

ADOCIA
innovative medicine for everyone, everywhere



Société anonyme au capital de 684.636,30 euros

Siège social : 115 avenue Lacassagne, 69003 Lyon

487 647 737 RCS Lyon

DOCUMENT DE REFERENCE 2015

CONTENANT LE

RAPPORT FINANCIER ANNUEL

ET LE RAPPORT DE GESTION



Le présent document de référence a été déposé auprès de l'Autorité des marchés financiers (l'« AMF ») le 8 avril 2016 conformément à l'article 212-13 de son règlement général. Il pourra être utilisé à l'appui d'une opération financière s'il est complété par une note d'opération visée par l'AMF. Ce document a été établi par l'émetteur et engage la responsabilité de ses signataires.

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

TABLES DES MATIERES

1	PERSONNES RESPONSABLES	8
1.1	Responsable du document de référence.....	8
1.2	Attestation de la personne responsable	8
1.3	Responsable de l'information financière.....	8
2	CONTROLEURS LEGAUX DES COMPTES.....	9
2.1	Commissaires aux comptes titulaires	9
2.2	Commissaires aux comptes suppléants	9
2.3	Attestation des honoraires versés aux contrôleurs légaux.....	10
3	INFORMATIONS FINANCIERES SELECTIONNEES.....	11
4	FACTEURS DE RISQUES.....	13
4.1	Risques liés à la mise en œuvre de la stratégie de la Société.....	13
4.2	Risques liés à l'activité de la Société.....	16
4.3	Risques liés à l'organisation de la Société	19
4.4	Risques règlementaires et juridiques	21
4.5	Risques financiers.....	26
4.6	Risques de marché	29
4.7	Assurances et couverture des risques.....	31
4.8	Faits exceptionnels et litiges	32
5	INFORMATIONS CONCERNANT LA SOCIETE	33
5.1	Histoire et évolution de la Société	33
5.2	Investissements	36
6	APERCU DES ACTIVITES	38
6.1	Présentation générale d'Adocia	38
6.2	Les technologies d'Adocia.....	46
6.3	Les technologies concurrentes.....	52
6.4	Les produits d'Adocia développés avec la technologie BioChaperone	57
6.5	Les produits d'Adocia développés avec la technologie Drive <i>n</i> en Oncologie.....	98
6.6	Une stratégie fondée sur de multiples innovations thérapeutiques avec un business model original et vertueux.	106
7	ORGANIGRAMME	115
7.1	Organisation de la Société	115
7.2	Liste des filiales, succursales et établissements secondaires.....	115
8	PROPRIETES IMMOBILIERES, USINES ET EQUIPEMENT	116
8.1	Descriptif des propriétés immobilières.....	116
8.2	Autres immobilisations corporelles	116
8.3	Questions environnementales requises par l'article R. 225-105-1 du code de commerce	116
8.4	Informations relatives aux engagements sociétaux en faveur du développement durable requises par l'article R. 225-105-1 du code de commerce	119

