Francisco (USA). Il a rejoint Sangamo Therapeutics à la suite de l'acquisition par cette dernière de TxCell SA, une société CAR-Treg dont il était le PDG. Stéphane Boissel est un professionnel expérimenté de la biotechnologie, avec plus de 25 ans d'expérience de direction dans les domaines de la finance d'entreprise, de la stratégie et du business development.

Katherine Bowdish, 65 ans, est titulaire d'un doctorat en génétique moléculaire du Columbia University College of Physicians and Surgeons de la ville de New York et titulaire d'une licence en biologie du College of William and Mary en Virginie.

Elle est la PDG de PIC Therapeutics, une société spécialisée dans la médecine de précision, focalisée en oncologie et financée par capital risque.

De 2013 à 2020, Katherine Bowdish a créé et dirigé Sanofi Sunrise, fonds d'investissement de Sanofi, visant à faire progresser la science de pointe et présentant un intérêt stratégique pour Sanofi, par le biais d'investissement / co-création ou partenariat.

Après avoir passé 5 années à la tête de Sunrise, Katherine Bowdish y a accepté le poste de Vice-présidente et Responsable de la stratégie de la recherche et développement.

Avant de rejoindre Sanofi, Katherine Bowdish a cofondé ou dirigé plusieurs entreprises en sciences de la vie en phase de démarrage spécialisées en traitement biologique. Elle a notamment été cofondatrice et PDG chez Anaphore,

Présidente d'Alexion Antibody Technologies et Vice-présidente Senior d'Alexion Pharmaceuticals, Fondatrice, PDG et Directrice Scientifique de Prolifaron, avant son acquisition par Alexion.

Claudia Mitchell, 50 ans, est titulaire d'un doctorat en biologie moléculaire de l'Université de Paris et d'un MBA en Management International de l'École des Ponts, Paris, France.

Claudia Mitchell est Vice-Président senior, en charge de la stratégie portefeuille, chez Astellas Pharma. Claudia était PDG et cofondatrice d'Universal Cells, une société de biotechnologie basée à Seattle, jusqu'à ce que la société soit acquise par Astellas.

Claudia Mitchell a auparavant cofondé Halo-Bio RNAi Therapeutics et en a été la directrice scientifique. Elle a reçu le prix EY de l'entrepreneur de l'année en sciences de la vie pour la région du Pacifique Nord-Ouest en 2018.

En plus d'être entrepreneur en biotechnologie, Claudia Mitchell a également occupé des postes dans le secteur à but non lucratif et dans le milieu universitaire. Elle a travaillé en tant que directrice de programme pour le Fonds de recherche LGMD2I, une fondation familiale à but non lucratif. Claudia a occupé un poste de chercheur statutaire à l'Institut National Français de la Recherche Médicale (INSERM).

3

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 trois femmes parmi ses huit 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 :

- ne pas avoir été, au cours des cinq dernières années, et ne pas être salarié ni mandataire social dirigeant de la Société ou d'une société de son groupe ;
- ne pas avoir été, au cours des deux dernières années, et ne pas être en relation d'affaires significative avec la Société ou son groupe (client, fournisseur, concurrent, prestataire, créancier, banquier,...) ;
- 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 ;
- ne pas avoir été, au cours des six dernières années, commissaire aux comptes de la Société.

Le conseil d'administration a considéré que quatre de ses membres, à savoir madame Ekaterina Smirnyagina, madame Katherine Bowdish, madame Claudia Mitchell et monsieur Stéphane Boissel remplissaient tous ces critères et pouvaient donc être qualifiés de membres indépendants du conseil d'administration.

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°11, un échelonnement du renouvellement des administrateurs a été réalisé 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 ligne sur le site internet de la Société, comme le prévoit le code MiddleNext dans sa recommandation n°10. 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 3.1.2.4 « 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 associé 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 déchu 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°9 du Code MiddleNext. Ce document, adopté 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. Il est prévu de le mettre à jour en 2022 lors d'une prochaine réunion du conseil d'administration afin de prévoir un plan de formation triennal destiné aux administrateurs, conformément à la recommandation n°5 du Code MiddleNext.

En conformité avec la recommandation n°2 du Code MiddleNext, ce règlement intérieur prévoit dans son 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 son 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°6 du Code MiddleNext) aux dates suivantes : les 18 mars, 20 mai, 7 septembre, 7 octobre et 16 décembre 2021. 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 : décision de procéder à une émission d'obligations convertibles en actions au bénéfice de certains investisseurs financiers et à une augmentation de capital réservée à monsieur Gérard Soula ; décision de réaliser une opération de cession-bail des bâtiments situés à Lyon ;
- négociation en cours avec des partenaires potentiels ;
- avancement des projets et principaux résultats ;
- points financiers : révisés trimestriels, plan à 2 ans 2021-2022, examen et arrêté des comptes sociaux et consolidés 2020, présentation et approbation du budget 2022 ;
- convocation de l'assemblée générale annuelle des actionnaires : ordre du jour et texte des résolutions ; et
- points relatifs aux rémunérations, point que la gouvernance, revue de la composition du comité d'audit, émission de bons de souscription d'actions au profit des nouveaux administrateurs, fixation des rémunérations variables du président directeur général et du directeur général délégué au titre de l'exercice 2021, point sur la politique de rémunération des mandataires sociaux non dirigeants, attribution gratuite d'actions au profit de salariés de la Société fixation de la rémunération allouée à raison d'un mandat d'administrateur ; et
- constatation d'augmentations du capital de la Société, résultant de l'acquisition définitive d'actions gratuites, de l'exercice des bons de souscription de parts de créateur d'entreprise et de la conversion d'obligations convertibles en actions.

Au cours de l'année 2021, et conformément à la recommandation n°17 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 2022.

Enfin, il est précisé que, conformément à la recommandation n°14, et malgré un contexte encore marqué par la crise sanitaire, les dirigeants ont donné l'opportunité aux actionnaires minoritaires de les rencontrer et d'échanger sur la marche de la Société en 2021, et ce à plusieurs occasions : l'assemblée générale annuelle qui s'est tenue en présentiel au siège social de la Société le 20 mai 2021 et aux rendez-vous des actionnaires et investisseurs à Paris (Investir Day en novembre 2021, Investor Access en septembre 2021). Le conseil d'administration porte également une attention particulière aux votes exprimés par l'ensemble de ses actionnaires, en particulier la majorité de ses minoritaires. Ainsi, lors de sa séance du 14 avril 2022, le conseil a analysé les votes négatifs exprimés sur les différentes résolutions présentées lors de la précédente assemblée générale.

3.1.4.3 Organisation des comités

Conformément à la recommandation n°7 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. La Société a prévu de confier la présidence du comité des rémunérations à un administrateur indépendant lors du conseil d'administration qui se tiendra après l'assemblée générale prévue le 28 juin 2022

▪ 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 :

- Monsieur Stéphane Boissel, membre indépendant et disposant de compétences financières et comptables, et
- Monsieur Olivier Martinez, administrateur.

Monsieur Stéphane Boissel assure la présidence de ce comité depuis le 20 mai 2021 en remplacement de madame Takizawa démissionnaire de son mandat d'administrateur. Monsieur Stéphane Boissel est le membre du conseil « ayant des compétences spécifiques en matière financière ou comptable », du fait de son expérience de plus de 20 ans dans l'industrie pharmaceutique et des postes de direction générale et de direction financière qu'il a tenus chez InnatePharma, Transgène et TxCell et de son rôle de président directeur général chez Sparing Vision.

Le comité d'audit s'est réuni deux fois au cours de l'exercice 2021, le 12 mars (sous la présidence de madame Takizawa) et le 2 septembre 2021 (sous la présidence de monsieur Stéphane Boissel).

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.

3

▪ 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, administrateur indépendant, et
- Monsieur Laurent Arthaud, administrateur.

Monsieur Laurent Arthaud assure la présidence de ce comité.

Au cours de l'exercice 2021, le comité s'est réuni une fois : le 23 novembre 2021.

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, dans la mesure du possible, 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 5.3.1 du présent document d'enregistrement universel).

3.1.7 Éléments 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 :

3

- 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 20 mai 2021 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. 22-10-62 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 au cours de l'exercice |
|---|-------------------------------|--|-------------------------------|--|
| Date de l'assemblée générale : le 16 mai 2019 | | | | |
| 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 : 5 700 actions le 16 décembre 2021 |
| Date de l'assemblée générale : le 28 mai 2020 | | | | |
| 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 27 juillet 2022 | 383 000€ (2) | n/a | Le conseil n'a pas fait usage de cette délégation |
| Date de l'assemblée générale : le 20 mai 2021 | | | | |
| 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 (16ème résolution) | 18 mois 19 nov. 2022 | 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 par émission d'actions ordinaires et/ou de toutes valeurs mobilières, avec suppression du droit préférentiel de souscription des actionnaires et offre au public (en dehors des offres visées au paragraphe 1° de l'article L. 411-2 du code de commerce) – (17ème résolution) | 26 mois 19 juillet 2023 | 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 visée au paragraphe 1° de l'article L. 411-2 du code monétaire et financier (18ème résolution) | 26 mois 19 juillet 2023 | 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 (19ème résolution) | 26 mois 19 juillet 2024 | dans la limite de 10% du capital (3) | (5) | Le conseil n'a pas fait usage de cette autorisation |
| Délégation de compétence à consentir au conseil d'administration en vue d'augmenter le capital immédiatement ou à terme par émission d'actions ordinaires et/ou de valeurs mobilières avec suppression du droit préférentiel de souscription des actionnaires au profit de catégories de personnes répondant à des caractéristiques déterminées (investisseurs actifs dans le secteur la santé ou des biotechnologies-partenaires stratégiques ou financiers) (20ème résolution), | 18 mois 19 nov. 2022 | 137.000€ | (7) | Par décisions en date du 26 octobre 2021, agissant sur délégation du conseil d'administration, a fait usage de cette délégation et décidé (i) l'émission, au prix unitaire de 9,26 euros, de 107.992 actions nouvelles dont la souscription a été réservée à |

| | | | | |
|---|-------------------------------|--|--|---|
| | | | | Monsieur Gérard Soula, représentant une augmentation de capital d'un montant nominal de 10.799,20 euros et (iii) l'émission de 6.568.422 obligations convertibles (OC1023) au profit de 3 investisseurs européens, représentant un emprunt d'un montant total de 6.240.000,90 euros, convertibles en un nombre maximum de 1.262.008 actions représentant une augmentation de capital d'un montant nominal maximum de 126.200,80 euros |
| | (3) | | | |
| 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'un contrat de financement en fonds propres ou obligataire (21ème résolution) | 18 mois 19 nov. 2022 | 137 000€ (3) | (7) | Le conseil n'a pas fait usage de cette délégation |
| 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 (22ème résolution) | 26 mois 19 juillet 2023 | 15% de l'émission initiale (3) (7) | 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 (23ème résolution) | 26 mois 19 juillet 2023 | 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 (24ème résolution) | 26 mois 19 juillet 2023 | 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 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 de la Société, personnes liées par un contrat de services ou de consultant à la Société ou à l'une de ses filiales, membres de tout comité) (26ème résolution) | 18 mois 19 nov. 2022 | 200.000 BSA donnant droit à 100.000 actions (1) | (8) | Le conseil a fait usage de cette délégation le 20 mai 2021 en attribuant 10.215 BSA aux nouveaux administrateurs nommés le 20 mai 2021 |
| Autorisation donnée au conseil d'administration de consentir des options de souscription ou d'achat d'actions de la Société (27ème résolution) | 38 mois 19 juillet 2024 | 200.000 actions (1) | (2) | Le conseil n'a pas fait usage de cette autorisation |
| Délégation de compétence consentie au conseil en vue d'augmenter le capital par incorporation de primes, réserves, bénéfices ou autres (29ème résolution) | 26 mois 19 juillet 2023 | 100 000 euros | n/a | Le conseil n'a pas fait usage de cette délégation |

(1) Le nombre d'actions pouvant être attribué s'imputant sur le plafond de 250.000 actions visé à la vingtième résolution de l'assemblée générale du 17 mai 2028, ayant précisé que 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 plafond cumulé maximum autorisé pour cette augmentation 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 € ;

(3) Ces montants ne sont pas cumulatifs. Le plafond cumulé maximum autorisé pour les augmentations de capital en valeur nominale est fixé à 300.000 €. Le montant nominal global des émissions de titres de créances ne pourra pour sa part, excéder 50.000.000 € ;

(4) Le prix d'émission sera fixé par le conseil d'administration, conformément aux dispositions des articles L. 22-10-52 et R. 22-10-32 du code de commerce (à titre indicatif à la date du présent document d'enregistrement universel, le prix d'émission des actions doit être au moins égal à la moyenne pondérée des cours des trois dernières séances de bourse précédant le début de l'offre, éventuellement 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 de celle susceptible d'être perçue ultérieurement par elle, soit, pour chaque action émise en conséquence de l'émission de ces valeurs mobilières, au moins égale au prix l'émission défini ci-dessus ;

(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 ci-dessus et 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 des actions sera au moins égal à la moyenne pondérée des cours 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 %, en tenant compte s'il y a lieu de leur date de jouissance ; étant précisé que (i) dans l'hypothèse de l'émission de valeurs mobilières donnant accès au capital, le prix d'émission des actions susceptibles de résulter de leur exercice, de leur conversion ou de leur échange pourra le cas échéant être fixé, à la discrétion du conseil d'administration, par référence à une formule de calcul définie par celui-ci et applicable postérieurement à l'émission desdites valeurs mobilières (par exemple lors de leur exercice, conversion ou échange) auquel cas la décote maximale susvisée pourra être appréciée, si le conseil le juge opportun, à la date d'application de ladite formule (et non à la date de fixation du prix de l'émission), et (ii) le prix d'émission des valeurs mobilières donnant accès au capital le cas échéant émises en vertu de la présente résolution sera tel que la somme le cas échéant perçue immédiatement par la Société, majorée de celle susceptible d'être perçue par elle lors de l'exercice ou de la conversion desdites valeurs mobilières, soit, pour chaque action émise en conséquence de l'émission de ces valeurs mobilières, au moins égale au montant minimum susvisé.

(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, au besoin avec l'aide d'un expert indépendant, et sera au moins égal à 15% de la moyenne des cours 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 ;

(9) 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

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 2021 | Exercice 2020 |
|---|----------------|----------------|
| Gérard Soula - Président Directeur Général | | |
| Rémunération attribuée au titre de l'exercice (1) | 485 620 | 372 518 |
| 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 | 485 620 | 372 518 |

⁽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.

3

| En milliers d'euros normes IFRS | Exercice 2021 | Exercice 2020 |
|---|----------------|----------------|
| Olivier Soula - Directeur Général Délégué | | |
| Rémunération attribuée au titre de l'exercice (1) | 344 043 | 283 990 |
| 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 | 344 043 | 283 990 |

⁽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 2021 et 2020 et les rémunérations perçues par ces mêmes personnes au cours de ces mêmes exercices.

| En milliers d'euros normes IFRS | Exercice 2021 | | Exercice 2020 | |
|--|------------------|---------------------|------------------|---------------------|
| | Montants dus (1) | Montants versés (2) | Montants dus (1) | Montants versés (2) |
| Gérard Soula - Président Directeur Général | | | | |
| Rémunération fixe | 364 130 | 364 130 | 364 130 | 364 130 |
| Rémunération variable annuelle* | 115 000 | 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 * | 7 913 | 7 913 | 8 388 | 8 388 |
| TOTAL | 487 043 | 372 043 | 372 518 | 372 518 |

| En milliers d'euros normes IFRS | Exercice 2021 | | Exercice 2020 | |
|--|------------------|---------------------|------------------|---------------------|
| | Montants dus (1) | Montants versés (2) | Montants dus (1) | Montants versés (2) |
| Olivier Soula - Directeur Général Délégué | | | | |
| Rémunération fixe | 279 043 | 279 043 | 281 490 | 281 490 |
| Rémunération variable annuelle* | 65 000 | néant | néant | néant |
| Rémunération variable pluriannuelle | néant | néant | néant | néant |
| Rémunération exceptionnelle * | néant | néant | néant | néant |
| Prime d'invention | néant | néant | 2 500 | 2 500 |
| Rémunération allouée à raison du mandat d'administrateur | néant | néant | néant | néant |
| Avantage en nature * | néant | néant | néant | néant |
| TOTAL | 344 043 | 279 043 | 283 990 | 283 990 |

(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 2021 et 2020 à chaque dirigeant mandataire social**

Aucun instrument d'intéressement n'a été attribué à un dirigeant mandataire social de la Société durant les exercices 2020 et 2021.

A noter que, lors de sa réunion du 20 mai 2021, le conseil d'administration de la Société a décidé l'émission de 13.500 BSA au profit de trois de ses administrateurs indépendants, à savoir mesdames Claudia Mitchell et Katherine Bowdish et monsieur Stéphane Boissel (voir en ce sens la section 3.2.4.2 du présent document d'enregistrement universel).

- **BSA ou BSPCE exercés ou SO levées durant les exercices 2021 et 2020 par chaque dirigeant mandataire social**

Néant.

- **Actions attribuées gratuitement durant les exercices 2021 et 2020 à chaque mandataire social**

Néant.

- **Actions attribuées gratuitement et devenues disponibles durant les exercices 2021 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 de performance | Date d'acquisition définitive |
|------------------------|------------------------------------|---------------------------------------|---------------------------------------|---------------------------|-------------------------------|
| 2020 | Olivier SOULA | Plan 2016 dirigeants CA du 15/03/2016 | 2 000 | non | 15/03/2020 |

Les 2.000 AGA ont été définitivement acquises par l'intéressé le 15 mars 2020 puis soumises à une période de conservation d'un an qui a expiré le 15 mars 2021. Les AGA ne sont soumises à aucune condition de performance, ni à une obligation de revente.

3

3.2.1.4 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 du Conseil d'administration | 16/12/2015 | 15/03/2016 | | 17/05/2018 | 10/12/2019 |
| Nombre total d'actions attribuées gratuitement | 5 000 | 8 000 | 12 000 | 150 | 400 |
| Bénéficiaire | Olivier Soula | Olivier Soula | Olivier Soula | Olivier Soula | Olivier Soula |
| Date d'acquisition définitive des actions | 16/12/2016 | 2 000 : 15/03/2017 2 000 : 15/03/2018 2 000 : 15/03/2019 2 000 : 15/03/2020 | 15/03/2018 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 acquises à la fin de l'exercice | 5 000 | 8 000 | 4 000 | 150 | 400 |
| Nombre cumulé d'actions annulées ou caduques | néant | néant | 8 000 | | |
| 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**

A la date du présent document, seuls des BSPCE ont été attribués aux dirigeants mandataires sociaux.

| | Plan 2014 dirigeants | BSPCE dirigeants 2015 | BSPCE dirigeants 2016 | BSPCE dirigeants 2017 |
|--|----------------------|-----------------------|-----------------------|-----------------------|
| Date d'assemblée | 24/06/2014 | 12/11/2015 | 12/11/2015 | 12/11/2015 |
| Date décision du conseil d'administration | 25/09/2014 | 16/12/2015 | 15/03/2016 | 08/09/2017 |
| Nombre de BSPCE autorisés | 100 000 | 40 000 | 40 000 | 150 000 |
| Nombre de BSPCE émis | 100 000 | 40 000 | 40 000 | 150 000 |
| Nombre total d'actions pouvant être souscrites | 100 000 | 40 000 | 40 000 | 150 000 |
| <i>Dont par Gérard Soula</i> | 20 000 | 40 000 | 40 000 | 75 000 |
| <i>Dont par Olivier Soula</i> | 45 000 | - | - | 75 000 |

| | Réalisation des critères de performance validés par le CA du 23/12/2014 | Réalisation des critères de performance validés par le CA du 16/12/2015 | Réalisation des critères de performance validés par le CA du 13/12/2016 | Dès la réalisation de critères de performance définis pour 3 ans |
|--|---|---|---|--|
| Point de départ d'exercice | | | | |
| Date d'expiration | 24/09/2024 | 16/12/2025 | 15/03/2026 | 08/09/2027 |
| Prix d'émission | gratuit | gratuit | gratuit | gratuit |
| Prix d'exercice (euros) | 34,99 | 74,60 | 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 | Vesting immédiat dès réalisation des critères |
| Nombre d'actions souscrites en fin d'exercice | 0 | 0 | 0 | 0 |
| Date la plus récente de souscription | | | | |
| Nombre cumulé de BSPCE caducs ou annulés en fin d'exercice | 35 000 | 0 | 16 000 | 100 000 |
| Date la plus récente d'annulation de BSPCE souscription | octobre-19 | | décembre-16 | décembre-20 |
| BSPCE restants en fin d'exercice | 65 000 | 40 000 | 24 000 | 50 000 |
| Nombre total d'actions pouvant être souscrites au 31/12/2021 | 65 000 | 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 en supposant remplies l'ensemble des conditions d'exercice desdits BSPCE) | 65 000 | 40 000 | 24 000 | 50 000 |

3

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 | | | | | | | |

Equité et diversité au sein de la Société

La Société se conforme aux dispositions de l'article L. 225-37-4 6° du Code de commerce relatif à la politique de diversité appliquée aux membres du Conseil d'administration au regard de critères tels que l'âge, le sexe ou les qualifications et l'expérience professionnelle. Par conséquent, les administrateurs de la Société viennent d'horizons divers, que ce soit en termes de provenance géographique (France, États-Unis, Japon) ou d'expérience. Ils ont entre 50 et 65 ans, avec une moyenne de 58 ans.

Le Conseil d'administration garantit la diversité des expertises et des âges non seulement parmi ses membres, mais également au sein de la Société. La politique de la Société veille tout particulièrement à s'assurer de l'équilibre hommes-femmes, de manière globale (57 femmes et 55 hommes au 31 décembre 2021) et à chaque niveau de l'entreprise (Comité de Direction, Comité Opérationnel et nominations aux postes de sénior et/ou expert).