9	EXAMEN DU RESULTAT ET DE LA SITUATION FINANCIERE	121
9.1	Présentation générale	121
9.2	Comparaison des deux derniers exercices.....	122
10	TRÉSORERIE ET CAPITAUX	127
10.1	Informations sur les capitaux, liquidités et sources de financement de la Société.....	127
10.2	Flux de trésorerie	128
10.3	Restriction à l'utilisation des capitaux	129
10.4	Sources de financement nécessaires à l'avenir.....	129
11	INVENTIONS, BREVETS, LICENCES, MARQUES ET NOMS DE DOMAINE	130
11.1	Politique d'innovation	130
11.2	Brevets et demandes de brevets.....	131
11.3	Contrats de collaboration et contrats de licence accordés par la Société ou concédés à cette dernière	142
11.4	Marques, demandes de marque et noms de domaine.....	143
12	TENDANCES.....	144
12.1	Communiqué du 29 janvier 2016.....	145
12.2	Communiqué du 16 février 2016	145
12.3	Communiqué du 14 mars 2016	147
12.4	Communiqué du 16 mars 2016	148
12.5	Communiqué du 21 mars 2016	152
13	PREVISIONS OU ESTIMATIONS DU BENEFICE.....	154
14	ORGANES D'ADMINISTRATION, DE DIRECTION, DE SURVEILLANCE ET DE DIRECTION GENERALE	155
14.1	Dirigeants et administrateurs.....	155
14.2	Conflits d'intérêts au niveau des organes d'administration et de direction générale.....	159
15	REMUNERATIONS ET AVANTAGES.....	161
15.1	Rémunérations des mandataires sociaux.....	161
15.2	Sommes provisionnées par la Société aux fins de versement de pensions, retraites et autres avantages au profit des mandataires sociaux	167
15.3	Actions attribuées gratuitement, bons de souscription d'actions et options de souscription d'actions attribués aux mandataires sociaux	167
15.4	Etat récapitulatif des opérations des dirigeants et des personnes mentionnées à l'article L. 621-18-2 du code monétaire et financier sur les titres de la Société réalisées au cours de l'exercice écoulé	168
16	FONCTIONNEMENT DES ORGANES D'ADMINISTRATION ET DE DIRECTION	170
16.1	Direction de la Société	170
16.2	Informations sur les contrats liant les dirigeants et la Société.....	170
16.3	Conseil d'administration et comités spécialisés – gouvernement d'entreprise	170
16.4	Déclaration relative au gouvernement d'entreprise	174
16.5	Rapport du président sur le contrôle interne.....	175

16.6	Informations requises par l'article L. 225-100-3 du code de commerce	175
17	SALARIES.....	177
17.1	Ressources humaines.....	177
17.2	Instruments financiers donnant accès au capital de la Société consentis aux dix premiers salariés non mandataires sociaux attributaires	179
17.3	Participations et stock-options des mandataires sociaux.....	181
17.4	Participation des salariés dans le capital de la Société	182
17.5	Accord d'intéressement.....	182
17.6	Epargne salariale	182
17.7	Informations sociales requises par l'article R. 225-105-1 du code de commerce	183
18	PRINCIPAUX ACTIONNAIRES	189
18.1	Evolution de la répartition du capital de la Société sur les 3 dernières années, sur une base non diluée	189
18.2	Répartition du capital et des droits de vote au 31 décembre 2015 sur une base pleinement diluée	194
18.3	Actionnaires significatifs non représentés au conseil d'administration	195
18.4	Droits de vote des principaux actionnaires	195
18.5	Contrôle de la Société.....	195
18.6	Accords pouvant entraîner un changement de contrôle	196
18.7	Etat des nantissements d'actions de la Société.....	196
19	OPERATIONS AVEC DES APPARENTES	197
19.1	Convention intra-groupe.....	197
19.2	Opérations avec les apparentés.....	197
19.3	Rapport des commissaires aux comptes sur les conventions réglementées établis au titre de l'exercice clos le 31 décembre 2014	197
20	INFORMATIONS FINANCIERES CONCERNANT LE PATRIMOINE, LA SITUATION FINANCIERE ET LES RESULTATS DE LA SOCIETE	200
20.1	Comptes consolidés établis en normes IFRS pour les exercices clos les 31 décembre 2014 et 2015	200
20.2	Rapports des commissaires aux comptes sur les comptes consolidés pour l'exercice clos le 31 décembre 2015	234
20.3	Comptes sociaux établis en normes françaises pour les exercices clos les 31 décembre 2014 et 2015	238
20.4	Rapport des commissaires aux comptes sur les comptes sociaux établis pour l'exercice clos au 31 décembre 2015	257
20.5	Tableau des résultats des cinq derniers exercices (en milliers d'euros)	260
20.6	Politique de distribution des dividendes.....	260
20.7	Procédures judiciaires et d'arbitrage	260
20.8	Changement significatif de la situation financière ou commerciale	260
21	INFORMATIONS COMPLEMENTAIRES	261
21.1	Capital social.....	261
21.2	Capital autorisé	266
21.3	Acte constitutif et statuts	272
22	CONTRATS IMPORTANTS.....	281
22.1	Contrat OSEO Innovation en date du 12 mars 2007	281
22.2	Contrats OSEO Innovation en date du 25 avril 2012	281