Conformément aux dispositions de l'article L. 22-10-9 du code de commerce, les ratios d'équité entre le niveau de la rémunération des deux mandataires sociaux dirigeants et la rémunération moyenne et médiane des salariés de la Société ont été calculés sur la base des rémunérations fixes, variables et exceptionnelles versées au sein de la Société au cours des exercices mentionnés :

| | | Exercice 2021 | Exercice 2020 | Exercice 2019 |
|---|--|------------------|------------------|------------------|
| Gérard Soula Président directeur général | Ratio avec rémunération moyenne | 6,3 | 6,0 | 6,0 |
| | Ratio avec rémunération médiane | 7,3 | 6,9 | 6,9 |
| | Ratio avec Salaire Minimum de Croissance (SMIC) de l'année en question | 19,4 | 19,7 | 19,6 |
| Olivier Soula Directeur général délégué | Ratio avec rémunération moyenne | 4,8 | 4,7 | 4,8 |
| | Ratio avec rémunération médiane | 5,6 | 5,4 | 5,5 |
| | Ratio avec Salaire Minimum de Croissance (SMIC) de l'année en question | 14,9 | 15,4 | 15,6 |

3

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

Au 31 décembre 2021, la Société a provisionné au titre du versement des indemnités de retraite un montant de 181.997 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 2022

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 2021 la politique de rémunération des mandataires sociaux.

Cette politique a été arrêtée par le conseil d'administration lors de sa séance du 16 décembre 2021 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 :

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 6 000 euros par séance pour une présence physique et 50% soit 3 000 euros pour une participation au téléphone ou virtuelle. Dans le cadre de la pandémie de Covid, et compte tenu des difficultés à voyager, le montant de la participation virtuelle est porté à 4.500 euros,
- présidence d'un comité : montant forfaitaire de 10 000 euros par séance pour une présence physique 50% soit 5 000 euros pour une participation au téléphone ou virtuelle. Dans le cadre de la pandémie de Covid, et compte tenu des difficultés à voyager, le montant de la participation virtuelle est porté à 7.500 euros.

Le montant maximum de la rémunération globale allouée annuellement aux administrateurs a été fixé par l'assemblée générale mixte du 20 mai 2021 à 200 000 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.

3

■ 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 2022, identique à la rémunération fixe de l'année 2021. |
| 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) pour 2022, sans changement par rapport à 2021. |
| 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 2022.

3.2.3.2 Approbation des éléments de la rémunération due ou attribuée au titre de l'exercice 2021 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 2021 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 20 mai 2021 aux termes de ses neuvième et dixième résolutions, seront soumis à l'approbation de l'assemblée générale des actionnaires appelée à se réunir le 28 juin 2022 afin notamment de statuer sur les comptes de l'exercice 2021.

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 20 mai 2021 à 200 000 euros.

Le montant total effectivement versé à l'ensemble des administrateurs (mandataires sociaux non dirigeants) au titre de l'exercice 2021 s'est élevé à 68 000 euros comparé à 52 000 euros en 2020.

Parmi les administrateurs non dirigeants, seules Mesdames Dominique Takizawa et Ekaterina Smirnyagina ont perçu une rémunération au titre de leurs fonctions d'administrateur 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 suivants :

| Mandataires sociaux non dirigeants | Montants dus au cours de l'exercice 2021 | Montants dus au cours de l'exercice 2020 |
|--|--|--|
| M. Olivier Martinez - Administrateur | | |
| Jetons de présence (*) | - | - |
| Autres rémunérations | - | - |
| Bpifrance Investissement représenté par Monsieur Laurent Arthaud - Administrateur | | |
| Jetons de présence | - | - |
| Autres rémunérations | - | - |
| Mme Dominique Takizawa - Administrateur | | |
| Jetons de présence (démission en avril 2021) | 10 000 | 30 000 |

| | | |
|---|----------------|---------------|
| Autres rémunérations | - | - |
| Mme Ekaterina Smirnyagina - Administrateur | | |
| Jetons de présence | 29 500 | 22 000 |
| Autres rémunérations | - | - |
| Mme Katherine Bowdish - Administrateur | | |
| Jetons de présence | 18 000 | |
| Autres rémunérations | - | - |
| Mme Claudia Mitchell - Administrateur | | |
| Jetons de présence | 13 500 | - |
| Autres rémunérations | - | - |
| Mr Stéphane Boissel - Administrateur | | |
| Jetons de présence | 32 500 | - |
| Autres rémunérations | - | - |
| TOTAL | 103 500 | 52 000 |

3

3.2.4.2 Attribution de BSA aux mandataires sociaux non dirigeants

| | BSA 12-2013 | | BSA 05_2021 | | |
|---|---|---|--|--|--|
| | 18/06/2013 | 18/06/2013 | 20/05/2021 | 20/05/2021 | 20/05/2021 |
| Date d'assemblée | 18/06/2013 | 18/06/2013 | 20/05/2021 | 20/05/2021 | 20/05/2021 |
| Date décision du conseil d'administration | 13/12/2013 | 13/12/2013 | 20/05/2021 | 20/05/2021 | 20/05/2021 |
| Nombre de BSA autorisés | 10 000 | 10 000 | 200 000 | 200 000 | 200 000 |
| Nombre de BSA émis | 10 000 | 10 000 | 4 500 | 4 500 | 1 215 |
| Nombre total d'actions pouvant être souscrites | 10 000 | 10 000 | 4 500 | 4 500 | 1 215 |
| Nom des bénéficiaires mandataires sociaux | Dominique Takizawa | Ekaterina Smirnyagina | Stéphane Boissel | Katherine Bowdish | Claudia Mitchell |
| Point de départ d'exercice | 1er janvier 2014 | 1er janvier 2014 | 20/05/2021 | 20/05/2021 | 20/05/2021 |
| Date d'expiration | 13/12/2023 | 13/12/2023 | 19/05/2031 | 19/05/2031 | 19/05/2031 |
| Prix d'émission (euros) | 0,588 | 0,588 | 2,87 | 2,87 | 2,87 |
| Prix d'exercice (euros) | 5,88 | 5,88 | 8,93 | 8,93 | 8,93 |
| Modalités d'exercice | Immédiatement à compter du 1er janvier 2014 | Vesting sur 3 ans à compter du 1er janvier 2014 | Vesting sur 3 ans à compter du 20 mai 2021 | Vesting sur 3 ans à compter du 20 mai 2021 | Vesting sur 3 ans à compter du 20 mai 2021 |
| Nombre d'actions souscrites à la date du présent document d'enregistrement universel | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| Nombre cumulé de BSA caducs ou annulés à la date du présent document d'enregistrement universel | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| BSA restants à la date de dépôt du présent document d'enregistrement universel | 10 000 | 10 000 | 4 500 | 4 500 | 1 215 |
| Nombre total d'actions pouvant être souscrites à la date du présent document d'enregistrement universel | 10 000 | 10 000 | 0 | 0 | 0 |

3.2.4.3 BSPCE et BSA attribués et SO consenties aux 10 premiers salariés non-mandataires sociaux, attributions et options levées par ces derniers

Il n'a pas été consenti de BSPCE, BSA ou SO à des salariés non-mandataires sociaux au cours de l'exercice 2021.

| Options de souscription ou d'achat d'actions consenties aux dix premiers salariés non mandataires sociaux attributaires et options levées par ces derniers | Nombre total d'options attribuées/d'actions souscrites ou achetées | Prix moyen pondéré (euros) | Plan SO 2018 n°2 | Plan SO 2019 |
|--|--|----------------------------|------------------|--------------|
| Nombre total d'options cumulées au début de l'exercice | 21 000 | 16,57 | 20 000 | 1 000 |
| Options de souscription d'actions consenties durant l'exercice | - | - | - | - |
| Options levées durant l'exercice | - | - | - | - |
| Nombre total d'options annulées durant l'exercice | - | - | - | - |
| Nombre total d'options cumulées à la fin de l'exercice | 21 000 | 16,57 | 20 000 | 1 000 |

3

| BSPCE consentis aux dix premiers salariés non mandataires sociaux attributaires et options levées par ces derniers | Nombre total d'options attribuées/d'actions souscrites ou achetées | Prix moyen pondéré (euros) | Plan BSPCE 2013 | Plan BSPCE 2014 |
|--|--|----------------------------|-----------------|-----------------|
| Nombre total d'options cumulées au début de l'exercice | 51 100 | 10,56 | 42 700 | 8 400 |
| Options de souscription d'actions consenties durant l'exercice | - | - | - | - |
| Options levées durant l'exercice | 2 800 | 5,76 | 2 800 | - |
| Nombre total d'options annulées durant l'exercice | 2 800 | 34,99 | - | 2 800 |
| Nombre total d'options cumulées à la fin de l'exercice | 45 500 | 9,36 | 39 900 | 5 600 |

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

| Personnes concernées | Nature de l'opération | Date de l'opération | Montant de l'opération (en euros) |
|--------------------------|-----------------------|---------------------|-----------------------------------|
| Gérard Soula | Souscription | 28/10/2021 | 1 000 005,92 |
| BpiFrance Investissement | Cession | 08/04/2021 | 36 231,13 |
| BpiFrance Investissement | Cession | 02/04/2021 | 4 093,74 |
| BpiFrance Investissement | Cession | 01/04/2021 | 806,4 |
| BpiFrance Investissement | Cession | 30/03/2021 | 1 415,67 |
| BpiFrance Investissement | Cession | 29/03/2021 | 43 300,71 |
| BpiFrance Investissement | Cession | 26/03/2021 | 10 283,08 |

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 financiers⁷³, 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 1.4 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 ».

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 financiers⁷⁴, selon laquelle le contrôle interne est un dispositif mis en œuvre par la Société qui vise à assurer :

⁷³ 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

⁷⁴ Guide de mise en œuvre du cadre de référence sur le contrôle interne adapté aux valeurs moyennes et petites mis à jour le 22 juillet 2010

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

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

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

3

3.3.3.2 Les composantes et acteurs du contrôle interne

▪ Organisation

Le dispositif de contrôle interne repose sur une organisation claire des responsabilités, des référentiels, des ressources et des procédures mises en œuvre. En outre, depuis l'origine, la Société s'est dotée d'un système d'assurance de qualité. Les processus de l'ensemble des domaines d'activité sont décrits par des procédures (*Procédures Opératoires Standards ou POS*), des modes opératoires, des notices et des formulaires. Ces documents écrits retracent le déroulement des activités, définissent les moyens et les responsabilités des intervenants, précisent le savoir-faire de la Société et donnent des instructions précises pour effectuer une opération donnée.

L'ensemble des acteurs de la Société est impliqué dans le dispositif de contrôle interne.

▪ Les procédures relatives à la gestion des projets et au suivi des activités.

La Société a mis en place une organisation spécifique pour suivre les projets et s'assurer du respect des objectifs fixés par la Direction Générale, dans les délais et dans les budgets définis. Pour chacun des projets développés par la Société, un responsable de projets (« *Project Leader* ») est nommé. Il reporte au Directeur de la R&D et a autorité pour faire appel aux compétences des différents services de la Société, afin de mener à bien les activités définies par la Direction Générale. Il est notamment en charge de définir les programmes de recherche, de valider les objectifs avec la Direction Générale, de suivre leur réalisation en lien avec le planning défini et d'assurer la coordination avec les partenaires.

▪ Les procédures relatives aux processus opérationnels

Toute la documentation relative au système qualité est enregistrée sur un intranet dédié qui permet d'optimiser l'accès aux documents et leur adaptation permanente aux évolutions de l'activité (gestion du cycle de vie des documents). L'objectif poursuivi est une amélioration continue de la qualité, des processus de fonctionnement de la Société et du Groupe, que ce soient les processus opérationnels, les processus de management ou les processus de support.

Le système d'assurance de qualité couvre les domaines suivants :

- l'assurance de qualité, l'hygiène et la sécurité, la gestion des risques opérationnels ;
- le domaine administratif, juridique, social et financier, y compris le contrôle interne. Il est prévu d'inclure également la communication et les règles liées à la cotation de la Société sur Euronext ;
- la recherche et développement pharmaceutique, préclinique et clinique.

S'agissant des systèmes d'information, des procédures, incorporées au système qualité, définissent les règles en matière d'accès, de protection et de stockage des informations. Une Charte Informatique a également été mise en place.

3.3.3.3 Les procédures relatives à l'information financière

La Société a mis en place l'organisation suivante pour limiter les risques en matière de gestion financière :

- La Direction générale de la Société et plus particulièrement le personnel de la Direction Financière ont le souci de l'amélioration du contrôle interne et intègrent les recommandations des auditeurs externes et du comité d'audit,
 - La Société maintient une séparation en interne, entre la production et la supervision des états financiers et fait intervenir des experts indépendants pour l'évaluation de postes comptables complexes,
 - Un expert-comptable intervient, si nécessaire, pour vérifier les travaux semestriels et annuels, pour les comptes sociaux et les comptes présentés aux normes IFRS,
 - La gestion de la paye est sous-traitée à un cabinet spécialisé indépendant.
- **Surveillance du dispositif de contrôle interne, revues régulières**

La Direction générale de la Société a mis en place des procédures spécifiques de contrôle interne qui consistent en des revues régulières des informations clés relatives à chaque activité. Pour chacun des domaines répertoriés ci-dessous, des informations considérées comme significatives pour les activités correspondantes ont été identifiées et sélectionnées. Elles doivent être représentatives de la réalité de l'activité et permettre de retracer cette dernière aussi bien quantitativement que qualitativement, y compris la prise en compte de la conformité aux normes qui gouvernent cette activité. Ces informations clés doivent être vérifiables et documentées. Elles ont vocation à être mises à jour chaque mois par les personnes qui effectuent l'activité. Ce dispositif couvre les domaines suivants :

- les informations concernant les projets de Recherche et Développement (préclinique, clinique, pharmaceutique) ;
- le reporting financier et les opérations portant sur le capital ;
- les aspects juridiques de la Société, les aspects réglementaires et la propriété intellectuelle ;
- la communication de l'information comptable et financière ainsi que scientifique et institutionnelle ;
- la qualité et le système d'information ;
- les ressources humaines et la paie.

Ces revues se font tout d'abord au sein du « CODIR », le Comité de Direction de la Société qui est composé du Président directeur général, du Directeur de la R&D 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.

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

La Société va continuer à 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.

3

04



Comptes annuels au 31 décembre 2021

Chapitre 4

| | | |
|------------|--|------------|
| 4 | COMPTES ANNUELS AU 31 DECEMBRE 2021 | 136 |
| 4.1 | Comptes consolidés | 136 |
| 4.1.1 | Bilan consolidé, IFRS | 136 |
| 4.1.2 | Compte de résultat consolidé IFRS | 138 |
| 4.1.3 | Tableau de variation des capitaux propres IFRS | 139 |
| 4.1.4 | Tableau de flux de trésorerie IFRS | 140 |
| 4.1.5 | Annexes aux comptes consolidés | 141 |
| 4.2 | Rapport des commissaires aux comptes sur les comptes consolidés | 178 |
| 4.3 | Comptes annuels sociaux | 184 |
| 4.3.1 | Bilan, normes françaises | 184 |
| 4.3.2 | Compte de résultat, normes françaises | 186 |
| 4.3.3 | Annexes aux comptes annuels sociaux | 186 |
| 4.4 | Rapport des commissaires aux comptes sur les comptes sociaux | 207 |

4 COMPTES ANNUELS AU 31 DECEMBRE 2021

4.1 Comptes consolidés

4.1.1 Bilan consolidé, IFRS

4.1.1.1 Actif IFRS

4

| <i>En milliers d'euros</i> | Notes | Exercice 2021 (12 mois) | Exercice 2020 (12 mois) |
|--|----------|----------------------------|----------------------------|
| Actif courant | | 22 084 | 36 446 |
| Stocks | 5 | 517 | 569 |
| Clients et comptes rattachés | 6 | 207 | 0 |
| Autres actifs courants | 7 | 6 197 | 7 763 |
| Trésorerie et équivalents de trésorerie | 8 | 15 163 | 28 114 |
| Ecart d'acquisition | | 0 | 0 |
| Actif non courant | | 1 073 | 8 720 |
| Autres immobilisations incorporelles | 1 | 3 | 46 |
| Terrains | 2 | 0 | 2 032 |
| Aménagement de terrain | 2 | 0 | 322 |
| Bâtiments et constructions | 2 | 0 | 3 298 |
| Matériel de Laboratoire | 2 | 325 | 378 |
| Autres immobilisations corporelles | 2 | 642 | 2 502 |
| Actifs financiers | 3 | 102 | 142 |
| Actifs classés comme détenus en vue de la vente | 2 | 6 897 | 0 |
| TOTAL ACTIF | | 30 054 | 45 166 |

4.1.1.2 Passif et capitaux propres IFRS

| <i>En milliers d'euros</i> | Notes | Exercice 2021 (12 mois) | Exercice 2020 (12 mois) |
|--|----------|----------------------------|----------------------------|
| Passif courant | | 23 754 | 10 723 |
| Dettes financières court terme | 10 | 16 194 | 3 014 |
| Dettes fournisseurs et comptes rattachés | 12 | 3 835 | 4 943 |
| Autres passifs courants | 12 | 3 724 | 2 766 |
| Passif non courant | | 20 115 | 28 110 |
| Dettes financières long terme | 10 | 18 285 | 25 180 |
| Provisions à long terme | 11 | 1 521 | 2 214 |
| Autres passifs non courants | 13 | 309 | 715 |
| Capitaux propres | 9 | (13 815) | 6 334 |
| Capital social | | 727 | 702 |
| Prime d'émission | | 80 562 | 78 731 |
| Ecart de conversion du groupe | | 1 | (29) |
| Réserves - part du groupe | | (72 351) | (49 746) |
| Résultat - part du groupe | | (22 754) | (23 324) |
| TOTAL PASSIF | | 30 054 | 45 166 |

4.1.2 Compte de résultat consolidé IFRS

| En milliers d'euros | Notes | Exercice 2021 (12 mois) | Exercice 2020 (12 mois) |
|---|-----------|----------------------------|----------------------------|
| Produits opérationnels | | 6 055 | 6 833 |
| Chiffre d'affaires | 15 | 1 444 | 841 |
| Subvention, crédit d'impôt recherche, et autres | 16 | 4 611 | 5 992 |
| Charges d'exploitation hors dotations et reprises | 14 | (24 262) | (26 848) |
| Dotations et reprises d'amortissements et provisions | 19 | (1 158) | (1 133) |
| RESULTAT OPERATIONNEL COURANT | | (19 366) | (21 148) |
| RESULTAT OPERATIONNEL | 14 | (19 366) | (21 148) |
| Produits financiers | | 220 | 103 |
| Charges financières | | (3 608) | (2 250) |
| RESULTAT FINANCIER | 20 | (3 388) | (2 147) |
| RESULTAT AVANT IMPÔT | | (22 754) | (23 295) |
| Charge d'impôt | 21 | 0 | (29) |
| RESULTAT NET | | (22 754) | (23 324) |
| Résultat de base par action (€) | 22 | (3,2) | (3,3) |
| Résultat dilué par action (€) | 22 | (3,2) | (3,3) |
| RESULTAT NET PART DU GROUPE | | (22 754) | (23 324) |
| Ecarts actuariels sur IFC | 11 | 363 | 1 382 |
| Eléments qui ne seront pas reclassés en résultat net : | | 363 | 1 382 |
| RESULTAT GLOBAL DE L'EXERCICE | | (22 390) | (21 942) |

4

4.1.3 Tableau de variation des capitaux propres IFRS

| En milliers d'euros | Nombre d'actions | Montants | Primes liées au capital | Réserves | Autres éléments du résultat global (OCI) | Résultat de la période | Total Capitaux Propres |
|--|------------------|------------|-------------------------|-----------------|--|------------------------|------------------------|
| SOLDE AU 31/12/2020 | 7 020 629 | 702 | 78 731 | (49 901) | 126 | (23 324) | 6 334 |
| Résultat de l'exercice 2021 | | | | | | (22 754) | (22 754) |
| Gains et (pertes) actuariels sur avantages au personnel | | | | | 363 | | 363 |
| Résultat global de la période | | | | | 363 | (22 754) | (22 390) |
| Ecart de conversion | | | | 31 | | | 31 |
| Affectation du résultat 2020 | | | | (23 324) | | 23 324 | 0 |
| Augmentation de capital | 107 992 | 11 | 989 | | | | 1 000 |
| Frais d'augmentation de capital | | | | | | | 0 |
| Conversion d'obligations en actions (OCA 1023) | 123 960 | 12 | 911 | 85 | | | 1 009 |
| Emission d'actions gratuites et exercice d'instruments de capitaux propres (BSA/BSPCE) | 18 375 | 2 | 14 | 29 | | | 45 |
| Paiement fondé sur des actions | | | | 197 | | | 197 |
| Contrat de liquidité - neutralisation des actions propres | | | (84) | 44 | | | (40) |
| Autres | | | | 0 | | | 0 |
| Total des relations avec les actionnaires | 250 327 | 25 | 1 831 | (22 937) | | 23 324 | 2 243 |
| SOLDE AU 31/12/2021 | 7 270 956 | 727 | 80 562 | (72 839) | 489 | (22 754) | (13 815) |

4

4.1.4 Tableau de flux de trésorerie IFRS

| <i>En milliers d'euros</i> | Exercice 2021 (12 mois) | Exercice 2020 (12 mois) |
|--|------------------------------------|------------------------------------|
| Résultat net | (22 754) | (23 324) |
| Dotation nette aux amortissements & provisions (hors actif circulant) | 1 158 | 1 198 |
| Plus ou moins-value de cession d'actifs immobilisés | 27 | 53 |
| Charges et produits calculés | 4 791 | 2 650 |
| Impôts versés | 0 | 0 |
| Capacité d'autofinancement avant coût de l'endettement financier net et impôt | (16 777) | (19 423) |
| Coût de l'endettement financier net | (3 303) | (1 423) |
| Variation des produits constatés d'avance | (451) | (736) |
| Variation du BFR | 1 297 | (272) |
| FLUX NET DE TRESORERIE GENERE PAR L'ACTIVITE | (19 234) | (21 854) |
| Acquisitions d'immobilisations corporelles & incorporelles | (361) | (205) |
| Cessions d'immobilisations corporelles & incorporelles | 0 | 0 |
| Acquisitions d'actifs financiers non courants | 0 | 0 |
| 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 | (361) | (204) |
| Augmentation de capital | 1 042 | 0 |
| Nouveaux emprunts et avances remboursables | 6 000 | 7 000 |
| Remboursements d'emprunts et d'avances remboursables | (398) | (488) |
| Autres flux liés aux opérations de financement | 0 | 0 |
| FLUX NET DE TRESORERIE LIE AUX OPERATIONS DE FINANCEMENT | 6 644 | 6 512 |
| VARIATION DE LA TRESORIE NETTE | (12 951) | (15 547) |
| Trésorerie d'ouverture | 28 114 | 43 661 |
| Trésorerie de clôture | 15 163 | 28 114 |

4

4.1.4.1 Analyse détaillée du BFR :

| <i>En milliers d'euros</i> | Variation 2021 / 2020 |
|---|----------------------------------|
| Stock | (9) |
| Clients et comptes rattachés | 207 |
| Autres créances et avances | (1 518) |
| Charges constatées d'avance / autres créances | (52) |
| Fournisseurs et comptes rattachés | 1 049 |
| Autres dettes | (974) |
| VARIATION DU BFR | (1 297) |

4

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

| <i>En milliers d'euros</i> | Exercice 2021 (12 mois) | Exercice 2020 (12 mois) |
|---|------------------------------------|------------------------------------|
| Valeurs mobilières de placement (échéance < 3 mois) | 4 104 | 4 103 |
| Disponibilités | 11 059 | 24 011 |
| TRESORERIE NETTE | 15 163 | 28 114 |

4.1.5 Annexes aux comptes consolidés

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

4.1.5.1 Informations relatives à l'entreprise

Adocia est une société biopharmaceutique au stade clinique spécialisée dans le développement de formulations innovantes de protéines et de peptides pour le traitement du diabète et d'autres maladies métaboliques.