22.3	Contrat COFACE – Assurance prospection commerciale internationale en date du 1 ^{er} octobre 2012	282
22.4	Contrat de Licence et de collaboration avec Eli Lilly	283
22.5	Acquisition d’une licence exclusive sur une nanotechnologie (DriveIn®).....	283
23	INFORMATIONS PROVENANT DE TIERS, DECLARATIONS D’EXPERTS ET DECLARATIONS D’INTERETS	284
23.1	Désignation des experts.....	284
23.2	Désignation des tiers.....	284
24	DOCUMENTS ACCESSIBLES AU PUBLIC.....	285
25	INFORMATIONS SUR LES PARTICIPATIONS	286
26	GLOSSAIRE.....	287
	ANNEXE I - RAPPORT DU PRESIDENT SUR LE CONTROLE INTERNE	292
	ANNEXE II – RAPPORT DES COMMISSAIRES AUX COMPTES SUR LE RAPPORT DU PRESIDENT	304
	ANNEXE III - RAPPORT DE L’ORGANISME TIERS INDEPENDANT SUR LES INFORMATIONS SOCIALES, ENVIRONNEMENTALES ET SOCIETALES CONSOLIDEES FIGURANT DANS LE RAPPORT DE GESTION.....	307

TABLE DE CONCORDANCE

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

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

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

Rapport financier annuel

	Document de référence :
1. Attestation de la personne responsable	§ 1.2
2. Comptes annuels sociaux - normes françaises	§ 20.3
3. Comptes annuels consolidés - normes IFRS	§ 20.1
4. Rapport de gestion	Voir index ci-dessous
5. Rapport du président sur le contrôle interne	Annexe I
6. Document d'information annuel	§ 5.1.5
7. Communiqué relatif aux honoraires des commissaires aux comptes	§ 2.3
8. Rapport des commissaires aux comptes sur les comptes annuels aux normes françaises et normes IFRS	§ 20.2 et 20.4
9. Rapport des commissaires aux comptes sur le rapport du président	Annexe II

Rapport de gestion annuel

	Document de référence :
1. Situation de la Société et activité au cours de l'exercice écoulé	§ 6 et § 20
2. Examen des comptes et résultats – Affectation des résultats – Rappel des dividendes distribués – Dépenses non déductibles fiscalement	§ 9 et § 20
3. Information sur les délais de paiement des fournisseurs	§ 20.3 note 3.3.3
4. Progrès réalisés ou difficultés rencontrées	§ 6
5. Principaux risques et incertitudes auxquels la Société est confrontée / Utilisation des instruments financiers par la Société	§ 4
6. Activité en matière de recherche et développement	§ 6
7. Evolution prévisible et perspectives d'avenir	§ 6
8. Evénements importants survenus depuis la clôture de l'exercice social	§ 20.8
9. Participation des salariés au capital	§ 17
10. Direction générale de la Société	§ 16
11. Informations concernant les mandataires sociaux	§ 15.1
12. Prises de participations significatives dans des sociétés ayant leur siège en France, ou prises de contrôle de telles sociétés ; cessions de telles participations	§ 20.3 note 1.3
13. Activités des filiales et des sociétés contrôlées	§ 20.3 note 7.2
14. Renseignements relatifs à la répartition du capital et à l'autocontrôle – Programme de rachat d'actions	§ 18.1 - 18.2 et 21.1.4
15. Modifications intervenues au cours de l'exercice dans la composition du capital	§ 21.2.2
16. Evolution du titre – Risque de variation de cours	§ 21.2.2
17. Etat récapitulatif des opérations des dirigeants et des personnes mentionnées à l'article L. 621-18-2 du code monétaire et financier sur les titres de la Société réalisées au cours de l'exercice écoulé	§ 15.4
18. Informations requises par l'article L. 225-100-3 du code de commerce	§ 16.6
19. Informations sociales et environnementales	§ 8.3 – 8.4 et 17.7
20. Tableau des résultats des cinq derniers exercices	§ 20.5
21. Délégations en matière d'augmentation de capital	§ 21.2

Note

Dans le présent document de référence, les termes « Adocia » ou la « Société » désignent la société Adocia, société anonyme dont le siège social est situé 115, avenue Lacassagne, 69003 Lyon, France, immatriculée au registre du commerce et des sociétés de Lyon sous le numéro 487 647 737 et, le cas échéant, sa filiale, Adocia Inc., société de droit de l'Etat du Delaware, dont le siège social est situé 11 Briercliff Dove Canyon CA 92679, Etats-Unis d'Amérique.