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 C).

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 2021 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 14 avril 2022 et autorisés à la publication.

4.1.5.2 Faits marquants de l'exercice 2021

L'année 2021 a été marquée par des avancées majeures au sein de notre portefeuille d'insulines et par l'obtention d'importantes preuves de concept sur de nouvelles plateformes technologiques en thérapie cellulaire et délivrance orale de peptides. D'autre part, l'opération de financement réalisée sur le dernier trimestre a permis de renforcer les moyens financiers disponibles pour accompagner la croissance de la société.

Des avancées significatives ont été réalisées sur les projets matures de notre pipeline :

- BioChaperone® Lispro : autorisation d'entrer en Phase 3 en Chine

En octobre 2021, Tonghua Dongba a reçu l'autorisation de la CDE (Center for Drug Evaluation) de commencer le programme de Phase 3 de l'insuline ultra-rapide BC Lispro pour le traitement des diabètes de type 1 et 2 en Chine. Le démarrage opérationnel de la Phase 3 en Chine doit déclencher un paiement d'étape à Adocia, attendu sur le deuxième trimestre 2022.

Parallèlement, les travaux de préparation des études de Phase 3 aux Etats-Unis et en Europe ont été finalisés avec succès. Nos activités commerciales visent à trouver un partenaire capable de financer le programme pivotale jusqu'à l'obtention de l'autorisation de mise sur le marché pour ces territoires.

- M1Pram et BioChaperone® LisPram : intensification des efforts de développement clinique

Adocia a intensifié les développements cliniques de ses deux candidats, M1Pram et BC LisPram, respectivement positionnés pour les marchés du stylo auto-injecteur et de la pompe. Ces associations fixes d'analogues de l'insuline et de l'amyline apporteront une amélioration du service médical en comparaison des insulines rapides administrées seules de par l'obtention d'une perte de poids chez les patients diabétiques obèses ou en surpoids. Indispensables à la survie de nombreux patients, ces insulines rapides génèrent des revenus de plus de 9 milliards de dollars chaque année. Ces combinaisons ont pour objectif d'améliorer le contrôle de la glycémie, tout en générant une perte de poids chez les patients diabétiques en surpoids ou obèses. Aux Etats-Unis, 65% des patients diabétiques de type 1 et 85% des diabétiques de type 2 sont en surpoids ou obèses^{75,76}.

Une étude de Phase 2 (CT041) a été initiée en mars 2021 avec M1Pram en stylo auto-injecteur. Celle-ci fait suite à l'établissement de la preuve de concept chez l'homme obtenue en 2020 au cours d'une étude qui avait démontré une amélioration du contrôle de la glycémie et une perte de poids très significative en comparaison à l'insuline rapide de référence aspart en seulement 3 semaines de traitement. L'étude CT041, dont l'objectif est de confirmer ces résultats sur une période de 4 mois chez les patients diabétiques de type 1, a été conçue pour définir l'ensemble des paramètres d'un programme de Phase 3 à venir. Les résultats seront communiqués au 2^{ème} trimestre 2022.

Parallèlement, une étude preuve de concept chez l'homme a été initiée avec BC LisPram. Cette combinaison a été spécifiquement conçue pour une administration en pompe automatisée à l'aide d'un algorithme. Cette étude est menée en collaboration avec le Dr Ahmad Haidar de l'Université McGill (Canada) et les résultats sont attendus au 3^{ème} trimestre 2022.

De nouvelles plateformes technologiques propriétaires sur de nouveaux marchés porteurs

- Révolutionner la greffe d'îlots de Langerhans (technologie AdoShell®)

En janvier 2021, Adocia a annoncé le dépôt de brevets sur une matrice hydrogel ayant pour but d'améliorer les techniques de thérapie cellulaire par greffe d'îlots de Langerhans. Cette matrice a pour fonction de maintenir l'activité sécrétoire des cellules greffées, tout en les protégeant du système immunitaire. L'objectif d'Adocia est ainsi de créer un organoïde, capable de sécréter de l'insuline en réponse aux variations glycémiques, tout en évitant le recours aux médicaments immunosuppresseurs. Une collaboration académique est établie avec plusieurs équipes, dont l'Inserm avec le Professeur François Pattou, spécialiste mondial de la transplantation d'îlots de Langerhans. Des essais chez l'animal sont en cours, avant des essais d'implantation chez l'homme.

- Associer des hormones pour traiter l'obésité

En 2021, Adocia a également initié de nouveaux projets dans le domaine de l'obésité. La prise en charge des patients est en pleine mutation ; d'une part du fait de la reconnaissance progressive de l'obésité comme une pandémie

⁷⁵ Conway et al, *Diabetes Med* 2010 April; 27(4):398-404. BMI>25, Data for 2004-2007 period

⁷⁶ *Epidemiology of Obesity and Diabetes and Their Cardiovascular Complications*

nécessitant un traitement médicamenteux, et d'autre part, du fait de la découverte de l'efficacité de certaines hormones - par ailleurs impliquées dans le diabète - sur le contrôle du poids. Ces traitements permettent d'éviter le recours à la chirurgie bariatrique.

Adocia est parvenue à associer des hormones ayant des effets synergiques et à formuler deux combinaisons hormonales pour adresser les différents profils de patients obèses.

Ces produits sont destinés à une administration en pompe afin que le patient puisse mettre en place, avec l'accompagnement de son médecin, un traitement personnalisé et adapté à son mode de vie.

Des brevets ont été déposés par Adocia sur ces combinaisons d'hormones administrées par pompe. L'objectif est de préparer une étude preuve de concept chez l'homme pour 2022/2023.

Ces produits pourraient également être développés dans d'autres indications telles que la NASH (Stéatohépatite Non Alcoolique) et le diabète de type 2.

- Délivrer sous forme orale des peptides jusqu'à présent administrés par injection (technologie AdOral®)

Adocia a mis au point une technologie pouvant permettre la délivrance orale de peptide en limitant leur dégradation naturelle dans le tube digestif avant d'atteindre la circulation sanguine. Les premiers résultats obtenus dans des études précliniques ont montré une augmentation du rendement d'absorption des peptides par le tube digestif, ce qui permettrait ainsi de passer des formes injectables à des formes orales.

Cette nouvelle plateforme technologique ouvre de nombreuses applications pour des formes orales de molécules destinées notamment au traitement du diabète et de l'obésité.

La trésorerie de la société a été renforcée en octobre 2021 par une opération de financement puis en mars 2022 par une opération immobilière :

- L'opération de financement réalisé en octobre portait sur 7 millions d'euros

En octobre 2021, la Société a réalisé une opération de financement par (i) l'émission de 6.568.422 obligations convertibles en actions d'une valeur nominale d'un euro l'une pour un montant total de 6 millions d'euros nets souscrites par Vester Finance et deux autres investisseurs européens et (ii) une augmentation de capital de 1 million d'euros dont la souscription a été réservée au bénéfice de Gérard Soula, Président-Directeur Général et actionnaire, par voie d'émission d'actions ordinaires nouvelles.

- Renforcement de la gouvernance

En juin 2021, Adocia a renforcé son Conseil d'Administration avec la nomination de trois nouveaux membres indépendants : le Dr Claudia Mitchell, Senior Vice-Président en charge de la Stratégie de Portefeuille chez Astellas Pharma ; le Dr Katherine Bowdish, Présidente et PDG de PIC Therapeutics ; et Stéphane Boissel, PDG de SparingVision.

4.1.5.3 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 2021 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 :

https://ec.europa.eu/info/index_fr

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 comptables retenus sont identiques à ceux utilisés pour la préparation des comptes consolidés IFRS annuels pour l'exercice clos au 31 décembre 2020, à l'exception de l'application des nouvelles normes, amendements de normes et interprétations suivants adoptés par l'Union Européenne, d'application obligatoire pour la Société au 1er janvier 2021 :

Normes, amendements de normes et interprétations applicables à partir de l'exercice ouvert au 1er janvier 2021

- Amendements à IFRS 4 – report de l'IFRS 9
- Amendements à IFRS 4, 7, 9, 16, 39 - Réforme des taux d'intérêt de référence - Phase 2
- Amendements d'IFRS 16 sur les concessions de loyers applicables pour les concessions de loyers obtenues après le 30 juin 2021

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 non encore adoptés par la Société

Il n'existe pas de normes, amendements et interprétations significatifs, adoptés ou non encore adoptés par l'Union Européenne, mais dont l'application anticipée aurait été possible, et qui entreraient en vigueur après le 30 juin 2021.

Les normes, amendements et interprétations adoptés par l'IASB, qui rentreront en vigueur postérieurement aux exercices ouverts à compter du 1^{er} janvier 2021, et dont le processus d'adoption par l'Union Européenne est en cours sont présentés ci-après :

- Améliorations annuelles des normes – 2018-2020 (amendements aux normes IFRS 1, IFRS 9, IFRS 16 et IAS 41 publiés par l'IASB en mai 2020) (a),
- Amendements à IFRS 3 – référence au cadre conceptuel, publiés par l'IASB en mai 2020 (a),
- Amendements à IAS 37 – contrats déficitaires – coûts d'exécution du contrat, publiés par l'IASB en mai 2020 (a),
- Amendements à IAS 16 – immobilisations corporelles – produit antérieur à l'utilisation prévue, publiés par l'IASB en mai 2020 (b),
- Amendements à IAS 1 – classement des passifs en tant que passifs courants ou non courants, publiés par l'IASB en janvier et juillet 2020 (b),
- Amendements à IAS 1 – informations à fournir sur les méthodes comptables, publiés par IASB en février 2021 (b),
- Amendements à IAS 8 – définition des estimations comptables, publiés par l'IASB en février 2021 (b),
- Amendements à IAS 12 – impôts différés liés aux actifs et aux passifs découlant d'une transaction unique (b),
- IFRS 17 – contrat d'assurance (b),

(a) applicables pour les exercices ouverts à compter du 1^{er} janvier 2022,

(b) applicables pour les exercices ouverts à compter du 1^{er} janvier 2023.

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. La juste valeur des BSA a été comptabilisée en P&L au 31/12/2021.

4

- **Application de l'IFRS 9 pour la comptabilisation des 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. En juin 2021, la Société a opté pour le différé d'un an complémentaire, les premiers remboursements en capital étant prévu en août 2022 avec une maturité inchangée à août 2026.

- **Application d'IAS 32 et de l'IFRS 9 pour la comptabilisation du contrat d'emprunt obligataire signé avec Vester Finance**

Le 26 octobre 2021, la société a réalisé un financement de 6 millions d'euros nets par l'émission de 6.568.422 obligations convertibles en actions d'une valeur nominale d'un euro l'une (les « OC ») souscrites par Vester Finance et deux autres investisseurs européens.

Une partie des obligations (970 000) a été convertie à fin décembre, le solde a été porté en dettes et évalué à la juste valeur par le résultat dans son ensemble conformément aux normes IFRS 9 et IAS 32.

- **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 (voir §.10 dettes financières) et compte tenu (i) de la situation de trésorerie de 15,2 millions d'euros au 31 décembre 2021 (ii) de l'encaissement, en mars 2022, de 19 millions d'euros lié à la cession du siège social (iii) de l'encaissement prévu sur le deuxième trimestre 2022 du paiement d'étape de Tonghua Dongbao à la suite du démarrage de la phase 3 du BC Lispro et (iv) des prévisions établies, la société devra dans le courant du quatrième trimestre 2022 avoir conclu un contrat de partenariat ou une opération de levée de fonds. Le management est confiant sur sa capacité à obtenir de nouvelles sources de financement ou à défaut sur l'obtention d'un nouvel aménagement temporaire de ses ratios financiers à respecter dans le cadre des prêts octroyés à la société. Les états financiers de la société au 31 décembre 2021 ont donc été arrêtés selon le principe de continuité d'exploitation.

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 2020. 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 IFRS 10, 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 « Ecart de conversion ».

■ Distinction courant / non courant

La Société applique une présentation du bilan distinguant les parties courantes et non courantes des actifs et des passifs.

La distinction des éléments courants des éléments non courants a été effectuée selon les règles suivantes :

- les actifs et passifs constitutifs du besoin en fonds de roulement entrant dans le cycle normal de l'activité sont classés en « courant »
- les actifs et passifs, hors cycle normal d'exploitation, sont présentés en « courants », d'une part et en « non courants » d'autre part, selon que leur échéance est à plus ou moins d'un an.

■ Immobilisations incorporelles

Recherche et développement

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

- faisabilité technique nécessaire à l'achèvement du projet de développement,
- intention de la Société d'achever le projet,
- capacité de celui-ci à utiliser cet actif incorporel,
- démonstration de la probabilité d'avantages économiques futurs attachés à l'actif,

- disponibilités de ressources techniques, financières et autres afin d'achever le projet,
- évaluation fiable des dépenses de développement.

Brevets

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

Autres immobilisations incorporelles

Les actifs incorporels acquis séparément par la Société sont comptabilisés au coût historique, et ceux acquis par voie de regroupement d'entreprise à leur juste valeur.

Les concessions, licences, et logiciels sont amortis sur la durée prévisionnelle d'utilisation (entre 3 et 5 ans en fonction de la nature du logiciel).

▪ Immobilisations corporelles

Les immobilisations corporelles sont inscrites à leur coût d'acquisition ou de revient à l'origine. Elles sont ensuite évaluées au coût diminué du cumul des amortissements et des pertes de valeur éventuelles.

Les amortissements pour dépréciation sont calculés selon le mode linéaire, en fonction des durées d'utilisation estimées des immobilisations, et en tenant compte, le cas échéant des valeurs résiduelles :

| Nature de l'immobilisation corporelle | Durée |
|---------------------------------------|------------|
| Aménagement de terrain | 10 ans |
| Bâtiment, construction | 20 ans |
| Agencement et installations | 3 à 10 ans |
| Matériel de laboratoire | 3 à 5 ans |
| Mobilier, matériel de bureau | 5 ans |

Les terrains ne sont pas amortis.

Une immobilisation corporelle est décomptabilisée lors de sa sortie ou quand aucun avantage économique futur n'est attendu de son utilisation ou de sa sortie. Tout gain ou perte résultant de la décomptabilisation d'un actif (calculé sur la différence entre le produit net de cession et la valeur comptable de cet actif) est inclus dans le compte de résultat de l'année de la décomptabilisation de l'actif.

Les valeurs résiduelles, durées d'utilité et modes d'amortissement des actifs sont revus, et modifiés si nécessaire, à chaque clôture annuelle. De tels changements sont traités comme des changements d'estimation.

La charge d'amortissement des immobilisations corporelles est comptabilisée en résultat dans la catégorie des dotations aux amortissements.

▪ 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 2021, 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, diminué des coûts de sortie.

La valeur d'utilité est la valeur actualisée des flux de trésorerie futurs estimés attendus de l'utilisation continue d'un actif et de sa sortie à la fin de sa durée d'utilité. La valeur d'utilité est déterminée à partir des flux de trésorerie estimés sur la base des plans ou budgets établis sur cinq ans en général, les flux étant au-delà extrapolés par application d'un taux de croissance constant ou décroissant, et actualisés en retenant des taux du marché à long terme après impôt qui reflètent les estimations du marché de la valeur temps de l'argent et les risques spécifiques des actifs. La valeur terminale est déterminée à partir de l'actualisation à l'infini du dernier flux de trésorerie du test.

Au 31 décembre 2021, 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 le 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 2021 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, tels 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).

4

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.

▪ 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 bénéfices : Cette rubrique intègre l'impôt constaté au titre de l'année sur un éventuel résultat fiscal bénéficiaire (normes françaises).

Les impôts différés sont constatés pour toutes les différences temporaires provenant de la différence entre la base fiscale et la base comptable des actifs et passifs figurant dans les états financiers. Les différences temporaires principales sont liées aux pertes fiscales reportables. Le taux d'impôt légal à la date de clôture est retenu pour déterminer les impôts différés.

Les actifs d'impôt différé ne sont comptabilisés que dans la mesure où il est probable que les bénéfices futurs seront suffisants pour absorber les pertes reportables. Compte tenu de son stade de développement qui ne permet pas d'établir des projections de résultat jugées suffisamment fiables, la Société n'a pas reconnu au bilan d'actif d'impôt différé au titre des déficits reportables.

▪ 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.

4.1.5.4 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 |

4

- NOTE 1 Immobilisations incorporelles

| En milliers d'euros | 31/12/2020 | Acquisition / Dotations | Cession / Reprise | 31/12/2021 |
|-------------------------------|------------|----------------------------|----------------------|------------|
| Valeur comptable brute | 191 | 0 | (23) | 169 |
| Amortissement et dépréciation | 146 | 20 | 0 | 165 |
| VALEUR COMPTABLE NETTE | 46 | (20) | (23) | 3 |

En raison des risques et incertitudes liés 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

| En milliers d'euros | 31/12/2020 | Acquisition / Dotation | Cession / Reprise | Reclassement IFRS 5 Actifs destinés à être vendu | 31/12/2021 |
|---|---------------|------------------------|-------------------|--|---------------|
| Terrain | 2 032 | 0 | 0 | (2 032) | 0 |
| Aménagement de terrain | 409 | 0 | 0 | (409) | 0 |
| Construction | 4 276 | 6 | 0 | (4 282) | 0 |
| Matériel de laboratoire | 3 630 | 159 | (18) | | 3 771 |
| Agencement et installations | 3 753 | 109 | (4) | (3 194) | 665 |
| Mobilier Matériel de bureau | 1 573 | 57 | 0 | | 1 630 |
| Actifs classés comme détenus en vue de la vente | 0 | 0 | 0 | 9 917 | 9 917 |
| VALEUR COMPTABLE BRUTE | 15 673 | 332 | (22) | 0 | 15 983 |
| Terrain | 0 | | | 0 | 0 |
| Aménagement de terrain | 87 | 41 | | (127) | 0 |
| Construction | 978 | 214 | | (1 192) | 0 |
| Matériel de laboratoire | 3 252 | 212 | (18) | | 3 447 |
| Agencement et installations | 1 512 | 388 | 0 | (1 700) | 201 |
| Mobilier Matériel de bureau | 1 308 | 139 | 0 | | 1 447 |
| Actifs classés comme détenus en vue de la vente | 0 | 0 | 0 | 3 019 | 3 019 |
| AMORTISSEMENT ET DEPRECIATION | 7 136 | 995 | (18) | 0 | 8 114 |
| Terrain | 2 032 | 0 | 0 | (2 032) | 0 |
| Aménagement de terrain | 322 | (41) | 0 | (282) | 0 |
| Construction | 3 298 | (208) | 0 | (3 090) | 0 |
| Matériel de laboratoire | 378 | (53) | 0 | 0 | 325 |
| Agencement et installations | 2 239 | (279) | (4) | (1 494) | 462 |
| Mobilier Matériel de bureau | 263 | (82) | 0 | 0 | 181 |
| Actifs classés comme détenus en vue de la vente | 0 | 0 | 0 | 6 897 | 6 897 |
| VALEUR COMPTABLE NETTE | 8 532 | (663) | (4) | 0 | 7 864 |

Les immobilisations corporelles nettes diminuent de 0,7 million d'euros entre 2020 et 2021. Cette diminution reflète l'amortissement des immobilisations de la période compensé partiellement par quelques investissements réalisés au cours de l'année 2021.

Dans un contexte immobilier favorable, Adocia a réalisé en mars 2022 une opération de cession de son bâtiment. La vente du bâtiment réalisée le 28 mars 2022 pour un montant de 23,3 millions d'euros s'effectue dans le cadre d'une opération de cession-bail permettant à Adocia de soutenir sa croissance tout en sécurisant son occupation sur son site historique. En effet, il s'agit d'un contrat de location portant sur une durée de 12 ans ferme (renouvelable pour une période de 9 ans) sans option d'achat.

La cession du bâtiment s'est traduite par un encaissement net de 19 millions d'euros, (après remboursement des emprunts).