Les comptes consolidés établis selon les normes IFRS pour l'exercice clos au 31 décembre 2015 figurent aux pages 200 à 233 du présent document de référence. Le rapport des commissaires aux comptes relatif aux comptes consolidés établis selon les normes IFRS pour l'exercice clos au 31 décembre 2015 est présenté en pages 234 à 237 du présent document de référence.

Les comptes sociaux établis en normes françaises pour l'exercice clos au 31 décembre 2015 figurent en pages 238 à 256 du présent document de référence. Le rapport des commissaires aux comptes relatif aux comptes sociaux établis en normes françaises pour l'exercice clos au 31 décembre 2015 est présenté en pages 257 à 259.

Le présent document de référence présente ou incorpore par référence les comptes annuels audités de la Société pour les exercices clos aux 31 décembre 2013, 2014 et 2015.

En application de l'article 28 du règlement (CE) n°809/2004 du 29 avril 2004, les comptes annuels et consolidés 2014 et 2013, établis respectivement en normes françaises et IFRS, sont incorporés par référence dans le présent document de référence.

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

Avertissement

Informations sur le marché et la concurrence

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

Informations prospectives

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

Facteurs de risques

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

1 PERSONNES RESPONSABLES

1.1 Responsable du document de référence

Monsieur Gérard Soula, président directeur général.

1.2 Attestation de la personne responsable

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

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

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

Les informations financières relatives à l'exercice clos le 31 décembre 2015 présentées dans le présent document de référence ont fait l'objet de rapports des contrôleurs légaux ne contenant pas d'observations et figurant respectivement aux pages 234 à 237 (comptes consolidés établis en normes IFRS) et 257 à 259 (comptes sociaux établis en normes françaises).

Les informations financières relatives à l'exercice clos le 31 décembre 2014, incorporées par référence dans ce document, ont fait l'objet de rapports des contrôleurs légaux, figurant aux pages 224 à 226 (comptes sociaux établis en normes IFRS) et 243 à 245 (comptes sociaux établis en normes françaises) du document de référence 2014 n°R.15-032 enregistré auprès de l'AMF le 30 avril 2015.

Les informations financières relatives à l'exercice clos le 31 décembre 2013, incorporées par référence dans ce document, ont fait l'objet de rapports des contrôleurs légaux, figurant aux pages 197 à 199 (comptes sociaux établis en normes IFRS) et 217 à 219 (comptes sociaux établis en normes françaises) du document de référence 2013 n°R.14-020 enregistré auprès de l'AMF le 24 avril 2014.

Gérard Soula
Président directeur général

1.3 Responsable de l'information financière

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

2 CONTROLEURS LEGAUX DES COMPTES

2.1 Commissaires aux comptes titulaires

ODICEO

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

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

Ernst & Young et Autres

représenté par Monsieur Sylvain Lauria, associé,
1-2 place des saisons, 92 400 Courbevoie La Défense,
membre de la Compagnie régionale des commissaires aux comptes de Versailles,

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

2.2 Commissaires aux comptes suppléants

Monsieur Pierre Grafmeyer

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

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

AUDITEX

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

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

Durant la période couverte par les informations financières historiques, il n'y a pas eu de démission ni de mise à l'écart d'un des contrôleurs légaux.

2.3 Attestation des honoraires versés aux contrôleurs légaux

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

(en milliers d'euros)	Ernst & Young		Odicéo	
	2015	2014	2015	2014
Audit				
* commissariat aux comptes, certification, examen des comptes individuels et comptes consolidés	33	38	33	38
* autres prestations et diligences directement liées à la mission du commissaire aux comptes	4	4		
Sous total	37	41	33	38
Autres prestations				
* fiscale				
* autres				
Sous total				
TOTAL	37	41	33	38

Les montants reportés ci-dessus sont hors taxes.