Application de l'IFRS 5 pour la comptabilisation des Actifs et Passifs classés comme détenus en vue de la vente

Pour pouvoir être considéré comme détenu en vue de la vente, l'actif non courant ou le groupe d'actifs doit remplir les critères cumulatifs suivants (IFRS 5.6 et .7) :

- il est disponible pour une cession immédiate dans son état actuel, sous réserve uniquement des conditions habituelles et coutumières pour la vente de tels actifs ;
- la cession est hautement probable ;
- sa valeur comptable est recouvrée principalement par sa cession plutôt que par son utilisation continue.

Une promesse de vente a été signée le 22 décembre 2021. Après la levée des conditions suspensives, l'acte de vente définitif a été signé en mars 2022. A fin décembre 2021, nous avons donc considéré que la vente était « hautement probable » au sens comptable de l'IFRS 5 au moment de la signature de la promesse de vente.

Par conséquent, les critères de classement en actifs non courants détenus en vue de la vente sont remplis à fin décembre 2021. La date de classement en actifs non courants ou groupes d'actifs détenus en vue de la vente est la première date à partir de laquelle les critères de classement sont respectés, soit le **22 décembre 2021**.

Pour rappel, il s'agit d'une opération de cession bail (sale & lease-back) du bâtiment situé à Lyon, en France.

Toujours selon l'IFRS 5.15, ces actifs ou groupes d'actifs doivent être évalués au montant le plus faible :

- de leur valeur nette comptable, après comptabilisation des ajustements identifiés au cours de la première étape ; et
- de la juste valeur nette de frais de cession.

Dans le cas présent, c'est la **valeur nette comptable** qui est le montant le plus faible.

Ainsi, l'ensemble du groupe d'actifs détenus en vue de la vente est évalué au 31 décembre 2021 à la valeur nette comptable.

Une décomposition par grandes catégories des rubriques « actifs non courants ou groupes d'actifs détenus en vue de la vente » et « passifs liés à un groupe d'actifs détenus en vue de la vente » doit être présentée soit dans le bilan, soit dans les notes annexes (IFRS 5.38 et .39).

Remarque : la norme IFRS 5 ne requiert pas de changement de présentation ni de retraitement **rétrospectif** dans les bilans des exercices antérieurs au titre de l'information comparative concernant les actifs ou groupes d'actifs, détenus en vue de la vente, identifiés et classés comme tels au cours de l'exercice (IFRS 5.40).

Par conséquent, conformément à la norme IFRS 5, 6,9 M€ d'actifs nets ont été reclassés parmi les éléments courants, dans une sous-rubrique distincte après les autres éléments courants.

▪ NOTE 3 Actifs financiers non courants

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

| En milliers d'euros | 31/12/2020 | Acquisition / Dotations | Cession / Reprise | 31/12/2021 |
|---------------------------------|------------|----------------------------|----------------------|------------|
| Valeurs brutes | 142 | 0 | (40) | 102 |
| Amortissements et dépréciations | | | | |
| VALEUR COMPTABLE NETTE | 142 | 0 | (40) | 102 |

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 fiscaux reportables antérieurs, susceptibles de donner lieu à impôts différés actifs, s'élèvent à 190,7 millions d'euros au 31 décembre 2021. Ce report déficitaire n'est pas limité dans le temps.

NOTE 5 Stocks

| En milliers d'euros | 31/12/2021 | 31/12/2020 |
|----------------------------|------------|------------|
| Matières premières | 517 | 569 |
| Produits intermédiaires | | |
| Produits finis | | |
| VALEUR NETTE TOTALE | 517 | 569 |

La valeur nette des stocks est de 569 milliers d'euros au 31 décembre 2020 et de 517 milliers d'euros au 31 décembre 2021. Le poste n'appelle pas de commentaire particulier.

Les stocks ont fait l'objet d'une dépréciation, principalement sur les produits qui portent sur un projet pour lequel la Société a fait un constat d'échec.

NOTE 6 Créances clients

| En milliers d'euros | 31/12/2021 | 31/12/2020 |
|----------------------------|------------|------------|
| Valeur brute | 207 | 0 |
| Dépréciation | | |
| VALEUR NETTE TOTALE | 207 | 0 |

NOTE 7 Autres actifs courants

| En milliers d'euros | 31/12/2021 | 31/12/2020 |
|-----------------------------|--------------|--------------|
| Crédit d'impôt recherche | 4 611 | 5 992 |
| Créances de TVA | 542 | 618 |
| Fournisseurs débiteurs | 496 | 513 |
| Charges constatées d'avance | 500 | 551 |
| Divers | 49 | 90 |
| VALEUR NETTE TOTALE | 6 197 | 7 763 |

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 2021 comme en 2020, 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 4,6 millions d'euros et 6 millions d'euros. Notons que le CIR 2020, d'un montant de 6 millions d'euros, a été encaissé en avril 2021 (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 | 31/12/2021 | Valeur au bilan selon IAS 39 | | | | 31/12/2021 |
|-----------------------------------|-----------------|---|-----------------------------------|-------------------|-------------------------------|---------------|
| | 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 | 11 059 | 11 059 | | | | 11 059 |
| Equivalents de trésorerie (OPCVM) | 4 104 | 4 104 | | | | 4 104 |
| TOTAL ACTIFS FINANCIERS | 15 163 | 15 163 | | | | 15 163 |

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 |
| 31/03/2021 - Emission d'actions gratuites | 225 | 225 | | | 23 |
| 31/03/2021 - Emission d'actions gratuites | 900 | 900 | | | 90 |
| 30/09/2021 - Emission d'actions gratuites | 2 900 | 2 900 | | | 290 |
| 30/09/2021 - Emission d'actions gratuites | 675 | 675 | | | 68 |
| 30/09/2021 - Emission d'actions gratuites | 1 400 | 1 400 | | | 140 |
| 23/07/2021 - Exercice de BSPCE | 2 800 | 2 800 | | | 280 |
| 27/10/2021 - Augmentation capital via placement privé | 107 992 | 107 992 | | | 10 799 |
| 28/10/2021 - Emission d'actions suite conversion OCA | 14 303 | 14 303 | | | 1 430 |
| 03/11/2021 - Emission d'actions suite conversion OCA | 23 256 | 23 256 | | | 2 326 |
| 08/11/2021 - Emission d'actions suite conversion OCA | 31 980 | 31 980 | | | 3 198 |
| 30/11/2021 - Emission d'actions suite conversion OCA | 17 241 | 17 241 | | | 1 724 |
| 16/12/2021 - Emission d'actions suite conversion OCA | 12 212 | 12 212 | | | 1 221 |
| 20/12/2021 - Emission d'actions suite conversion OCA | 8 231 | 8 231 | | | 823 |
| 27/12/2020 - Emission d'actions suite conversion OCA | 16 737 | 16 737 | | | 1 674 |
| 31/12/2021 - Emission d'actions gratuites | 9 475 | 9 475 | | | 948 |
| AU 31 DECEMBRE 2021 | 7 270 956 | 7 270 956 | 0 | 0 | 727 096 |

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.

Le 26 octobre 2021, la société a réalisé un financement de 7 millions d'euros nets par (i) l'émission de 6.568.422 obligations convertibles en actions d'une valeur nominale d'un euro l'une (les « OC ») souscrites par Vester Finance et deux autres investisseurs européens et (ii) une augmentation de capital de 1 million d'euros (l'« Augmentation de Capital ») dont la souscription a été réservée au bénéfice de Gérard Soula, président-directeur général et actionnaire, par voie d'émission d'actions ordinaires nouvelles.

L'augmentation des lignes « capital social » et « prime d'émission » s'explique principalement par l'émission d'actions ordinaires souscrites par Gérard Soula (+1 M€) et la conversion partielle des Obligations Convertibles émises en octobre 2021 (+0,9 M€).

L'émission des 6.568.422 obligations convertibles et le traitement en juste valeur des conversions en action d'obligations convertibles (Obligations OCA1023) sont détaillées en note 10.

4

Bons de souscription d'actions, BSPCE et OCA :

Des options sur actions ont été attribuées (i) à certains salariés et dirigeants sous forme 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 4.3.3.7 du présent document d'enregistrement universel.

L'émission des 6.568.422 **obligations convertibles** et le traitement en juste valeur des conversions en action d'obligations convertibles (Obligations OCA1023) sont détaillées en note 10.

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 élevé à 0,05 million d'euros en 2021 comparé à une charge de 0,2 million d'euros en 2020.

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 4.1.5.3). 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. La juste valeur des BSA a été comptabilisée en P&L au 31/12/2021.

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 |
| BSA 2021 | Administrateurs indépendants | Non | jusqu'au 19 mai 2024 | 8,93 |
| OCA 2021 | Vester Finances | Non | immédiate au 26 octobre 2021 | 0,12 |

4

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 | | 7 700 | 20 300 | | 107 |
| BSPCE 2013 N°2 | 22 400 | 2 100 | 700 | 19 600 | | 85 |
| BSA 2013 | 20 000 | | | 20 000 | | 69 |
| BSPCE 2014 N°1 | 14 000 | 8 400 | | 5 600 | | 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 | | 16 000 | 4 000 | 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 | | 1 000 | | 8 |
| BSA IPF 2020 | 35 005 | | | 35 005 | | 128 |
| BSA 2021 | 10 215 | | | | 10 215 | 91 |
| OCA 2021 | 6 568 422 | | 970 000 | 5 598 422 | | 6 322 |
| TOTAL | 7 438 184 | 248 009 | 978 491 | 6 172 469 | 39 215 | 17 637 |

(*) 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 :

4

| 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 | 900 | 8 600 | |
| 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 | | 4 200 | 1 400 |
| Plan 2018 N°5 | 11 600 | 1 125 | 8 025 | 2 450 |
| Plan 2019 N°1 | 3 600 | 2 700 | 900 | |
| Plan 2019 N°2 | 33 300 | 3 850 | 29 450 | |
| Plan 2019 N°3 | 7 300 | 975 | 3 325 | 3 000 |
| Plan 2020 N°1 | 9 600 | 6 000 | 900 | 2 700 |
| Plan 2020 N°2 | 11 600 | | 2 900 | 8 700 |
| Plan 2020 N°3 | 2 700 | | 675 | 2 025 |
| Plan 2020 N°4 | 4 800 | | 1 200 | 3 600 |
| Plan 2020 N°5 | 22 000 | 2 000 | 2 625 | 17 375 |
| Plan 2021 N°1 | 5 700 | | | 5 700 |
| TOTAL | 340 800 | 42 275 | 251 350 | 47 175 |

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

| En nombre d'actions | Exercice 2021 | Exercice 2020 |
|--|---------------|---------------|
| Attributions en cours au 1er janvier | 63 400 | 89 770 |
| Nouvelles attributions | 5 700 | 50 700 |
| Attributions devenues définitives | 15 350 | 60 785 |
| Attributions devenues caduques | 6 575 | 16 285 |
| Attributions en cours au 31 décembre 2021 | 47 175 | 63 400 |

Le coût des services rendus est comptabilisé en charges de personnel sur la période d'acquisition des droits. La charge s'est élevée à 0,2 million d'euros en 2021 comparé à 0,4 millions d'euros en 2020.

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 2021, 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 2021, la Société détenait dans le cadre de ce contrat 39 816 actions ainsi que 65 112,35 euros au crédit du compte de liquidité.

4

▪ NOTE 10 Dettes financières court terme et long terme

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

Un emprunt obligataire a été contracté en octobre 2021. En effet, le 26 octobre 2021, la Société a procédé à l'émission de 6.568.422 obligations convertibles en actions d'une valeur nominale d'un euro l'une (les « OC ») pour un montant total de 6 millions d'euros nets souscrites par Vester Finance et deux autres investisseurs européens.

Ces OC ont été émises à un prix égal à 95% de leur valeur nominale. Les OC ne porteront pas intérêt et pourront être converties en actions ordinaires à la demande de leurs porteurs, à tout moment et à un prix de souscription par action (le « **Prix de Conversion** ») égal au montant le plus bas entre (i) 11,87 euros et (ii) 93% du plus petit des cours moyens quotidiens pondérés par les volumes sur une période de 15 jours précédant chaque demande de conversion, dans le respect de la limite fixée par l'Assemblée Générale, à savoir 80% de la moyenne des cours pondérée par les volumes des 3 dernières séances de bourse précédant la demande de conversion.

Les OC pourront également être converties ou remboursées (en numéraire ou en obligations convertibles) à la demande de leur porteur en cas de survenance d'un cas de défaut.

Dans l'hypothèse où les OC n'auraient pas été intégralement converties et/ou remboursées à l'issue de la durée initialement prévue de 24 mois (prorogeable sous certaines conditions), elles seront intégralement remboursées par la Société à hauteur de 100% de leur valeur nominale.

Au 31 décembre 2021, une partie de ces obligations a été convertie (970 000 obligations soit 14,77% du montant total émis) et ont donné lieu à l'émission de 123.960 actions.

L'emprunt obligataire comprend une prime de 5 %, soit 315.790 euros et des frais fixe de 4% soit 252.632 euros. Cet emprunt qui a fait l'objet d'un contrat, a une durée de 24 mois. La prime de remboursement de 5 % a été comptabilisée à l'actif du Bilan. Cette dernière est reprise au fur et à mesure des conversions, et est également amortie en complément sur la durée du contrat (24 mois). La prime de remboursement s'élève à 244 milliers d'euros au 31 décembre 2021.

Une partie des obligations (970 000) a été convertie à fin décembre, le solde a été porté en dettes et évalué à la **juste valeur par le résultat** dans son ensemble conformément aux normes IFRS 9 et IAS 32 sans avoir recours à la méthode dite du « split accounting ».

La méthode dite du « split accounting » n'est pas applicable dans le cas présent pour les raisons suivantes :

- Les périodes de remboursement sont incertaines ;
- Les OCA ont une parité variable.

Les frais relatifs à l'émission de l'emprunt (banques, avocat etc...) ont été constatés directement en charge sur l'exercice 2021.

La valorisation de ces OCA, à la date de souscription et de clôture des comptes a été confiée à un actuaire indépendant. Les obligations convertibles ne portant pas de taux d'intérêts, elles sont similaires à une option d'achat d'actions à prix d'exercice variable. Afin de refléter les caractéristiques des OCA (prix de conversion variable, dépendant du cours de l'action lors des conversions), notre actuaire a mis en œuvre une approche « Monte Carlo ».

Sur la base de cette approche, la juste valeur des OCA ressort à 7,5 millions € au 26 octobre 2021 et à 6,3 millions € au 31.12.2021.

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.

Ces emprunts ont été remboursés en intégralité dans le cadre de la vente du bâtiment qui a eu lieu en mars 2022 (cf. note 2 du présent document). Au 31 décembre 2021, les emprunts ont donc été reclassés en dettes financières court terme au passif du bilan pour un montant total de 4,4 M€.

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.

Au cours du mois de septembre 2021, la Société a obtenu de la part de ses prêteurs un aménagement temporaire de ses cash covenants dans l'attente (i) de la réalisation d'un financement complémentaire prévu au plus tard le 31 octobre 2021 et (ii) de la cession du bâtiment devant intervenir au plus tard le 31 mars 2022. Le seuil de trésorerie qui était initialement fixé à 16 millions de dollars a été abaissé à 10 millions d'euros.

Dans ce contexte, le montant minimum de trésorerie devant être disponible a été abaissé temporairement à 10 millions d'euros (initialement fixé à 16 millions de dollars), cet aménagement s'accompagnant d'une augmentation de 1% des taux d'intérêts d'IPF (cash margin et PIK margin) sur la période concernée.

IPF autorise la Société à céder son actif immobilier mais demande en contrepartie une possibilité d'affecter une partie du prix de cession au remboursement anticipé de son prêt, et ce à hauteur de 2 millions à partir du 31 août 2022.

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 2021, 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. En juin 2021, la Société a opté pour le différé d'un an complémentaire, les premiers remboursements en capital étant prévu en août 2022 avec une maturité inchangée à août 2026.

Fin décembre 2021, le montant des dettes financières s'élève à 34,5 millions d'euros dont 18,3 millions d'euros à long terme.

4

A fin 2021, la classification en courant et non courant est la suivante :

| <i>En milliers d'euros</i> | Courant | Non courant | Total |
|-------------------------------------|---------------|---------------|---------------|
| Avances remboursables | 520 | | 520 |
| Emprunts bancaires | 4 429 | (0) | 4 429 |
| PGE | 440 | 6 615 | 7 055 |
| Emprunt IPF | 3 270 | 11 670 | 14 940 |
| Juste valeur des BSA accordés à IPF | 1 156 | | 1 156 |
| Juste valeur des OCA 1023 | 6 322 | 0 | 6 322 |
| Autres dettes financières | 57 | 0 | 57 |
| TOTAL DETTES FINANCIERES | 16 194 | 18 285 | 34 479 |

| <i>En milliers d'euros</i> | 31/12/2021 | | |
|-------------------------------------|-----------------|---|-----------------------|
| | Valeur au bilan | Ventilation par catégorie d'instruments | |
| | | Juste valeur par résultat | Dettes au coût amorti |
| Avances remboursables | 520 | | 520 |
| Emprunts bancaires | 4 429 | | 4 429 |
| PGE | 7 055 | | 7 055 |
| Emprunt IPF | 14 940 | | 14 940 |
| Juste valeur des BSA accordés à IPF | 1 156 | 1 156 | |
| Juste valeur des OCA 1023 | 6 322 | 6 322 | |
| Autres dettes financières | 57 | | 57 |
| TOTAL PASSIF FINANCIERS | 34 479 | 7 478 | 27 001 |

Ci-après, le détail des variations en normes IFRS de la juste valeur des OCA1023 sur l'exercice 2021 :

| | |
|--|--------------|
| VALEUR AU 31 DECEMBRE 2020 | 0 |
| Juste Valeur à date de Souscription (26/10/2021) | 7 455 |
| Conversions d'actions | (1 101) |
| Variation à la Juste Valeur | (32) |
| VALEUR AU 31 DECEMBRE 2021 | 6 322 |

Ci-après, le détail des octrois et remboursements d'avances pour l'exercice 2021 :

| <i>En milliers d'euros</i> | Montant | Coût historique |
|--|------------|-----------------|
| VALEUR AU 31 DECEMBRE 2020 | | |
| Part à long terme | | |
| Part à court terme | 520 | |
| Octroi de l'exercice | | |
| Remboursement de l'exercice | | |
| Actualisation sur octroi de l'exercice | | |
| Charges financières | | |
| VALEUR AU 31 DECEMBRE 2021 | 520 | 0 (*) |
| Part à long terme | 0 | |
| Part à court terme | 520 | |

| <i>(*) en milliers d'euros</i> | 31/12/2021 | 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 sur les prochains mois.

NOTE 11 Provisions

| <i>En milliers d'euros</i> | Avantages au personnel | Autres provisions LT | Provisions pour risques et charges - part à moins d'un an | TOTAL |
|-----------------------------------|------------------------|----------------------|---|--------------|
| VALEUR AU 31 DECEMBRE 2020 | 2 214 | 0 | 0 | 2 214 |
| Dotations | 247 | | 78 | 325 |
| Reprise avec utilisation | 0 | | | 0 |
| Reprises sans utilisation | (1 018) | | | (1 018) |
| VALEUR AU 31 DECEMBRE 2021 | 1 444 | 0 | 78 | 1 521 |

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 :

| <i>En milliers d'euros</i> | 31/12/2021 | 31/12/2020 |
|--|---|---|
| Hypothèses économiques | | |
| Taux d'actualisation | 1,00% | 0,40% |
| Taux d'augmentation annuelle des salaires | 3% pour les cadres et 2% pour les non cadres | 3% pour les cadres et 2% pour les non cadres |
| 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 15 - 17 | INSEE 14 - 16 |
| 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 | 1 444 | 2 214 |
| Versements à un fonds | | |
| Provision comptabilisée au bilan | 1 444 | 2 214 |
| Coût des services passés de la période | 240 | 450 |
| Charge financière | 7 | 25 |
| Ecarts actuariels et changement de méthode (1) | (1 018) | (1 382) |
| Charge annuelle | 247 | 475 |

(1) Inclus l'impact lié à l'application de la décision de l'IFRIC de mai 2021 relative au calcul des indemnités de fin de carrière.

▪ **NOTE 12 Fournisseurs et autres passifs courants**

| <i>En milliers d'euros</i> | 31/12/2021 | 31/12/2020 |
|--|-------------------|-------------------|
| Fournisseurs | 3 835 | 4 943 |
| Comptes auxiliaires fournisseurs | 1 092 | 2 433 |
| Effets à payer | | |
| Factures non parvenues | 2 743 | 2 510 |
| Autres passifs courants | 3 724 | 2 766 |
| Clients créditeurs | | |
| Dettes fiscales et sociales | 3 314 | 2 321 |
| Autres dettes | 37 | 27 |
| Produits constatés d'avance | 373 | 418 |
| TOTAL PASSIFS COURANTS D'EXPLOITATION | 7 560 | 7 709 |

Le poste fournisseurs s'élève à 3,8 millions d'euros au 31 décembre 2021 contre 4,9 millions d'euros au 31 décembre 2020. La variation du poste (-1,1 million d'euros) reflète la baisse des activités R&D (charges externes) sur la période.

Les dépenses relatives aux « fournisseurs factures non parvenues » se rapportent à des dépenses courantes.

Les produits constatés d'avance reconnus à fin 2021 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'affaires au 31 décembre 2021.

Les « dettes fiscales et sociales » s'élèvent à 3,3 millions d'euros à fin 2021, en hausse d'un million d'euros par rapport à 2020. L'augmentation du poste est principalement liée aux primes provisionnées sur l'année 2021 (+ 1,1 million d'euros par rapport à 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> | 31/12/2021 | 31/12/2020 |
|--|-------------------|-------------------|
| Rémunérations dues | 1 678 | 967 |
| Dettes auprès des organismes sociaux | 1 410 | 1 147 |
| Autres dettes fiscales et sociales | 226 | 207 |
| TOTAL DETTES FISCALES ET SOCIALES | 3 314 | 2 321 |

▪ **NOTE 13 Autres passifs non courants**

Les autres passifs non courants s'élèvent à 0,3 million d'euros au 31 décembre 2021 et correspondent à la part à plus d'un an des produits constatés d'avance liés au paiement initial réalisé par Tonghua Dongbao en avril 2018.