3 INFORMATIONS FINANCIERES SELECTIONNEES

Les informations financières sélectionnées présentées dans le présent chapitre 3 sont extraites des états financiers de la Société établis en normes IFRS pour les exercices clos les 31 décembre 2014 et 2015 figurant au paragraphe 20.1 du présent document de référence.

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

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

Extraits des informations financières pour les exercices clos le 31 décembre 2014 et 2015 (normes IFRS)

Informations financières sélectionnées du compte de résultat :

(normes IFRS en milliers d'euros)	Exercice 2015 (12 mois)	Exercice 2014 (12 mois)
Revenus des licences	19 888 (*)	383 (**)
Contrat de recherche et de collaboration	17 048	321
Chiffre d'affaires (a)	36 936	704
Crédit d'impôt recherche	6 768	3 461
Financements de projets et autres	1 050	(2)
Autres revenus (b)	7 818	3 459
Produits opérationnels (a)+(b)	44 753	4 163
Dépenses de Recherche et développement	(28 625)	(17 006)
Frais généraux	(6 025)	(4 319)
Charges opérationnelles	(34 651)	(21 324)
RESULTAT OPERATIONNEL / (perte)	10 103	(17 161)
RESULTAT FINANCIER	2 118	524
impôts	333	(4 078)
RESULTAT NET / (perte)	12 553	(20 715)

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

(**) Reconnaissance du versement initial (up-front payment) de 50 millions de dollars (41 millions d'euros), reçu d'Eli Lilly à la suite de la signature du contrat de licence avec Eli Lilly le 18 décembre 2014, de manière linéaire sur la durée anticipée du contrat pour un montant de 0,4 million d'euros sur l'exercice 2014.

Informations financières sélectionnées du bilan :

(normes IFRS en milliers d'euros)	Exercice 2015 (12 mois)	Exercice 2014 (12 mois)
ACTIF NON COURANT	2 112	1 786
dont matériel de laboratoire	812	557
dont autres immobilisations corporelles	1 118	418
ACTIF COURANT	85 983	50 758
dont trésorerie et équivalents	72 062	49 800
TOTAL ACTIF	88 095	52 544
CAPITAUX PROPRES	47 052	2 505
PASSIF NON COURANT	20 636	30 692
dont dettes financières à long terme	702	728
PASSIF COURANT	20 407	19 347
TOTAL PASSIF	88 095	52 544

Informations financières sélectionnées du tableau des flux de trésorerie :

(normes IFRS en milliers d'euros)	Exercice 2015 (12 mois)	Exercice 2014 (12 mois)
Flux net de trésorerie généré par l'activité	(6 216)	30 561
Flux net de trésorerie lié aux opérations d'investissement	(804)	(174)
Flux net de trésorerie lié aux opérations de financement	29 282	
VARIATION DE LA TRESORERIE NETTE	22 262	30 386
Trésorerie et équivalents à l'ouverture	49 800	19 415
Trésorerie et équivalents à la clôture	72 062	49 800

4 FACTEURS DE RISQUES

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

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

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

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

4.1.1 La Société est dépendante de ses plateformes technologiques BioChaperone® et DriveIn®.

La Société n'entend pas développer ni commercialiser en direct de produits thérapeutiques. Sa principale stratégie consiste à mettre au point des formulations innovantes pour différentes protéines thérapeutiques à partir de ses technologies BioChaperone® et DriveIn®, puis d'en licencier l'exploitation à des acteurs majeurs de l'industrie pharmaceutique, des biotechnologies et des dispositifs médicaux, en vue du développement et de la commercialisation de produits thérapeutiques. Ainsi, en décembre 2014, la Société a conclu un accord de licence et de collaboration avec Eli Lilly ayant pour objet la mise au point d'une formulation ultra-rapide d'insuline baptisée BioChaperone® Lispro.

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

- la méthode de recherche employée pourrait ne pas permettre d'identifier d'éventuels produits candidats ; ou
- les produits candidats pourraient, à l'issue de nouvelles études ou d'essais cliniques, se révéler inefficaces, avoir des effets secondaires dangereux, présenter des propriétés indifférenciées ou d'autres caractéristiques suggérant leur probable inefficacité ou dangerosité.