▪ NOTE 14 Résultat opérationnel

| En milliers d'euros | Notes | Exercice 2021 (12 mois) | Exercice 2020 (12 mois) |
|---|-------|----------------------------|----------------------------|
| Produits opérationnels | | 6 055 | 6 833 |
| Contrats de recherche et revenus de licences | 15 | 1 444 | 841 |
| Subvention, crédit d'impôt recherche, et autres | 16 | 4 611 | 5 992 |
| Charges opérationnelles | | (25 421) | (27 981) |
| Achats consommés | | (1 264) | (1 457) |
| Charges de personnel | 18 | (11 631) | (12 124) |
| Charges externes | 17 | (11 102) | (13 010) |
| Impôts et taxes | | (265) | (257) |
| Dotations aux amortissements & provisions | 19 | (1 158) | (1 133) |
| Autres produits et charges opérationnels | | 0 | 0 |
| RESULTAT OPERATIONNEL | | (19 366) | (21 148) |

Répartition des charges par destination :

| En milliers d'euros | Exercice 2021 (12 mois) | Exercice 2020 (12 mois) |
|---|----------------------------|----------------------------|
| Dépenses de recherche et de développement | (20 016) | (22 547) |
| Frais généraux | (5 404) | (5 434) |
| CHARGES OPERATIONNELLES | (25 421) | (27 981) |

Les frais généraux se sont élevés à 5,4 millions d'euros en 2021 et sont stables par rapport à 2020.

Les frais de recherches et développement se décomposent comme suit :

| En milliers d'euros | Exercice 2021 (12 mois) | Exercice 2020 (12 mois) |
|--|----------------------------|----------------------------|
| Achats consommés | (1 264) | (1 457) |
| Charges de personnel | (8 322) | (8 632) |
| Paievements en actions | (115) | (267) |
| Charges externes | (9 249) | (11 197) |
| Impôts et taxes | (137) | (135) |
| Dotations aux amortissements et provisions | (930) | (859) |
| CHARGES OPERATIONNELLES | (20 016) | (22 547) |

▪ NOTE 15 Chiffre d'affaires

| En milliers d'euros | Exercice 2021 (12 mois) | Exercice 2020 (12 mois) |
|--|----------------------------|----------------------------|
| Contrat de recherche et de collaboration | 983 | 0 |
| Revenues des licences | 461 | 841 |
| CHIFFRE D'AFFAIRES | 1 444 | 841 |



Le chiffre d'affaires de la Société provient essentiellement des contrats de concession de licences signés avec Tonghua Dongbao et portent sur les combinaisons BioChaperone Lispro et BioChaperone Combo en Chine et dans certains territoires.

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.

Ces contrats 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 ; ces paiements ont été reçus par la Société en avril 2018 ;
- 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.

Au 31 décembre 2021, le chiffre d'affaires de la Société de 1,4 million d'euros est principalement issu :

- des contrats de licence signés avec Tonghua Dongbao Pharmaceuticals Co. Ltd en avril 2018, à hauteur de 0,4 million d'euros ;
- de la refacturation à Tonghua Dongbao, sur l'exercice 2021, de prestations complémentaires réalisées à la demande du partenaire, notamment sur le projet BC combo. Ces prestations s'élèvent à près de 1 million d'euros.

La part du paiement initial restant à reconnaître en chiffre d'affaires, au 31 décembre 2021, s'élève à 0,7 million d'euros et est comptabilisée en produits constatés d'avance.

En 2020, la Société avait constaté un chiffre d'affaires de 0,8 million d'euros au titre des contrats de licences et 0,1 million d'euros au titre de prestations de recherche complémentaires.

▪ NOTE 16 Autres revenus

| <i>En milliers d'euros</i> | Exercice 2021 (12 mois) | Exercice 2020 (12 mois) |
|----------------------------|------------------------------------|------------------------------------|
| Crédit d'impôt recherche | 4 611 | 5 992 |
| Autres | 0 | 0 |
| AUTRES REVENUS | 4 611 | 5 992 |

Le Crédit d'Impôt Recherche s'élève à 4,6 millions d'euros au 31 décembre 2021. La baisse comparée à l'an dernier reflète la baisse des dépenses éligibles au Crédit d'Impôt Recherche en 2021.

▪ 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 11 millions d'euros au 31 décembre 2021, en baisse de 1,9 millions d'euros par rapport à 2020. La variation de 1,9 million d'euros s'explique principalement par la diminution des dépenses externes de R&D liée aux moindres activités sur les études précliniques et cliniques.

- NOTE 18 Charges de personnel

Les charges de personnel se répartissent de la manière suivante :

| <i>En milliers d'euros</i> | Exercice 2021 (12 mois) | Exercice 2020 (12 mois) |
|------------------------------------|----------------------------|----------------------------|
| Salaires et indemnités | 7 830 | 8 419 |
| Charges sociales | 3 604 | 3 437 |
| Paielements fondés sur les actions | 197 | 267 |
| CHARGES DE PERSONNEL | 11 631 | 12 124 |

| | 31/12/2021 | 31/12/2020 |
|-----------------------|------------|------------|
| Techniciens | 53 | 56 |
| Cadres | 59 | 70 |
| EFFECTIF TOTAL | 112 | 126 |

4

Au 31 décembre 2021, la Société comptait 39 chercheurs titulaires d'un doctorat en science, médecine ou pharmacie soit près de 35% de l'effectif total. Près de 77% 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 11,4 millions d'euros au 31 décembre 2021 contre 11,9 millions d'euros en 2020. La variation du poste est principalement liée à la baisse des effectifs qui sont passés de 133 Equivalents Temps Plein (ETP) en 2020 à 122 ETP au 31 décembre 2021.

- 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 2021 (12 mois) | Exercice 2020 (12 mois) |
|--|----------------------------|----------------------------|
| Amortissements et Provisions sur immobilisations | 1 015 | 1 198 |
| Dotations immobilisations corporelles | 863 | 946 |
| Dotations immobilisations incorporelles | 20 | 25 |
| Dotations immobilisations en crédit-bail | 132 | 228 |
| Dotations / Reprises aux Amortissements et Provisions | 143 | (65) |
| Provisions pour risques et charges (dotations) | 101 | |
| Provisions sur actif circulant (dotations) | 42 | 0 |
| Provisions sur actif circulant (reprise) | 0 | (65) |
| AMORTISSEMENT ET PERTE DE VALEUR | 1 158 | 1 133 |

NOTE 20 Résultat financier

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

| En milliers d'euros | Exercice 2021 (12 mois) | Exercice 2020 (12 mois) |
|---|----------------------------|----------------------------|
| Coût de l'endettement financier net | (3 553) | (1 852) |
| Produits de trésorerie et équivalent de trésorerie | 1 | (14) |
| Intérêts calculés sur emprunts et avances conditionnées | (2 249) | (2 052) |
| Réévaluation de la juste valeur des OCA 1023 | (1 078) | 0 |
| Réévaluation de la juste valeur des BSA IPF | (227) | 214 |
| Perte et gains de change | 176 | (304) |
| Autres produits et charges financières | (11) | 10 |
| RESULTAT FINANCIER | (3 388) | (2 147) |

Le résultat financier négatif de 3,4 millions d'euros au 31 décembre 2021 s'explique principalement par les intérêts générés par l'emprunt obligataire souscrit auprès d'IPF Fund II en octobre 2019 (2,1 millions d'euros) et par la réévaluation à la juste valeur de l'emprunt obligataire souscrit en octobre 2021 (1,1 million d'euros).

Notons qu'au 31 décembre 2021, 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'une charge financière de 0,2 million d'euros.

Des variations de change sont également reconnues pour un montant net de 0,2 million d'euros.

NOTE 21 Impôt sur les Sociétés

En 2021, la Société constate un déficit fiscal de 25,9 millions d'euros.

Le montant des déficits fiscaux reportables s'élève à 190,7 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 2021 (12 mois) | Exercice 2020 (12 mois) |
|--|----------------------------|----------------------------|
| RESULTAT AVANT IMPÔT | (22 754) | (23 295) |
| Impôt théorique au taux standard de la période | 6 371 | 6 523 |
| Différences permanentes | 1 231 | 1 605 |
| Déficit fiscal non activé corrigé de la fiscalité différée | (7 615) | (8 140) |
| CHARGE D'IMPÔT REELLE | (13) | (13) |

NOTE 22 Résultat par action

| | Exercice 2021 (12 mois) | Exercice 2020 (12 mois) |
|--|----------------------------|----------------------------|
| RESULTAT NET CONSOLIDÉ (En milliers d'euros) | (22 754) | (23 324) |
| Nombre moyen d'actions | 7 057 600 | 6 973 639 |
| RESULTAT NET (PERTE) PAR ACTION (en euros) | (3,2) | (3,3) |
| RESULTAT NET (PERTE) PAR ACTION PLEINEMENT DILUÉ (en euros) | (3,2) | (3,3) |

▪ 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 2021 (12 mois) | Exercice 2020 (12 mois) |
|--|------------------------------------|------------------------------------|
| Avantage court terme | 762 | 709 |
| Avantages postérieurs à l'emploi | 182 | 122 |
| Autres avantages à long terme | | |
| Indemnités de fin de contrat de travail | | |
| Paiements fondés sur des actions | 0 | (208) |
| TOTAL REMUNERATIONS VERSEES AUX PARTIES LIEES | 944 | 622 |

▪ 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 change. 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 les deux premières années.

4

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 28,1 millions d'euros au 31 décembre 2020 et à 15,2 millions d'euros au 31 décembre 2021. 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 pas 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.

▪ NOTE 26 Evènements postérieurs à la clôture

En mars 2022, la Société a réalisé une opération de cession bail qui s'est traduite par la vente de son bâtiment, acquis en 2016, et la signature d'un bail de 12 ans ferme renouvelable. Cette opération a conduit à un encaissement net de 19 millions d'euros, sans dilution. Au 28 mars 2022, la position de trésorerie de la Société s'élevait ainsi à 28 millions d'euros.

4

4.2 Rapport des commissaires aux comptes sur les comptes consolidés

ODICÉO

ERNST & YOUNG et Autres

4

Adocia

Exercice clos le 31 décembre 2021

Rapport des commissaires aux comptes sur les comptes consolidés

ODICÉO
 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 2021

Rapport des commissaires aux comptes sur les comptes consolidés

A l'Assemblée Générale de la société Adocia,

4

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 2021, 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 2021 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.

Observation

Sans remettre en cause l'opinion exprimée ci-dessus, nous attirons votre attention sur la note « Base de préparation des états financiers » de l'annexe aux comptes consolidés qui expose les éléments sous-tendant l'application du principe de continuité d'exploitation.

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.

■ Traitement comptable et évaluation à la juste valeur de l'emprunt obligataire convertible en actions

| Risque identifié | Notre réponse |
|---|--|
| <p>Le 26 octobre 2021, votre société a contracté un emprunt obligataire convertible en actions pour un montant de M€ 6. Votre société a procédé à l'émission de 6 568 422 obligations convertibles en actions d'une valeur nominale de € 1 (les « OCA »), souscrites par la société Vester Finance et deux autres investisseurs européens, tel qu'exposé dans la note 10 de l'annexe aux comptes consolidés.</p> <p>Ces OCA ont été émises à un prix égal à 95 % de leur valeur nominale. Elles ne porteront pas d'intérêts et pourront être converties en actions ordinaires à la demande des prêteurs, à tout moment et à un prix de souscription variable.</p> <p>Dans l'hypothèse où les OCA n'auraient pas été intégralement remboursées ou converties à l'issue d'une durée initialement prévue de vingt-quatre mois, elles seraient alors intégralement remboursées par votre société à hauteur de 100 % de leur valeur nominale.</p> <p>Au 31 décembre 2021, une partie des obligations a été convertie, le solde a été porté en dette financière et évalué à la juste valeur dans son ensemble.</p> <p>Pour réaliser cette évaluation à la juste valeur, votre société a été assistée par un cabinet actuair indépendant, qui a considéré ces OCA comme des options d'achat d'actions à prix d'exercice variable et a mise en œuvre une approche dite « Monte-Carlo ».</p> | <p>Dans le cadre de notre audit des comptes consolidés, nos travaux ont notamment consisté à :</p> <ul style="list-style-type: none"> ▶ prendre connaissance du contrat obligataire et de l'analyse effectuée par votre société concernant les OCA émises ; ▶ apprécier les hypothèses et la documentation du traitement comptable retenues au regard des normes comptables IFRS 9 et IAS 32 ; ▶ prendre connaissance des rapports préparés par l'actuaire indépendant pour l'évaluation à la juste valeur des OCA à l'émission en octobre 2021 et des OCA non converties à la clôture de l'exercice comptable et apprécier les hypothèses retenues au regard des caractéristiques du contrat obligataire et de l'analyse effectuée par votre société ; ▶ examiner le caractère approprié des informations relatives à ce risque présentées en annexe. |

Tel qu'exposé dans la note 10 de l'annexe aux comptes consolidés, votre société considère que ces obligations convertibles en actions doivent être qualifiées d'instrument de dette avec une évaluation à la juste valeur globale par le compte de résultat au regard des normes IFRS 9 et IAS 32 à chaque clôture.

Nous avons considéré ce sujet comme un point clé de l'audit en raison du niveau de jugement requis pour apprécier le traitement comptable et l'évaluation à la juste valeur de ces OCA.

Vérifications spécifiques

4

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 inclus dans le rapport financier annuel

Nous avons également procédé, conformément à la norme d'exercice professionnel sur les diligences du commissaire aux comptes relatives aux comptes annuels et consolidés présentés selon le format d'information électronique unique européen, à la vérification du respect de ce format défini par le règlement européen délégué n° 2019/815 du 17 décembre 2018 dans la présentation des comptes consolidés inclus dans le rapport financier annuel mentionné au I de l'article L. 451-1-2 du Code monétaire et financier, établis sous la responsabilité du président-directeur général. S'agissant de comptes consolidés, nos diligences comprennent la vérification de la conformité du balisage de ces comptes au format défini par le règlement précité.

Sur la base de nos travaux, nous concluons que la présentation des comptes consolidés inclus dans le rapport financier annuel respecte, dans tous ses aspects significatifs, le format d'information électronique unique européen.

■ Désignation des commissaires aux comptes

Nous avons été nommés commissaires aux comptes de la société Adocia par décision de l'associé unique du 31 juillet 2006 pour le cabinet ODICEO et par votre assemblée générale du 24 octobre 2011 pour le cabinet ERNST & YOUNG et Autres.

Au 31 décembre 2021, le cabinet ODICEO était dans la seizième année de sa mission sans interruption et le cabinet ERNST & YOUNG et Autres dans la onzième année, dont dix 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.

4

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.

4

■ 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 21 avril 2022

Les Commissaires aux Comptes

ODICÉO

ERNST & YOUNG et Autres

Agnès Lamoine

Mohamed Mabrouk

4.3 Comptes annuels sociaux

4.3.1 Bilan, normes françaises

| <i>En milliers d'euros normes françaises</i> | 31/12/2021 | 31/12/2020 |
|---|-------------------|-------------------|
| Immobilisations incorporelles - brutes | 169 | 169 |
| (amortissements et provisions cumulés) | (165) | (146) |
| Immobilisations incorporelles - nettes | 3 | 23 |
| Immobilisations corporelles | | |
| Terrains | 2 441 | 2 441 |
| Constructions | 4 281 | 4 275 |
| Installations techniques, matériel et out. Industriel | 2 489 | 2 347 |
| Autres immobilisations corporelles | 5 408 | 5 212 |
| Immobilisations en cours | 0 | 56 |
| Total des immobilisations corporelles brutes | 14 619 | 14 332 |
| (amortissements et provisions cumulés) | (6 772) | (5 926) |
| Total immobilisations corporelles - nettes | 7 847 | 8 406 |
| Immobilisations financières - nettes | 422 | 378 |
| Actif immobilisé | 8 273 | 8 807 |
| Stocks et encours | 517 | 569 |
| Créances | | |
| Avances, acomptes versés sur commandes | 124 | 74 |
| Créances clients et comptes rattachés | 207 | 0 |
| Autres créances | 5 574 | 7 138 |
| Total Créances | 5 904 | 7 212 |
| Disponibilités et Divers | | |
| Valeurs mobilières de placement | 4 077 | 4 077 |
| Disponibilités | 11 037 | 23 958 |
| Charges constatées d'avance | 490 | 539 |
| Total Disponibilités et Divers | 15 604 | 28 575 |
| Actif circulant | 22 026 | 36 356 |
| Prime de remboursement des obligations | 245 | |
| Ecart de conversion actif | 29 | 6 |
| TOTAL ACTIF | 30 573 | 45 168 |

4

| <i>En milliers d'euros normes françaises</i> | 31/12/2021 | 31/12/2020 |
|--|-------------------|-------------------|
| Capital social ou individuel | 727 | 702 |
| Primes d'émission, de fusion, d'apport | 81 559 | 79 615 |
| Report à nouveau | (72 076) | (49 683) |
| Résultat de l'exercice | (21 383) | (22 393) |
| Capitaux propres | - 11 172 | 8 242 |
| Avances conditionnées | 520 | 520 |
| Provisions pour risques et charges | 107 | 6 |
| Emprunts et dettes auprès des établissements de crédit | 32 862 | 27 673 |
| Emprunts et dettes financières divers | - | 0 |
| Total Dettes financières | 32 862 | 27 673 |
| Dettes fournisseurs et comptes rattachés | 4 248 | 5 213 |
| Dettes fiscales et sociales | 3 283 | 2 308 |
| Dettes sur immo et comptes rattachés | 7 | 36 |
| Autres dettes | 37 | 27 |
| Total Dettes d'exploitation | 7 574 | 7 584 |
| Produits constatés d'avance | 682 | 1 133 |
| Ecart de conversion passif | 0 | 11 |
| TOTAL PASSIF | 30 573 | 45 168 |

4.3.2 Compte de résultat, normes françaises

| <i>En milliers d'euros normes françaises</i> | Exercice 2021 (12 mois) | Exercice 2020 (12 mois) |
|--|------------------------------------|--|
| Chiffres d'affaires | 1 450 | 842 |
| Reprises sur amort. et prov., transferts de charges | 180 | 334 |
| Autres produits | 11 | 48 |
| Total des produits d'exploitation | 1 641 | 1 225 |
| Achats de mat. prem. et autres approvisionnements (dont var. stocks) | (1 264) | (1 457) |
| Autres achats et charges externes | (11 455) | (13 577) |
| Impôts, taxes et versements assimilés | (265) | (257) |
| Salaires et traitements | (8 236) | (7 933) |
| Charges sociales | (3 553) | (3 372) |
| Dotations aux amortissements et provisions sur immobilisations | (1 051) | (970) |
| Dotations aux provisions sur actif circulant | 0 | 0 |
| Autres charges d'exploitation | (83) | (58) |
| Total des charges d'exploitation | (25 906) | (27 626) |
| Résultat d'exploitation | (24 265) | (26 401) |
| Produits (ou charges) financiers | (1 810) | (2 016) |
| Résultat courant avant impôt | (26 075) | (28 417) |
| Produits (ou charges) exceptionnels | 82 | 32 |
| Impôts sur les bénéfices | 4 611 | 5 992 |
| BENEFICE OU PERTE | (21 383) | (22 393) |

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 31/12/2021 est de 30,6 millions d'euros.

Le résultat net comptable est un déficit net de 21,4 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 14 avril 2022.

Les états financiers ont été établis en conformité avec :

- le PCG selon le règlement de l'ANC n° 2014-03 du 5 juin 2014 mis à jour par le règlement de l'ANC n° 2016-07 du 4 novembre 2016 ;

Les conventions générales comptables ont été appliquées, dans le respect du principe de prudence, conformément aux hypothèses de base :

- continuité d'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 respecter les engagements financiers pris auprès de ses prêteurs (voir §. sur la situation d'endettement de la Société au regard du volume et de la complexité des affaires) et compte tenu (i) de la situation de trésorerie de 15,2 millions d'euros au 31 décembre 2021 (ii) de l'encaissement, en mars 2022, de 19 millions d'euros lié à la cession du siège social (iii) de l'encaissement prévu sur le deuxième trimestre 2022 du paiement d'étape de Tonghua Dongbao à la suite du démarrage de la phase 3 du BC Lispro et (iv) des prévisions établies, la société devra dans le courant du quatrième trimestre 2022 avoir conclu un contrat de partenariat ou une opération de levée de fonds.

Le management est confiant sur sa capacité à obtenir de nouvelles sources de financement ou à défaut sur l'obtention d'un nouvel aménagement temporaire de ses ratios financiers à respecter dans le cadre des prêts octroyés à la société.

Les états financiers de la société au 31 décembre 2021 ont donc été arrêtés selon le principe de continuité d'exploitation.

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 un collaborateur : un directeur « Business Development ».

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.

A la fin de l'exercice 2021, la plus-value latente nette liée à ces placements s'élève à 27 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

Le chiffre d'affaires de la Société provient essentiellement des accords de licences et de collaboration signés avec la société Tonghua Dongbao (THDB) pour le développement, la production et la commercialisation de BioChaperone® Lispro et BioChaperone® Combo en Chine et dans d'autres territoires d'Asie.

En 2020, la Société avait constaté un chiffre d'affaires de 0,7 million 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, sur l'exercice 2020, une étude de PK/PD pour un montant de 0,1 million d'euros.

Le chiffre d'affaires de l'année 2021 de 0,4 million d'euros reflète l'avancement des prestations de services de recherche et développement fournies par Adocia dans le cadre du transfert et du développement des produits tels que prévu au contrat en 2018. A la demande du partenaire, des prestations complémentaires ont été effectuées par les équipes d'Adocia notamment sur le projet BC combo et représentent un montant de près de 1 million d'euros.

La part du paiement initial restant à reconnaître en chiffre d'affaires, au 31 décembre 2021, s'élève à 0,7 million d'euros et est comptabilisée en produits constatés d'avance.

▪ Changement de méthodes

Néant.

4.3.3.2 Faits significatifs de l'exercice

L'année 2021 a été marquée par des avancées majeures au sein de notre portefeuille d'insulines et par l'obtention d'importantes preuves de concept sur de nouvelles plateformes technologiques en thérapie cellulaire et délivrance orale de peptides. D'autre part, l'opération de financement réalisée sur le dernier trimestre a permis de renforcer les moyens financiers disponibles pour accompagner la croissance de la société.

Des avancées significatives ont été réalisées sur les projets matures de notre pipeline :

- BioChaperone® Lispro : autorisation d'entrer en Phase 3 en Chine

En octobre 2021, Tonghua Dongbao a reçu l'autorisation de la CDE (Center for Drug Evaluation) de commencer le programme de Phase 3 de l'insuline ultra-rapide BC Lispro pour le traitement des diabètes de type 1 et 2 en Chine. Le démarrage opérationnel de la Phase 3 en Chine doit déclencher un paiement d'étape à Adocia, attendu sur le deuxième trimestre 2022.

Parallèlement, les travaux de préparation des études de Phase 3 aux Etats-Unis et en Europe ont été finalisés avec succès. Nos activités commerciales visent à trouver un partenaire capable de financer le programme pivotale jusqu'à l'obtention de l'autorisation de mise sur le marché pour ces territoires.

- M1Pram et BioChaperone® LisPram : intensification des efforts de développement clinique

Adocia a intensifié les développements cliniques de ses deux candidats, M1Pram et BC LisPram, respectivement positionnés pour les marchés du stylo auto-injecteur et de la pompe. Ces associations fixes d'analogues de l'insuline et de l'amyline apporteraient une amélioration du service médical en comparaison des insulines rapides administrées seules de par l'obtention d'une perte de poids chez les patients diabétiques obèses ou en surpoids. Indispensables à la survie de nombreux patients, ces insulines rapides génèrent des revenus de plus de 9 milliards de dollars chaque année. Ces combinaisons ont pour objectif d'améliorer le contrôle de la glycémie, tout en générant

une perte de poids chez les patients diabétiques en surpoids ou obèses. Aux Etats-Unis, 65% des patients diabétiques de type 1 et 85% des diabétiques de type 2 sont en surpoids ou obèses^{77,78}.

Une étude de Phase 2 (CT041) a été initiée en mars 2021 avec M1Pram en stylo auto-injecteur. Celle-ci fait suite à l'établissement de la preuve de concept chez l'homme obtenue en 2020 au cours d'une étude qui avait démontré une amélioration du contrôle de la glycémie et une perte de poids très significative en comparaison à l'insuline rapide de référence aspart en seulement 3 semaines de traitement. L'étude CT041, dont l'objectif est de confirmer ces résultats sur une période de 4 mois chez les patients diabétiques de type 1, a été conçue pour définir l'ensemble des paramètres d'un programme de Phase 3 à venir. Les résultats seront communiqués au 2^{ème} trimestre 2022.

Parallèlement, une étude preuve de concept chez l'homme a été initiée avec BC LisPram. Cette combinaison a été spécifiquement conçue pour une administration en pompe automatisée à l'aide d'un algorithme. Cette étude est menée en collaboration avec le Dr Ahmad Haidar de l'Université McGill (Canada) et les résultats sont attendus au 3^{ème} trimestre 2022.

De nouvelles plateformes technologiques propriétaires sur de nouveaux marchés porteurs

- Révolutionner la greffe d'îlots de Langerhans (technologie AdoShell®)

En janvier 2021, Adocia a annoncé le dépôt de brevets sur une matrice hydrogel ayant pour but d'améliorer les techniques de thérapie cellulaire par greffe d'îlots de Langerhans. Cette matrice a pour fonction de maintenir l'activité sécrétoire des cellules greffées, tout en les protégeant du système immunitaire. L'objectif d'Adocia est ainsi de créer un organoïde, capable de sécréter de l'insuline en réponse aux variations glycémiques, tout en évitant le recours aux médicaments immunosuppresseurs. Une collaboration académique est établie avec plusieurs équipes, dont l'Inserm avec le Professeur François Pattou, spécialiste mondial de la transplantation d'îlots de Langerhans. Des essais chez l'animal sont en cours, avant des essais d'implantation chez l'homme.

- Associer des hormones pour traiter l'obésité

En 2021, Adocia a également initié de nouveaux projets dans le domaine de l'obésité. La prise en charge des patients est en pleine mutation ; d'une part du fait de la reconnaissance progressive de l'obésité comme une pandémie nécessitant un traitement médicamenteux, et d'autre part, du fait de la découverte de l'efficacité de certaines hormones - par ailleurs impliquées dans le diabète - sur le contrôle du poids. Ces traitements permettent d'éviter le recours à la chirurgie bariatrique.

Adocia est parvenue à associer des hormones ayant des effets synergiques et à formuler deux combinaisons hormonales pour adresser les différents profils de patients obèses.

Ces produits sont destinés à une administration en pompe afin que le patient puisse mettre en place, avec l'accompagnement de son médecin, un traitement personnalisé et adapté à son mode de vie.

Des brevets ont été déposés par Adocia sur ces combinaisons d'hormones administrées par pompe. L'objectif est de préparer une étude preuve de concept chez l'homme pour 2022/2023.

Ces produits pourraient également être développés dans d'autres indications telles que la NASH (Stéatohépatite Non Alcoolique) et le diabète de type 2.

- Délivrer sous forme orale des peptides jusqu'à présent administrés par injection (technologie AdOral®)

Adocia a mis au point une technologie pouvant permettre la délivrance orale de peptide en limitant leur dégradation naturelle dans le tube digestif avant d'atteindre la circulation sanguine. Les premiers résultats obtenus dans des études précliniques ont montré une augmentation du rendement d'absorption des peptides par le tube digestif, ce qui permettrait ainsi de passer des formes injectables à des formes orales.

Cette nouvelle plateforme technologique ouvre de nombreuses applications pour des formes orales de molécules destinées notamment au traitement du diabète et de l'obésité.

La trésorerie de la société a été renforcée en octobre 2021 par une opération de financement puis en mars 2022 par une opération immobilière :

⁷⁷ Conway et al, *Diabetes Med* 2010 April; 27(4):398-404. BMI>25, Data for 2004-2007 period

⁷⁸ *Epidemiology of Obesity and Diabetes and Their Cardiovascular Complications*

- L'opération de financement réalisé en octobre portait sur 7 millions d'euros

En octobre 2021, la Société a réalisé une opération de financement par (i) l'émission de 6.568.422 obligations convertibles en actions d'une valeur nominale d'un euro l'une pour un montant total de 6 millions d'euros nets souscrites par Vester Finance et deux autres investisseurs européens et (ii) une augmentation de capital de 1 million d'euros dont la souscription a été réservée au bénéfice de Gérard Soula, Président-Directeur Général et actionnaire, par voie d'émission d'actions ordinaires nouvelles.

- Renforcement de la gouvernance

En juin 2021, Adocia a renforcé son Conseil d'Administration avec la nomination de trois nouveaux membres indépendants : le Dr Claudia Mitchell, Senior Vice-Président en charge de la Stratégie de Portefeuille chez Astellas Pharma ; le Dr Katherine Bowdish, Présidente et PDG de PIC Therapeutics ; et Stéphane Boissel, PDG de SpringVision.

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

| | 31/12/2020 | Augmentation/ Reclassement | Diminution | 31/12/2021 |
|---|--------------|-------------------------------|------------|--------------|
| 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 | (135) | (20) | 0 | (154) |
| AMORTISSEMENTS ET DEPRECIATIONS | (146) | (20) | 0 | (165) |
| Frais d'établissement et de développement | 0 | | | 0 |
| Autres immobilisations incorporelles | 23 | (20) | | 3 |
| VALEUR COMPTABLE NETTE | 23 | (20) | 0 | 3 |

▪ NOTE 2 Immobilisations corporelles

| | 31/12/2020 | Augmentation/ Reclassement | Diminution | 31/12/2021 |
|--------------------------------------|---------------|-------------------------------|-------------|---------------|
| Terrain | 2 032 | 0 | 0 | 2 032 |
| Aménagement de terrain | 409 | 0 | 0 | 409 |
| Construction | 4 275 | 6 | 0 | 4 281 |
| Matériel de laboratoire | 2 347 | 159 | (18) | 2 489 |
| Agencement et installations | 3 679 | 134 | 0 | 3 813 |
| Mobilier Matériel de bureau | 1 533 | 61 | 0 | 1 595 |
| Immobilisations corporelles en cours | 56 | (29) | (27) | (0) |
| VALEUR COMPTABLE BRUTE | 14 332 | 332 | (45) | 14 619 |
| Terrain | 0 | 0 | 0 | 0 |
| Aménagement de terrain | 87 | 41 | 0 | 127 |
| Construction | 978 | 214 | | 1 192 |
| Matériel de laboratoire | 2 090 | 109 | (18) | 2 181 |
| Agencement et installations | 1 489 | 375 | 0 | 1 864 |
| Mobilier Matériel de bureau | 1 283 | 125 | 0 | 1 408 |
| AMORTISSEMENT ET DEPRECIATION | 5 926 | 863 | (18) | 6 772 |
| Terrain | 2 032 | 0 | 0 | 2 032 |
| Aménagement de terrain | 322 | (41) | 0 | 282 |
| Construction | 3 298 | (208) | 0 | 3 090 |
| Matériel de laboratoire | 258 | 51 | 0 | 308 |
| Agencement et installations | 2 190 | (241) | 0 | 1 949 |
| Mobilier Matériel de bureau | 250 | (64) | 0 | 187 |
| Immobilisations corporelles en cours | 56 | (29) | (27) | (0) |
| VALEUR COMPTABLE NETTE | 8 406 | (532) | (27) | 7 847 |

▪ 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 | 422 | | 422 |
| Créances clients | 207 | 207 | |
| Sécurité sociale et autres organismes sociaux | 23 | 23 | |
| Etat - Impôts sur les bénéfices (y compris CICE et CIR) | 4 636 | 4 636 | |
| Etat - Taxe sur la valeur ajoutée | 542 | 542 | |
| Débiteurs divers | 496 | 496 | |
| Créances courantes | 5 904 | 5 904 | |
| Charges constatées d'avance | 490 | 490 | |
| TOTAL GENERAL | 6 817 | 6 395 | 422 |

| 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 | 33 382 | 15 096 | 18 286 |
| Emprunts et dettes financières divers | - | - | |
| Dettes financières | 33 382 | 15 096 | 18 286 |
| Fournisseurs et compte rattachés (*) | 3 826 | 3 826 | |
| Personnel et comptes rattachés | 1 646 | 1 646 | |
| Sécurité sociale et autres organismes | 1 410 | 1 410 | |
| Taxe sur la valeur ajoutée | - | - | |
| Autres impôts taxes et assimilés | 226 | 226 | |
| Dettes sur immobilisations, et comptes rattachés | 7 | 7 | |
| Groupe et associés | 422 | 422 | |
| Autres dettes | 37 | 37 | |
| Dettes d'exploitation | 7 574 | 7 574 | |
| Produits constatés d'avance | 682 | 373 | 309 |
| TOTAL GENERAL | 41 638 | 23 043 | 18 595 |

(*) incluant les charges à payer et produits à recevoir

▪ NOTE 4 Charges à payer

| En milliers d'euros normes françaises | 31/12/2021 | 31/12/2020 |
|--|--------------|--------------|
| Dettes fournisseurs et comptes rattachés | 2 743 | 2 510 |
| Dettes fiscales et sociales | 2 418 | 1 443 |
| TOTAL | 5 161 | 3 953 |

▪ NOTE 5 Produits à recevoir

| En milliers d'euros normes françaises | 31/12/2021 | 31/12/2020 |
|---------------------------------------|------------|------------|
| Créances clients et comptes rattachés | 207 | 0 |
| Etat | 25 | 25 |
| Autres créances | 519 | 562 |
| Disponibilités | 0 | 0 |
| TOTAL | 751 | 587 |

▪ **NOTE 6 Charges et produits constatés d'avance**

| En milliers d'euros normes françaises | 31/12/2021 | 31/12/2020 |
|---------------------------------------|--------------|--------------|
| Charges ou produits d'exploitation | (192) | (594) |
| Charges ou produits financiers | | |
| Charges ou produits exceptionnels | | |
| TOTAL | (192) | (594) |

▪ **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 | 7 020 629 | 250 327 | 7 270 956 | 727 096 |

▪ **NOTE 8 Effectif**

| | 31/12/2021 | 31/12/2020 |
|-----------------------|------------|------------|
| Techniciens | 53 | 56 |
| Cadres | 58 | 69 |
| Effectif total | 111 | 125 |

▪ **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 million 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 dans les prochains mois.

▪ **NOTE 10 Compte de résultat**

Le chiffre d'affaires de la Société de 1,4 million d'euros est principalement issu :

- des contrats de licence signés avec Tonghua Dongbao Pharmaceuticals Co. Ltd en avril 2018, à hauteur de 0,4 million d'euros ;
- de la refacturation à Tonghua Dongbao, sur l'exercice 2021, de prestations complémentaires réalisées à la demande du partenaire , notamment sur le projet BC combo. Ces prestations s'élèvent à près de 1 million d'euros.

| En milliers d'euros normes françaises | Exercice 2021 (12 mois) | Exercice 2020 (12 mois) |
|---|----------------------------|----------------------------|
| Chiffres d'affaires | 1 450 | 842 |
| Reprises sur amort. et prov., transferts de charges | 180 | 334 |
| Autres produits | 11 | 48 |
| Total des produits d'exploitation | 1 641 | 1 225 |

En 2021, les charges d'exploitation se sont élevées à 25,9 millions d'euros contre 27,6 millions d'euros en 2020 et comprennent les postes suivants :

| En milliers d'euros normes françaises | Exercice 2021 (12 mois) | Exercice 2020 (12 mois) |
|---|----------------------------|----------------------------|
| Achats de mat. prem. et autres approvisionnements | (1 264) | (1 457) |
| Autres achats et charges externes | (11 455) | (13 577) |
| Impôts, taxes et versements assimilés | (265) | (257) |
| Charges de personnel | (11 788) | (11 305) |
| Dotations aux amortissements et provisions | (1 051) | (970) |
| Autres charges d'exploitation | (83) | (58) |
| Total des charges d'exploitation | (25 906) | (27 626) |

4

Le résultat d'exploitation est déficitaire de 24,3 millions d'euros contre une perte de 26,4 millions d'euros pour l'exercice précédent.

Le résultat financier net est une perte de 1,8 million d'euros au 31 décembre 2021 comparé à une perte de 2 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.

En conséquence, le résultat courant avant impôts est négatif à 26,1 millions d'euros contre un résultat courant avant impôts négatif de 28,4 millions d'euros pour l'exercice précédent.

Après prise en compte du Crédit d'Impôt Recherche d'un montant de 4,6 millions, le résultat de l'exercice 2021 se solde par une perte nette après impôts de 21,4 millions d'euros contre une perte nette de 22,4 millions d'euros l'année précédente.

▪ NOTE 11 Bilan

Actif

L'**actif immobilisé** s'élève à 8,3 millions d'euros au 31 décembre 2021 comparé à 8,8 millions d'euros au 31 décembre 2020. Cette diminution reflète l'amortissement des immobilisations de la période compensé partiellement par quelques investissements réalisés au cours de l'année 2021.

L'**actif circulant** s'élève à 22 millions d'euros comparé à 36,4 millions d'euros l'an dernier. Il est composé des éléments suivants :

- Le poste « Trésorerie et équivalents de trésorerie » est passé de 28 millions d'euros au 31 décembre 2020 à 15,1 millions d'euros au 31 décembre 2021. La variation du poste (-12,9 millions d'euros) s'explique principalement par la consommation de la trésorerie sur l'année qui s'élève à 19,9 millions d'euros et l'augmentation de la trésorerie de 7 millions d'euros suite à l'opération de financement de 7 millions d'euros réalisée par émission (i) d'obligations convertibles souscrites par des investisseurs européens et (ii) d'actions ordinaires souscrites par Gérard Soula.
- Le poste « autres créances », qui s'établit à 5,6 millions d'euros au 31 décembre 2021, en baisse de 1,5 million d'euros comparé à l'an dernier contre 7,1 millions d'euros en 2020. Il comprend notamment les créances envers l'Etat, dont le Crédit d'Impôt Recherche de l'exercice (CIR) pour 4,6 millions d'euros et la

créance de TVA, ainsi que les avoirs à recevoir des fournisseurs. La baisse comparée à l'an dernier reflète la baisse des dépenses éligibles au Crédit d'impôt Recherche en 2021.

En application de l'article L. 441-6-1 du code de commerce, les factures émises non réglées à la date de clôture de l'exercice dont le terme est échu s'établissent comme suit :

| Créances en milliers d'euros | Factures émises non réglées à la date de clôture de l'exercice dont le terme est échu | | | | |
|---|---|---------------|---------------|------------------|-------|
| | 1 à 30 jours | 31 à 60 jours | 61 à 90 jours | 91 jours et plus | Total |
| (A) Tranches de retard de paiement | | | | | |
| Nombre de factures concernées | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| Montant total des factures concernées TTC | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| Pourcentage du chiffre d'affaires de l'exercice TTC | 0% | 0% | 0% | 0% | 0% |
| (B) Factures exclues du (A) relatives à des dettes et créances litigieuses ou non comptabilisées | | | | | |
| Nombre de factures exclues | | | 0 | | |
| Montant total des factures exclues TTC | | | 0 | | |
| (C) Délais de paiement de référence utilisés | | | | | |
| Délais de paiement utilisés pour le calcul des retards de paiement | Délais contractuels : à réception de facture | | | | |

Les charges constatées d'avance s'élèvent à 0,5 million d'euros en 2021, stables comparé à fin 2020.

Passif

Les capitaux propres de la Société s'élèvent à (11,2) millions d'euros comparé à 8,2 millions d'euros l'an dernier. Les capitaux propres sociaux sont négatifs et donc inférieurs à la moitié du capital social pour la première fois. Le capital social s'établit à 727 096 euros au 31 décembre 2021, contre 702 063 euros au terme de l'exercice précédent. La prime d'émission de 81,6 millions d'euros en fin d'exercice 2021 est en augmentation par rapport à 2020 (+ 1,9 millions d'euros). L'augmentation des lignes « capital social » et « prime d'émission » s'explique principalement par l'émission d'actions ordinaires souscrites par Gérard Soula (+1 M€) et la conversion partielle des obligations émises en octobre 2021 (+0,9 M€).

En effet, le 26 octobre 2021, la Société a procédé à l'émission de 6.568.422 obligations convertibles en actions d'une valeur nominale d'un euro l'une (les « OC ») pour un montant total de 6 millions d'euros nets souscrite par Vester Finance et deux autres investisseurs européens.

Ces OC ont été émises à un prix égal à 95% de leur valeur nominale. Les OC ne porteront pas intérêt et pourront être converties en actions ordinaires à la demande de leurs porteurs, à tout moment et à un prix de souscription par action (le « Prix de Conversion ») égal au montant le plus bas entre (i) 11,87 euros et (ii) 93% du plus petit des cours moyens quotidiens pondérés par les volumes sur une période de 15 jours précédant chaque demande de conversion, dans le respect de la limite fixée par l'Assemblée Générale, à savoir 80% de la moyenne des cours pondérée par les volumes des 3 dernières séances de bourse précédant la demande de conversion.

Les OC pourront également être converties ou remboursées (en numéraire ou en obligations convertibles) à la demande de leur porteur en cas de survenance d'un cas de défaut.

Dans l'hypothèse où les OC n'auraient pas été intégralement converties et/ou remboursées à l'issue de la durée initialement prévue de 24 mois (prorogeable sous certaines conditions), elles seront intégralement remboursées par la Société à hauteur de 100% de leur valeur nominale.

Au 31 décembre 2021, une partie de ces obligations ont été converties (970 000 obligations soit 14,77% du montant total émis) et ont donné lieu à l'émission de 123.960 actions.

Le compte de report à nouveau débiteur s'élève à 72,1 millions d'euros fin 2021 comparé à 49,7 millions d'euros fin 2020, la variation correspondant à l'affectation de la perte de l'exercice 2020 pour 22,4 millions d'euros.

Les avances conditionnées sont stables à 0,5 million d'euros au 31 décembre 2021 (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 32,9 millions d'euros à fin décembre 2021, en hausse de 5,2 millions d'euros par rapport à fin décembre 2020. L'augmentation provient essentiellement de l'opération de financement par obligations convertibles réalisée en octobre 2021 qui s'est traduite par un encaissement net de 6 millions d'euros. Une partie des obligations (1 million d'euros) a été convertie à fin décembre 2021, le solde étant porté en dettes (5,6 millions d'euros).

Au cours du mois de septembre 2021, la Société a obtenu de la part de ses prêteurs un aménagement temporaire de ses cash covenants dans l'attente (i) de la réalisation d'un financement complémentaire prévu au plus tard le 31 octobre 2021 et (ii) de la cession du bâtiment devant intervenir au plus tard le 31 mars 2022. Le seuil de trésorerie qui était initialement fixé à 16 millions de dollars a été abaissé à 10 millions d'euros.

Dans ce contexte, le montant minimum de trésorerie devant être disponible a été abaissé temporairement à 10 millions d'euros (initialement fixé à 16 millions de dollars), cet aménagement s'accompagnant d'une augmentation de 1% des taux d'intérêts d'IPF (cash margin et PIK margin) sur la période concernée.

IPF autorise la Société à céder son actif immobilier mais demande en contrepartie une possibilité d'affecter une partie du prix de cession au remboursement anticipé de son prêt, et ce à hauteur de 2 millions à partir du 31 août 2022.