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

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

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

La Société n'envisage en effet ni de produire ni de commercialiser ses produits et ne dispose pas des moyens humains et matériels propres au développement, à la fabrication et à la commercialisation de produits thérapeutiques élaborés à partir de sa technologie.

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

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

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

Si, malgré ses efforts, la Société ne parvient pas à conclure d'accords de licence et de collaboration, elle risque de manquer des financements nécessaires pour poursuivre le développement en interne de ses produits candidats. L'impossibilité de conclure de tels accords pourrait en outre retarder, voire empêcher le développement, la fabrication et/ou la commercialisation de produits candidats intéressants ou de tout autre produit, et avoir un effet défavorable significatif sur la situation financière et les résultats d'exploitation de la Société, dans la mesure où les revenus provenant d'accords de licence sur des produits candidats pourraient être retardés, voire ne jamais se matérialiser. Dans une telle hypothèse, la Société pourrait choisir de ne pas commercialiser ni de poursuivre le développement de produits candidats.

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

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

Les actuels et futurs partenaires de la Société pourraient en outre rencontrer des difficultés dans l'obtention des validations techniques et cliniques des produits intégrant sa technologie. Les retards ou 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, la Société a conclu en 2011 un 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. 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 tire une grande partie de ses revenus actuels de l'accord de licence et de collaboration conclu avec Eli Lilly en décembre 2014 sur le développement d'une formulation ultra-rapide d'insuline baptisée BioChaperone Lispro. Aux termes de cet accord, Adocia a perçu un montant initial total de 50 millions de dollars US, ainsi qu'un paiement par étape de 10 millions de dollars en décembre 2015, et pourrait recevoir (i) des versements ultérieurs pouvant totaliser jusqu'à 270 millions de dollars US (si le produit passe avec succès certaines phases cliniques et réglementaires majeures), (ii) des versements pouvant atteindre jusqu'à 240 millions de dollars US si le produit atteint certains niveaux de ventes et (iii) des redevances graduelles sur les ventes. La Société ne peut garantir que cette collaboration permettra d'atteindre les étapes cliniques et réglementaires qui lui permettraient de percevoir les revenus escomptés. Toute décision de la part d'Eli Lilly 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.

4.2 Risques liés à l'activité de la Société

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

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

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

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

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

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

Les formulations innovantes de protéines thérapeutiques que la Société délivre à ce jour et entend délivrer à l'avenir à ses partenaires industriels actuels et futurs pour intégration dans leurs propres produits pourraient, en outre, ne pas présenter une efficacité et/ou un profil d'innocuité suffisant pour justifier leur commercialisation. L'incapacité de la Société et/ou de ses partenaires à mener à bien les essais cliniques nécessaires, y compris l'obtention de résultats positifs, et à répondre à certaines autres exigences pour les besoins d'une autorisation réglementaire, pourrait conduire à un abandon ou à un retard de développement des programmes de recherche et des technologies de la Société. Dans ces conditions, la Société pourrait ne jamais percevoir de revenus de certains produits candidats, malgré d'importants investissements.

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

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

Les technologies développées par la Société n'ont pas encore abouti à la commercialisation de produits. La Société et ses partenaires doivent obtenir les autorisations réglementaires nécessaires pour chaque produit candidat préalablement à leur mise sur le marché ou à leur commercialisation. En Europe, aux États-Unis et au Japon, ainsi que dans de nombreux autres pays, l'accès au marché des médicaments est contrôlé, et la mise sur le marché doit être autorisée par une autorité de régulation.

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

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

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

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

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

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

- significativement affecter l'exploitation commerciale d'un produit développé par la Société ou par ses partenaires ;
- imposer à la Société ou à ses partenaires des procédures coûteuses ;

- réduire les avantages sur la concurrence que la Société ou ses partenaires pourraient détenir ; et
- significativement affecter la perception de revenus et de redevances par la Société.