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 2021, le Groupe était en conformité avec les engagements décrits ci-dessus.

Les « **dettes fiscales et sociales** » s'élèvent à 3,3 millions d'euros à fin 2021, elles sont en hausse d'un million d'euros par rapport à 2020. La hausse du poste est principalement liée aux primes provisionnées sur l'année 2021 (+ 1,1 million d'euros par rapport à 2020).

Les « **dettes fournisseurs** » s'établissent à 4,2 millions d'euros comparé à 5,2 millions d'euros fin décembre 2020. Cette variation est à mettre en lien avec la baisse des activités R&D (charges externes) sur la période 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 | | | | |
|---|--|---------------|---------------|------------------|-------|
| | 1 à 30 jours | 31 à 60 jours | 61 à 90 jours | 91 jours et plus | Total |
| (A) Tranches de retard de paiement | | | | | |
| Nombre de factures concernées | 4 | 5 | 4 | 1 | 14 |
| Montant total des factures concernées TTC | 127 | 6 | 18 | 12 | 163 |
| Pourcentage du montant total des achats de l'exercice TTC | 0,87% | 0,04% | 0,12% | 0,08% | 1,12% |
| (B) Factures exclues du (A) relatives à des dettes et créances litigieuses ou non comptabilisées | | | | | |
| Nombre de factures exclues | | | 10 | | |
| Montant total des factures exclues TTC | | | 47 | | |
| (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 2021

Il est proposé d'affecter le déficit de l'exercice clos le 31 décembre 2021 s'élevant à 21 382 669,19 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 2021.

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 1,4 million d'euros au 31 décembre 2021 contre 2,2 millions d'euros au 31 décembre 2020. (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).

4

Signature de crédits baux

La Société possède plusieurs biens financés par crédit-bail. Fin décembre 2021, elle est détentrice de deux contrats. Ces contrats portent sur des équipements dont la valeur totale d'acquisition est de 0,2 million d'euros. Les financements sont d'une durée de 3 ans. Ces deux contrats arriveront à échéance en 2022.

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 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.

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

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

Plan de bons de souscription d'actions (BSA)

| | BSA 06-2011 | BSA 12-2013 | BSA 03-2017 | BSA 2019 | BSA 2020 | BSA 2021 |
|---|----------------------|-------------|-------------|------------------------|-----------------------|------------|
| Date d'assemblée | 17/06/2011 | 18/06/2013 | 12/11/2015 | 16/05/2019 | 28/05/2020 | 20/05/2021 |
| Date décision du conseil d'administration | 17/06/2011 | 13/12/2013 | 07/03/2017 | 03/10/2019 | 20/07/2020 | 20/05/2021 |
| Nombre de BSA autorisés | 140 | 20 000 | 40 000 | 15 000 000 | 35 005 | 200 000 |
| Nombre de BSA émis | 140 | 20 000 | 40 000 | 15 000 000 | 35 005 | 10 215 |
| Nombre total d'actions pouvant être souscrites | 1 400 | 20 000 | 40 000 | 262 542 ⁽⁵⁾ | 38 961 | 10 215 |
| <i>dont mandataires sociaux</i> | - | 20 000 | - | - | - | 10 215 |
| Point de départ d'exercice | 17/06/2011 | 1/1/2014 | 7/03/2017 | 11/10/2019 | 20/07/2020 | 20/05/2021 |
| Date d'expiration | 17/06/2021 | 13/12/2023 | 07/03/2027 | 11/12/2026 | 19/07/2027 | 19/05/2031 |
| Prix d'émission (euros) | gratuit | 0,588 | 1 | gratuit | gratuit | 2,87 |
| Prix d'exercice (euros) | 8,571 ⁽¹⁾ | 5,88 | 20,65 | 8,57 ⁽⁶⁾ | 7,70 ⁽⁸⁾ | 8,93 |
| Modalités d'exercice | (2) | (2) | (3) | (7) | (7) | (8) |
| Nombre d'actions souscrites à la date du présent document d'enregistrement universel | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| Nombre cumulé de BSA caducs ou annulés à la date du présent document d'enregistrement universel | 140 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| BSA restants à la date du présent document d'enregistrement universel | 0 | 20 000 | 40 000 | 15 000 000 | 35 005 | 10 215 |
| Nombre total d'actions pouvant être souscrites à la date du présent document d'enregistrement universel | 0 | 20 000 | 15 000 | 262 542 ⁽⁵⁾ | 38 961 ⁽⁵⁾ | 0 |
| Nombre total maximum d'actions pouvant être souscrites sur exercice de l'ensemble des BSA en circulation à la date du 31 décembre 2021 (en supposant remplies l'ensemble des conditions d'exercice desdits BSA) | 0 | 20 000 | 40 000 | 262 542 ⁽⁵⁾ | 38 961 ⁽⁵⁾ | 10 215 |

⁽¹⁾ Les conditions d'exercice des BSA ont été ajustées pour tenir compte de la division par 10 de la valeur nominale des actions approuvée par l'assemblée générale réunie le 24 octobre 2011. La mention « Nombre total d'actions pouvant être souscrites à l'origine » correspond à une information chiffrée après prise en compte de ladite division.

⁽²⁾ Les BSA sont en principe exerçables à tout moment à compter de leur attribution pendant une période de 10 ans, à condition que le titulaire des BSA ait, d'une façon ininterrompue jusqu'à l'exercice des BSA, conservé la qualité de consultant externe exerçant les fonctions de conseiller scientifique de la Société.

⁽³⁾ Les BSA12-2013 sont exerçables en totalité à la date du présent document 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 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 20 mai 2020.

⁽⁹⁾ Les BSA sont exerçables par 1/3 à la date de chaque anniversaire de leur attribution, et au plus tard dans les 10 ans de leur attribution.

A la date du présent document d'enregistrement universel, 15 105 220 BSA seraient exerçables (sous réserve, le cas échéant, de la réalisation des critères de performances) et l'exercice intégral des BSA pourrait conduire à la création de 371 718 actions de 0,10 euro de nominal.

4

Obligations convertibles en actions à prix variable

| | OC 2021 |
|--|---------------------------|
| Date d'assemblée | 20/05/2021 |
| Date de décision du conseil d'administration | 07/10/2021 |
| Date de décision du directeur général (faisant objet de la subdélégation susvisée) | 26/10/2021 |
| Nombre d'obligations émises | 6 568 422 |
| Nombre total d'actions pouvant être souscrites ⁽¹⁾ | 782 887 |
| Point de départ des conversions | 26/10/2021 |
| Date d'échéance ⁽²⁾ | 19/05/2031 |
| Valeur nominale d'une obligation | 1 € |
| Prix d'émission des OC | 95% de la valeur nominale |
| Prix de souscription des actions | ⁽³⁾ |
| Modalités de souscription | ⁽⁴⁾ |
| Nombre d'actions souscrites au 31 décembre 2021 | 123 960 |
| Nombre cumulé d'obligations caduques ou annulées à la date du présent document d'enregistrement universel | 0 |
| Obligations restants à la date du présent document d'enregistrement universel | 3 123 922 |
| Nombre total d'actions pouvant être souscrites à la date du présent document d'enregistrement universel ⁽¹⁾ | 372 339 |
| Nombre total maximum d'actions pouvant être souscrites sur exercice de l'ensemble des obligations en circulation à la date du présent document d'enregistrement universel ⁽¹⁾ | 372 339 |

(1) sur la base d'un Prix de Conversion (tel que ce terme est défini à la note (2) ci-dessous) égal à 8,39€, tel que calculé en prenant pour hypothèse une demande de conversion à la date de la signature du contrat le 26 octobre 2021

(2) les OC ont une maturité de 24 mois, prorogeable sous certaines conditions. Dans l'hypothèse où les OC n'auraient pas été intégralement converties et/ou remboursées à leur échéance, elles seront intégralement remboursées par la Société à hauteur de 100% de leur valeur nominale.

(3) les OC peuvent être converties en actions ordinaires à un prix de souscription par action (le « Prix de Conversion ») égal au montant le plus bas entre (i) 11,87 euros et (ii) 93% du plus petit des cours moyens quotidiens pondérés par les volumes sur une période de 15 jours précédant chaque demande de conversion sans, en tout état de cause, être inférieur à 80% de la moyenne des cours pondérée par les volumes des 3 dernières séances de bourse précédant la demande de conversion

(4) les OC peuvent être converties à tout moment à la demande de leur porteur. Elles peuvent également être converties ou remboursées (en numéraire ou en obligations convertibles) à la demande de leur porteur en cas de survenance d'un cas de défaut

Actions gratuites

| | Plan AGA 2017 | Plans AGA 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 |
| Bénéficiaires | 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 | 900 | 1 350 | 0 | 1 125 |
| Nombres d'actions en cours d'acquisition à la fin de l'exercice | | 225 | 1 400 | 2 450 |

4

| | Plan AGA 2019 | Plans AGA 2020 | | | | | |
|--|---------------------------|---------------------------|---------------------------|---------------------------|---------------------------|---------------------------|---------------------------|
| | n°3 salariés | 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 | 10/12/2019 | 12/03/2020 | 20/07/2020 | 29/09/2020 | 17/12/2020 | 17/12/2020 | 17/12/2020 |
| Bénéficiaire | salariés |
| Date d'acquisition définitive des actions | 10/12/2023 ⁽¹⁾ | 12/03/2024 ⁽¹⁾ | 20/07/2024 ⁽¹⁾ | 29/09/2024 ⁽¹⁾ | 17/12/2024 ⁽¹⁾ | 17/12/2024 ⁽¹⁾ | 17/12/2022 ⁽⁷⁾ |
| Date de fin de période de conservation | 10/12/2024 ⁽⁶⁾ | 12/03/2025 ⁽⁶⁾ | 20/07/2025 ⁽⁶⁾ | 29/09/2025 ⁽⁶⁾ | 17/12/2025 ⁽⁶⁾ | 17/12/2025 ⁽⁶⁾ | 17/12/2025 ⁽⁷⁾ |
| Nombre total d'actions attribuées gratuitement | 7 300 | 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 | 975 | 6 000 | | | | 1 000 | 1 000 |
| Nombres d'actions en cours d'acquisition à la fin de l'exercice | 3 000 | 2 700 | 8 700 | 2 025 | 3 600 | 7 875 | 9 500 |

| | Plan AGA 2021 |
|--|---------------------------|
| Date du Conseil d'administration | 16/12/2021 |
| Bénéficiaire | salariés |
| Date d'acquisition définitive des actions | 16/12/2025 ⁽¹⁾ |
| Date de fin de période de conservation | 16/12/2026 ⁽⁶⁾ |
| Nombre total d'actions attribuées gratuitement | 5 700 |
| Nombres d'actions annulées ou devenues caduques à la fin de l'exercice | 0 |
| Nombres d'actions en cours d'acquisition à la fin de l'exercice | 5 700 |

(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 la date d'acquisition définitive des actions concernées. La date mentionnée correspond à la date de fin de période de conservation des dernières actions définitivement acquises.

(7) 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 de 47 175 actions qui pourrait conduire à la création de 47 175 actions de 0,10 euro de nominal.

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

| | Plans BSPCE 2013 | | Plans BSPCE 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 | 7 700 | 700 | 0 | 0 |
| Date la plus récente de souscription | octobre-21 | mars-15 | | |
| Nombre cumulé de BSPCE caducs ou annulés en fin d'exercice | - | 2 100 | 8 400 | 35 000 |
| Date la plus récente d'annulation de BSPCE souscription | - | mai-20 | octobre-21 | octobre-19 |
| BSPCE restants en fin d'exercice | 20 300 | 19 600 | 5 600 | 65 000 |
| Nombre total d'actions pouvant être souscrites au 31/12/2020 | 20 300 | 19 600 | 5 600 | 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 remplies l'ensemble des conditions d'exercice desdits BSPCE) | 20 300 | 19 600 | 5 600 | 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 l 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 (en 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, 224.500 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 224.500 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 | 2 000 |
| 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 | 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 31/12/2021 | 16 000 | 1 000 |
| Nombre total maximum d'actions pouvant être souscrites sur exercice de l'ensemble des SO en circulation à la date du 31 décembre 2021 (en supposant remplies l'ensemble des conditions d'exercice desdits SO) | 20 000 | 1 000 |

(1) Les stock-options attribuées le 17 mai 2018 sont exerçables 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, 80% des stock-options, soit 16 000 stock-options sont exerçables.

(2) Les stock-options attribués le 10 décembre 2019 sont exerçables sur 2 ans

A la date du présent document d'enregistrement universel, 21 000 stock-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 1 331 666 actions, soit une dilution maximale de 15,48% sur la base du capital pleinement dilué. La dilution en droit de vote s'établit à 11,73% 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 2021 (12 mois) | Exercice 2020 (12 mois) | Exercice 2021 (12 mois) | Exercice 2020 (12 mois) |
| Commissariat aux comptes, certification, examen des comptes individuels et comptes consolidés | 50 | 49 | 40 | 39 |
| Autres prestations et diligences directement liées à la mission du commissaire aux comptes | | | | |
| Sous-total Audit | 50 | 49 | 40 | 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 | 50 | 49 | 40 | 39 |

4

4.3.3.9 Evènements postérieurs à la clôture

En mars 2022, la Société a réalisé une opération de cession bail qui s'est traduite par la vente de son bâtiment, acquis en 2016, et la signature d'un bail de 12 ans ferme renouvelable. Cette opération a conduit à un encaissement net de 19 millions d'euros, sans dilution. Au 28 mars 2022, la position de trésorerie de la Société s'élevait ainsi à 28 millions d'euros.

4.3.3.10 Tableau des résultats des cinq derniers exercices

| <i>En milliers d'euros normes françaises</i> | 31/12/2021 | 31/12/2020 | 31/12/2019 | 31/12/2018 | 31/12/2017 |
|---|-------------------|-------------------|-------------------|-------------------|-------------------|
| Capital de l'exercice (en euros) | | | | | |
| Capital social | 727 096 | 702 063 | 696 007 | 693 124 | 691 075 |
| Nombre des actions ordinaires existantes | 7 270 956 | 7 020 629 | 6 960 069 | 6 931 244 | 6 910 753 |
| Nombre des actions à dividendes ordinaires existantes | 7 270 956 | 7 020 629 | 6 960 069 | 6 931 244 | 6 910 753 |
| Nombre maximal d'actions futures à créer | | | | | |
| par conversion d'obligations | 667 273 | | | | |
| par exercice de droit à souscription | 47 175 | 63 400 | 89 770 | 75 695 | 62 900 |
| Operations et résultats de l'exercice (en milliers d'euros) | | | | | |
| Chiffre d'affaires hors taxes | 1 450 | 842 | 2 622 | 47 562 | 938 |
| Résultat avant impôts, participation des salariés et dot. aux amort. et prov. | (24 923) | (27 415) | (25 629) | 7 976 | (31 424) |
| Impôts sur les bénéfices | (4 611) | (5 992) | (8 840) | (2 242) | (7 535) |
| Participation des salariés due aux titres de l'exercice | | | | | |
| Résultat après impôts, participation des salariés et dot. aux amort. et prov. | (21 363) | (22 393) | (17 652) | 9 423 | (24 667) |
| Résultat distribué | | | | | |
| Résultats par action (en euros par action) | | | | | |
| Résultat après impôts, participation des salariés, mais avant dot. aux amort. et prov. | (3) | (3) | (2) | 1 | (3) |
| Résultat après impôts, participation des salariés, et dot. aux amort. et prov. | (3) | (3) | (3) | 1 | (4) |
| Dividende attribué à chaque action | | | | | |
| Personnel (en milliers d'euros) | | | | | |
| Effectif moyen des salariés employés pendant l'exercice | 121 | 132 | 136 | 131 | 126 |
| Montant de la masse salariale de l'exercice | 8 236 | 7 933 | 8 659 | 8 682 | 7 372 |
| Montant des sommes versées au titre des avantages sociaux de l'exercice (Sécurité sociale, œuvres sociales) | 3 552 | 3 392 | 3 638 | 3 732 | 3 593 |

4

4.4 Rapport des commissaires aux comptes sur les comptes sociaux

ODICÉO

ERNST & YOUNG et Autres

4

Adocia

Exercice clos le 31 décembre 2021

Rapport des commissaires aux comptes sur les comptes annuels

ODICÉO

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 2021

Rapport des commissaires aux comptes sur les comptes annuels

A l'Assemblée Générale de la société Adocia,

4

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 2021, 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 2021 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.

Observation

Sans remettre en cause l'opinion exprimée ci-dessus, nous attirons votre attention sur la note « 4.3.3.1 Règles et méthodes comptables » de l'annexe des comptes annuels, qui expose les éléments sous-tendant l'application du principe de continuité d'exploitation.

4

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 devons porter 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.

Nous avons déterminé qu'il n'y avait pas de point clé de l'audit à communiquer dans notre rapport.

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.

4

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 inclus dans le rapport financier annuel

Nous avons également procédé, conformément à la norme d'exercice professionnel sur les diligences du commissaire aux comptes relatives aux comptes annuels et consolidés présentés selon le format d'information électronique unique européen, à la vérification du respect de ce format défini par le règlement européen délégué n° 2019/815 du 17 décembre 2018 dans la présentation des comptes annuels inclus dans le rapport financier annuel mentionné au I de l'article L. 451-1-2 du Code monétaire et financier, établis sous la responsabilité du président-directeur général.

Sur la base de nos travaux, nous concluons que la présentation des comptes annuels inclus dans le rapport financier annuel respecte, dans tous ses aspects significatifs, le format d'information électronique unique européen.

Désignation des commissaires aux comptes

Nous avons été nommés commissaires aux comptes de la société Adocia par décision de l'associé unique du 31 juillet 2006 pour le cabinet ODICEO et par votre assemblée générale du 24 octobre 2011 pour le cabinet ERNST & YOUNG et Autres.

Au 31 décembre 2021, le cabinet ODICEO était dans la seizième année de sa mission sans interruption et le cabinet ERNST & YOUNG et Autres dans la onzième année, dont dix 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.

4

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.

4

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 21 avril 2022

Les Commissaires aux Comptes

ODICÉO

ERNST & YOUNG et Autres

4

Agnès Lamoine

Mohamed Mabrouk

05



Informations sur la Société et son capital

Chapitre 5

| | | |
|------------|---|------------|
| 5 | INFORMATIONS SUR LA SOCIETE ET SUR SON CAPITAL | 216 |
| 5.1 | Capital social | 216 |
| 5.1.1 | Montant du capital social | 216 |
| 5.1.2 | Titres non représentatifs du capital | 216 |
| 5.1.3 | Etats des nantissements, garanties et sûretés pesant sur les actions de la Société | 216 |
| 5.1.4 | Acquisition par la Société de ses propres actions | 216 |
| 5.2 | Capital autorisé | 218 |
| 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 | 218 |
| 5.2.2 | Historique du capital social | 218 |
| 5.3 | Actes constitutifs et statuts | 219 |
| 5.3.1 | Objet social | 219 |
| 5.3.2 | Droits, privilèges et restrictions attachés à chaque catégorie d'actions de la Société | 219 |
| 5.3.3 | Modalités de modification des droits des actionnaires | 219 |
| 5.3.4 | Assemblées générales d'actionnaires | 219 |
| 5.3.5 | Dispositifs permettant de retarder, différer ou empêcher un changement de contrôle | 220 |
| 5.4 | Principaux actionnaires | 222 |
| 5.4.1 | Evolution de la répartition du capital de la Société sur les 3 dernières années, sur une base non diluée | 222 |
| 5.4.2 | Répartition du capital et des droits de vote au 31 décembre 2021 sur une base pleinement diluée | 223 |
| 5.4.3 | Actionnaires significatifs non représentés au conseil d'administration | 223 |
| 5.4.4 | Droits de vote des principaux actionnaires | 224 |
| 5.4.5 | Contrôle de la Société | 224 |
| 5.4.6 | Accords pouvant entraîner un changement de contrôle | 224 |
| 5.4.7 | Etat des nantissements d'actions de la Société | 224 |
| 5.5 | Conventions réglementées | 225 |
| 5.5.1 | Convention intra-groupe | 225 |
| 5.5.2 | Opérations avec les apparentés | 225 |
| 5.5.3 | Rapport des commissaires aux comptes sur les conventions règlementées établis au titre de l'exercice clos le 31 décembre 2021 | 226 |

5 INFORMATIONS SUR LA SOCIETE ET SUR SON CAPITAL

5.1 Capital social

5.1.1 Montant du capital social

Au 31 décembre 2021, le capital de la Société s'élève à 727.095,60 euros divisé en 7.270.956 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 1.2.8.5 du présent document d'enregistrement universel).

Le 26 octobre 2021, la Société a réalisé une opération de financement par émission d'obligations convertibles en actions. Les caractéristiques des 6.568.422 obligations ainsi émises sont détaillées aux sections 1.2.8.7. et 4.3.3.7 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 20 mai 2021 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. 22-10-62 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 28 mai 2020.

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, conforme à la pratique de marché admise par l'Autorité des marchés financiers en matière de contrat de liquidité sur actions ;
- 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 ;
- Annuler tout ou partie des actions ainsi rachetées, dans le cadre d'une réduction du capital social, et
- 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 : 50 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% du nombre total d'actions composant son capital.

Montant maximum des fonds pouvant être consacrés au rachat d'actions : 2.500.000 euros.

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 2021, 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.

5.1.4.3 Bilan du contrat de liquidité confié à Kepler Cheuvreux

| | Exercice 2021 | Exercice 2020 |
|--|---------------------------------|---------------------------------|
| Nombre d'actions achetées | 142 891 | 157 381 |
| Cours moyen des achats (euros) | 9,51 | 9,05 |
| Nombre d'actions vendues | 132 114 | 151 657 |
| Cours moyen des actions vendues (euros) | 9,89 | 9,67 |
| Nombre d'actions utilisées sur l'exercice | néant | néant |
| Nombre d'actions inscrites à la clôture de l'exercice en pourcentage de contrôle | 39 816 soit 0,55% du capital | 30 533 soit 0,43% du capital |
| Valeur évaluée au cours moyen d'achat (euros) | 357 432,88 | 236 258,77 |
| Montant total des frais de négociation (euros) | 22 500 | 22 500 |

Au 31 décembre 2021, la Société détenait dans le cadre de ce contrat 39 816 actions soit 0,55% de son capital social et 65 112,35 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 2019

| Date | Nature des opérations | Capital | Nombre actions créées | Nombre d'actions composant le capital social | Valeur nominale | Capital social |
|----------|-----------------------|------------|-----------------------|--|-----------------|----------------|
| 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€ |
| mars-21 | Acquisition d'AGA | 112,50€ | 1 125 | 7 021 754 | 0,1€ | 702 175,40€ |
| juil.-21 | Souscription BSPCE | 280,00€ | 2 800 | 7 024 554 | 0,1€ | 702 455,40€ |
| sept.-21 | Acquisition d'AGA | 497,50€ | 4 975 | 7 029 529 | 0,1€ | 702 952,90€ |
| oct.-21 | Emission d'actions | 10 799,20€ | 107 992 | 7 137 521 | 0,1€ | 713 752,10€ |
| oct.-21 | Conversion d'OC | 1 430,30€ | 14 303 | 7 151 824 | 0,1€ | 715 182,40€ |
| nov.-21 | Conversion d'OC | 7 247,70€ | 72 477 | 7 224 301 | 0,1€ | 722 430,10€ |
| déc.-21 | Conversion d'OC | 3 718,00€ | 37 180 | 7 261 481 | 0,1€ | 726 148,10€ |
| déc.-21 | Acquisition d'AGA | 947,50€ | 9 475 | 7 270 956 | 0,1€ | 727 095,60€ |

▪ 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 2021, le cours de bourse a atteint son niveau le plus haut le 21 janvier 2021 à 12,10 euros et son plus bas niveau le 22 décembre 2021 à 7,74 euros. Fin décembre 2021, le cours s'établissait à 8,10 euros conduisant à une capitalisation boursière de 58,9 millions d'euros.

Sur les premiers mois de l'exercice 2022, le titre est passé de 8,26 euros au 3 janvier 2022 à 4,9 euros au 12 avril 2022, faisant ainsi ressortir la capitalisation boursière de la Société à un montant de près de 38,3 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 en lieu 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, y compris internet, 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 actionnaires qui utilisent, le formulaire électronique de vote proposé sur le site internet mis en place par le centralisateur de l'assemblée, sont réputés présents. La saisie et la signature du formulaire électronique peuvent être directement effectuées sur ce site grâce à un code identifiant et à un mot de passe. La procuration ou le vote ainsi exprimés avant l'assemblée par ce moyen électronique, ainsi que l'accusé de réception qui en est donné, seront considérés comme des écrits non révocables et opposables à tous.

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.

5.3.4.2 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 conférés 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 2021 | | | Situation au 31 décembre 2020 | | | Situation au 31 décembre 2019 | | |
|---|-------------------------------|---------------|-------------------------------------|-------------------------------|---------------|----------------------|-------------------------------|---------------|----------------------|
| | 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 | 1 622 675 | 22,3% | 31,3% | 1 519 683 | 21,6% | 31,0% | 1 536 983 | 22,1% | 31,5% |
| Gérard Soula (*) | 1 006 455 | 13,8% | 19,0% | 898 463 | 12,8% | 18,4% | 898 463 | 12,9% | 18,5% |
| Olivier Soula (*) | 310 040 | 4,3% | 6,2% | 310 040 | 4,4% | 6,3% | 307 490 | 4,4% | 6,3% |
| Rémi Soula | 288 690 | 4,0% | 5,8% | 293 690 | 4,2% | 5,9% | 313 540 | 4,5% | 6,4% |
| Laure Soula | 17 490 | 0,2% | 0,3% | 17 490 | 0,2% | 0,4% | 17 490 | 0,3% | 0,4% |
| Investisseurs financiers | 1 172 106 | 16,1% | 23,2% | 1 155 922 | 16,5% | 23,7% | 1 178 856 | 16,9% | 23,9% |
| Innobio (a) | 671 641 | 9,2% | 13,4% | 671 641 | 9,6% | 13,8% | 671 641 | 9,6% | 13,4% |
| Fonds BioAM (b) | 112 716 | 1,6% | 2,3% | 112 716 | 1,6% | 2,3% | 112 716 | 1,6% | 2,3% |
| <i>Sous total (a)+(b)</i> | <i>784 357</i> | <i>10,8%</i> | <i>15,7%</i> | <i>784 357</i> | <i>11,2%</i> | <i>16,1%</i> | <i>784 357</i> | <i>11,3%</i> | <i>15,7%</i> |
| Fonds Amundi | 1 570 | 0,0% | 0,0% | 1 570 | 0,0% | 0,0% | 1 570 | 0,0% | 0,0% |
| Fonds Viveris | 25 618 | 0,4% | 0,3% | 9 434 | 0,1% | 0,2% | 32 368 | 0,5% | 0,7% |
| Oréo Finance | 40 561 | 0,6% | 0,8% | 40 561 | 0,6% | 0,8% | 40 561 | 0,6% | 0,8% |
| SHAM ⁽²⁾ | 320 000 | 4,4% | 6,4% | 320 000 | 4,6% | 6,6% | 320 000 | 4,6% | 6,6% |
| Salariés | 147 905 | 2,0% | 2,3% | 151 830 | 2,2% | 2,4% | 118 415 | 1,7% | 2,2% |
| Comité Scientifique (BSA) | 700 | 0,0% | 0,0% | 700 | 0,0% | 0,0% | 700 | 0,0% | 0,0% |
| Administrateurs non dirigeants (*) | 0 | 0,0% | 0,0% | 0 | 0,0% | 0,0% | 0 | 0,0% | 0,0% |
| Autocontrôle ⁽³⁾ | 39 816 | 0,5% | 0,0% | 30 533 | 0,4% | 0,0% | 21 544 | 0,3% | 0,0% |
| Autres actionnaires ⁽⁴⁾ | 4 287 754 | 59,0% | 43,1% | 4 161 961 | 59,3% | 42,9% | 4 103 571 | 59,0% | 42,4% |
| TOTAL | 7 270 956 | 100,0% | 100,0% | 7 020 629 | 100,0% | 100,0% | 6 960 069 | 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 actionnariat depuis le 31 décembre 2021. Elle n'a connaissance d'aucun franchissement de seuil ni au cours de l'exercice clos le 31 décembre 2021, ni entre le 31 décembre 2021 et la date du présent document d'enregistrement universel.

5.4.2 Répartition du capital et des droits de vote au 31 décembre 2021 sur une base pleinement diluée

| | Situation au 31 décembre 2021 (base non diluée) | | | Situation au 31 décembre 2021 (base diluée) | | |
|--|--|---------------|-------------------------------------|--|---------------|-------------------------------------|
| | Nbre d'actions | % du capital | % des droits de vote ⁽¹⁾ | Nbre d'actions | % du capital | % des droits de vote ⁽¹⁾ |
| Famille Soula | 1 622 675 | 22,3% | 31,3% | 1 801 675 | 20,9% | 29,2% |
| Gérard Soula (*) | 1 006 455 | 13,8% | 19,0% | 1 115 455 | 13,0% | 17,7% |
| Olivier Soula (*) | 310 040 | 4,3% | 6,2% | 380 040 | 4,4% | 6,1% |
| Rémi Soula | 288 690 | 4,0% | 5,8% | 288 690 | 3,4% | 5,1% |
| Laure Soula | 17 490 | 0,2% | 0,3% | 17 490 | 0,2% | 0,3% |
| Investisseurs financiers | 1 172 106 | 16,1% | 23,2% | 1 839 379 | 21,4% | 26,4% |
| Innobio (a) | 671 641 | 9,2% | 13,4% | 671 641 | 7,8% | 11,8% |
| Fonds BioAM (b) | 112 716 | 1,6% | 2,3% | 112 716 | 1,3% | 2,0% |
| <i>Sous total (a)+(b)</i> | <i>784 357</i> | <i>10,8%</i> | <i>15,7%</i> | <i>784 357</i> | <i>9,1%</i> | <i>13,8%</i> |
| Vester Finance | 0 | 0,0% | 0,0% | 667 273 | 7,8% | 5,9% |
| Fonds Amundi | 1 570 | 0,0% | 0,0% | 1 570 | 0,0% | 0,0% |
| Fonds Viveris | 25 618 | 0,4% | 0,3% | 25 618 | 0,3% | 0,3% |
| Oréo Finance | 40 561 | 0,6% | 0,8% | 40 561 | 0,5% | 0,7% |
| SHAM ⁽²⁾ | 320 000 | 4,4% | 6,4% | 320 000 | 3,7% | 5,6% |
| Salariés | 147 905 | 2,0% | 2,3% | 261 580 | 3,0% | 3,1% |
| Comité Scientifique (BSA) | 700 | 0,0% | 0,0% | 40 700 | 0,5% | 0,4% |
| Administrateurs non dirigeants (*) | 0 | 0,0% | 0,0% | 30 215 | 0,4% | 0,3% |
| Autocontrôle ⁽³⁾ | 39 816 | 0,5% | 0,0% | 39 816 | 0,5% | 0,0% |
| Autres actionnaires⁽⁴⁾ | 4 287 754 | 59,0% | 43,1% | 4 589 257 | 53,3% | 40,7% |
| TOTAL | 7 270 956 | 100,0% | 100,0% | 8 602 622 | 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 10,8% du capital et 15,7% des droits de vote au 31 décembre 2021 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 4,4% du capital et 6,4% 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, Ekaterina Smirnyagina, Katherine Bowdish, Claudia Mitchell et Stéphane Boissel).

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 2021 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 2021

ODICÉO

ERNST & YOUNG et Autres

Adocia

Assemblée générale d'approbation des comptes de l'exercice clos le 31 décembre 2021

Rapport spécial des commissaires aux comptes
sur les conventions réglementées

ODICÉO

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

Assemblée générale d'approbation des comptes de l'exercice clos le 31 décembre 2021

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'attache 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 21 avril 2022

Les Commissaires aux Comptes

ODICÉO

ERNST & YOUNG et Autres

Agnès Lamoine

Mohamed Mabrouk

06



Informations complémentaires

Chapitre 6

| | | |
|------------|--|------------|
| 6 | INFORMATIONS COMPLEMENTAIRES | 230 |
| 6.1 | Personnes responsables | 230 |
| 6.1.1 | Personne responsable du document d'enregistrement universel | 230 |
| 6.1.2 | Déclaration de la personne responsable | 230 |
| 6.1.3 | Responsable de l'information financière | 230 |
| 6.2 | Responsables du contrôle des comptes | 231 |
| 6.2.1 | Commissaires aux comptes titulaires | 231 |
| 6.2.2 | Attestation des honoraires des commissaires aux comptes | 231 |
| 6.3 | Informations provenant des tiers, déclarations d'experts et déclarations d'intérêts | 232 |
| 6.4 | Documents accessibles au public | 232 |
| 6.5 | Tables de concordance | 232 |
| 6.5.1 | Table de concordance du rapport financier annuel | 232 |
| 6.5.2 | Table de concordance du rapport de gestion | 233 |
| 6.5.3 | Table de concordance du document d'enregistrement universel | 234 |
| 6.6 | Glossaire | 237 |

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

6

« 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 21 avril 2022,

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.



6.2.2 Attestation des honoraires des commissaires aux comptes

| En milliers d'euros normes françaises | Ernst & Young | | Odicéo | |
|---|-------------------------|-------------------------|-------------------------|-------------------------|
| | Exercice 2021 (12 mois) | Exercice 2020 (12 mois) | Exercice 2021 (12 mois) | Exercice 2020 (12 mois) |
| Commissariat aux comptes, certification, examen des comptes individuels et comptes consolidés | 50 | 49 | 40 | 39 |
| Autres prestations et diligences directement liées à la mission du commissaire aux comptes | | | | |
| Sous-total Audit | 50 | 49 | 40 | 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 | 50 | 49 | 40 | 39 |

Il s'agit des honoraires ayant été facturés dans l'exercice, pour leur montant hors taxe.

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 | |

6.6 Glossaire

| | |
|--|--|
| AFSSAPS | Agence Française de Sécurité Sanitaire et Produits de Santé. Cette autorité évalue la sécurité d'emploi des produits de santé, assure leur surveillance, contrôle leur qualité en laboratoire et inspecte leurs sites de fabrication, de distribution et d'essais, et mène également des actions d'information pour le bon usage des produits de santé |
| Amphiphile | Espèce chimique possédant concomitamment un groupement hydrophile (soluble dans l'eau ou dans un solvant) et un groupement hydrophobe (non soluble dans l'eau ou dans un solvant). Les caractères hydrophile ou hydrophobe des groupes sont notamment liés à leur capacité ou à leur absence de capacité à former des interactions électrostatiques avec l'eau ou un solvant |
| Ankylose | Immobilité d'une articulation suite à une blessure ou une maladie |
| Anticoagulation | Phénomène qui s'oppose à la transformation du sang liquide en une substance plus ou moins gélatineuse et plus consistante |
| Artériopathie | Désigne toute maladie des artères |
| Autorisation de mise sur le marché (AMM) | Homologation d'un médicament par les autorités de santé préalablement à sa mise sur le marché |
| Barrière endothéliale | Barrière de perméabilité sélective qui permet et régule les échanges de molécules de taille variable (eau, sels, protéines...) entre le sang et les tissus |
| Biosimilaire | Forme générique d'un médicament dont le brevet a échoué |
| Bonnes Pratiques de Fabrication | Notion d'assurance de la qualité, en anglais « Good Manufacturing Practices – GMP », établies par la Commission européenne et s'appliquant à la fabrication de médicaments à usage humain ou vétérinaire |
| Carcinome épidermoïde | Forme de cancer cutanée |
| Cellules somatiques | Ensemble des cellules autres que les cellules germinales ou sexuelles |
| Clamp euglycémique | Méthode de référence adaptée à la recherche clinique pour mesurer la sensibilité à l'insuline |
| Coacervation | Phénomène de séparation en deux phases de certaines solutions macromoléculaires |
| Comité Consultatif National d'Ethique pour les Sciences de la Vie et de la Santé | Organisme français indépendant dont la principale mission est de produire des avis et des rapports du point de vue éthique sur les progrès de la science |
| Complexe | Edifice formé par plusieurs entités chimiques indépendantes |
| Compliance | Etude du suivi par le patient de son traitement |
| Déamidation de l'asparagine | Processus non-enzymatique et spontané qui convertit les résidus d'asparagine qui est un acide aminé se trouvant dans les protéines en acides aspartiques |
| Dégradation enzymatique | La dégradation d'une protéine consiste en la destruction des liaisons intramoléculaires de cette protéine et généralement, en l'obtention de molécules plus petites. Les enzymes, qui sont elles aussi des protéines, ont pour fonction d'accélérer le phénomène naturel de dégradation des protéines au sein de l'organisme |
| Dermite | Réaction cutanée à l'exposition à des substances allergènes ou irritantes |
| Dystrophie musculaire | Dégénérescence progressive des muscles du corps |

| | |
|---------------------------|--|
| EMA | European Medicines Agency. Cette agence évalue et supervise le développement de nouveaux médicaments à usage humain et vétérinaire dans l'Union européenne |
| Erysipèle | Infection non nécrosante du derme ou de l'épiderme |
| Escarre | Lésion cutanée due à une diminution de l'irrigation sanguine suite à un processus ischémique |
| Excipient | Toute substance autre que le principe actif dans un médicament |
| Facteur de croissance | Protéine nécessaire à la croissance ou à la régénération d'un tissu ou d'un organe |
| Fasciite nécrosante | Infection causée par le streptocoque de groupe A |
| FDA | Food and Drug Administration. Agence fédérale qui autorise la mise sur le marché des médicaments et des dispositifs médicaux aux Etats-Unis |
| Fibre nerveuse (ou axone) | Prolongement unique émergeant du corps cellulaire du neurone dont la fonction est de transporter l'influx nerveux |
| Glycorégulation | Régulation du taux de glucose sanguin ou glycémie par le système hormonal |
| Granulation | Tissu provisoire de recouvrement de la plaie au cours du phénomène de cicatrisation |
| Greffon | Partie d'une molécule rattachée au cœur de cette dernière |
| Groupe anionique | Groupe d'ions de charges électriques négatives (anions) |
| Héparine | Substance anticoagulante présente dans l'organisme |
| Hypoxie musculaire | Oxygénation insuffisante des tissus musculaires |
| Îlots de Langerhans | Situés dans le pancréas, ils contiennent trois types de cellules sécrétant chacune une hormone spécifique, l'insuline, en charge de l'abaissement du taux de glucose dans le sang, le glucagon en charge de l'augmentation du taux de glucose dans le sang et la gastrine gérant le processus digestif |
| ICH | International Conference of Harmonisation. Organisme international regroupant les autorités de santé américaines, européennes et asiatiques ainsi que les Sociétés de l'industrie pharmaceutique |
| Immunogénicité | Capacité de l'anticorps d'induire une réaction immunitaire |
| Incidence | Nombre de nouveaux cas d'une pathologie observée pendant une période et pour une population déterminée |
| Ischémie | Désigne la diminution de l'apport sanguin à un membre ou un organe |
| KDa (kilodalton) | Unité de mesure utilisée pour mesurer la masse des molécules et des atomes. La valeur d'un dalton étant équivalente à la masse de l'atome d'hydrogène. |
| Lésion ostéoarticulaire | Lésion touchant à la fois les os et les articulations |
| Leucémie | Cancer des cellules de la moelle osseuse |
| Ligand | Désigne, en chimie, un atome, un ion ou une molécule ayant la capacité de lier à un ou plusieurs atomes ou ions centraux |
| Lymphome | Tumeur maligne développée à partir du système lymphatique |
| Maladie de Crohn | Maladie inflammatoire chronique du système digestif |
| Médecine régénérative | Consiste à utiliser des cellules humaines afin de réparer ou d'améliorer les fonctions d'un organe endommagé |

| | |
|-------------------------|---|
| Neuropathie | Désigne toute atteinte du système nerveux |
| Pancréas | Glande proche de l'estomac |
| Pansement primaire | Pansement qui recouvre directement la plaie sous différentes formes : plaques découpables, pâtes, poudres, maintient un milieu chaud et humide et permet l'absorption des exsudats |
| Pharmacocinétique | Etude du devenir du médicament dans l'organisme et de l'influence de ce dernier sur le médicament. La pharmacocinétique d'un médicament peut se décomposer en quatre temps : l'absorption, la diffusion dans l'organisme, le métabolisme du médicament et son élimination par l'organisme |
| Pharmacodynamie | Etude des effets du médicament sur l'organisme et notamment, de l'interaction entre récepteur cellulaire et principe thérapeutique |
| Pharmacopée européenne | Recueil des exigences en matière de contrôle de la qualité des médicaments rédigées par la Direction Européenne de la Qualité du Médicament & Soins de Santé qui est une organisation du Conseil de l'Europe |
| Plaie chronique | Perte significative des couches superficielles de la peau (derme et épiderme) qui se caractérise généralement par une absence de cicatrisation après un délai de 6 semaines à partir de son apparition et ce, quelles que soient les conditions de prise en charge |
| Polyarthrite rhumatoïde | Maladie dégénérative inflammatoire chronique caractérisée par l'inflammation de plusieurs articulations |
| Polymère | Substance chimique formée de molécules caractérisées par la répétition d'un ou plusieurs atomes ou groupes d'atomes |
| Polysaccharide | Sucre complexe constitué de plusieurs sucres simples appartenant à la famille des polymères |
| Preuve du concept | Démonstration de faisabilité et d'efficacité d'un produit thérapeutique |
| Prévalence | Mesure de l'état de santé d'une population à un instant donné calculée en rapportant à cette population totale, le nombre de cas de maladies |
| Procédure UDRP | Uniform Dispute Resolution Policy. Principes édictés par l'Internet Corporation for Assigned Names and Numbers (ICANN) pour permettre le règlement de litiges relatifs au nom de domaine. |
| Protéine | Macromolécule composée d'acides aminés reliés par des liaisons peptidiques qui assurent de multiples fonctions au sein de l'organisme |
| Sanie | Matière purulente fétide mélangée de sang |
| Sclérose en plaques | Maladie qui touche le système nerveux central, en particulier le cerveau, les nerfs optiques et la moelle épinière |
| Sorbitol | Sucre-alcool |
| SOP | Standard Operating Procedures. Procédures écrites détaillées conçues pour assurer la comparabilité et l'uniformité des études de performance d'un produit pharmaceutique spécifique |
| Stase | Diminution ou arrêt de la circulation d'un liquide |
| Streptocoque | Bactéries dont certaines espèces sont sources d'infections |
| Transgénèse | Ensemble des techniques visant à introduire un gène étranger dans le génome d'un organisme, en vue d'obtenir un organisme génétiquement modifié |

Informations complémentaires

| | | |
|---|--|--|
| Tryptophane | | Acide aminé constituant des protéines. Il est essentiel car il ne peut être synthétisé par l'organisme et doit être apporté par l'alimentation |
| UI | | Unité Internationale. En pharmacologie, unité de mesure pour la quantité d'une substance basée sur son activité biologique. 1 UI d'insuline est l'équivalent biologique d'environ 45,5 µg d'insuline cristalline pure |
| United States Pharmacopeia - National Formulary | | Recueil des exigences en matière de contrôle de la qualité notamment des médicaments, des excipients et des dispositifs médicaux édictées par la United States Pharmacopeial Convention. La FDA a la charge de veiller au respect de ces exigences sur le territoire des Etats-Unis. Ces normes sont développées et appliquées dans plus de 130 pays dans le monde |



ADOCIA

Innovative Medicine
for everyone, everywhere

15 avenue Lacassagne
69003 Lyon - FRANCE

Tel. +33 (0)4 72 610 610
Fax: +33 (0)4 72 36 39 67

www.adocia.com