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

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

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

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

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

La Société ne peut garantir que la mise sur le marché de produits intégrant ses technologies interviendra, a fortiori, dans les délais estimés, ni que la communauté médicale leur réservera un accueil favorable ou encore que ses partenaires mettront en œuvre les ressources nécessaires au succès de leur commercialisation. Si la Société et ses partenaires ne parviennent pas à commercialiser le produit faute d'acceptation suffisante par le marché ou de moyens mis en œuvre pour la commercialisation ou la résolution d'autres problèmes postérieurs à la mise sur le marché, la Société et ses partenaires auront consacré des moyens financiers, des ressources en développement et un temps précieux à des programmes de recherche qui n'auront finalement pas généré de produits commercialement viables. L'activité de la Société, ses résultats d'exploitation et ses perspectives pourraient dans ces conditions en être significativement affectés.

4.2.4 Risques liés à la concurrence

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

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

rendre les produits candidats et/ou les technologies actuelles ou à venir de la Société non concurrentielles, obsolètes ou non rentables.

Les concurrents de la Société pourraient bénéficier :

- de moyens financiers, techniques et humains considérablement plus importants que ceux dont dispose la Société à chaque stade du processus de découverte, de développement, de fabrication et de commercialisation ;
- d'une plus grande expérience dans le domaine des essais précliniques, dans la conduite d'études cliniques, dans l'obtention d'autorisations réglementaires, dans la commercialisation de médicaments, dans la contestation de brevets et dans la fabrication et la commercialisation de produits pharmaceutiques ;
- de produits déjà approuvés ou se trouvant à un stade de développement avancé ;
- des recommandations ou des décisions par rapport à des remboursements qui seraient plus favorables pour des produits d'efficacité comparable ;
- d'une protection plus solide grâce à leurs brevets ;
- de technologies ou de dispositifs d'administration de médicaments plus innovants ; et/ou
- d'accords de collaboration avec des acteurs phares et des organismes de recherche majeurs sur les marchés cibles de la Société.

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

4.3 Risques liés à l'organisation de la Société

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

Le succès de la Société dépend largement de l'implication et de l'expertise de ses dirigeants et de son personnel scientifique qualifié, et en particulier de ses trois fondateurs, Gérard Soula, Olivier Soula et Rémi Soula.

La Société a souscrit une assurance dite « homme clé » concernant son président et fondateur Gérard Soula (se référer au paragraphe 4.7 du présent document de référence « Assurance et couverture des risques »), son départ ou le départ d'Olivier Soula et/ou de Rémi Soula, ou d'autres collaborateurs clés de la Société, pourraient entraîner :

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

Au regard de sa croissance actuelle, la Société s'emploie par ailleurs à accroître ses effectifs et recrute activement du personnel scientifique qualifié pour le développement de ses activités. Elle est notamment en concurrence avec d'autres sociétés, organismes de recherche et institutions

académiques pour recruter et fidéliser les personnels scientifiques, techniques et de gestion hautement qualifiés. Dans la mesure où la Société est confrontée à une concurrence importante pour recruter et garder son personnel, la Société pourrait ne pas être en mesure d'attirer ou de retenir ces personnels clés à des conditions qui soient acceptables d'un point de vue économique.

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

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

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

À cet effet, la Société devra notamment :

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

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

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

4.3.3 Risques liés à l'approvisionnement en protéines spécifiques

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

En outre, les formulations innovantes de protéines thérapeutiques développées par la Société reposent sur l'association de polymères élaborés par la Société avec des protéines spécifiques fournies par des tiers. La Société a pour politique générale de diversifier ses sources d'approvisionnement et d'identifier au moins deux fournisseurs par type d'achats. Cependant, pour certaines protéines, les différentes sources d'approvisionnement ne sont pas interchangeables en raison des spécificités de chaque protéine. À l'instar des pratiques en cours dans le secteur d'activité de la Société, une source d'approvisionnement unique a été retenue pour chaque protéine. La Société a développé des solutions alternatives dont la mise en place serait cependant susceptible d'engendrer un retard dans le développement de ses formulations innovantes, ainsi que des coûts supplémentaires.

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

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

4.3.4 Risques liés à l'externalisation des essais cliniques

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

Si ces tiers ne remplissaient pas leurs devoirs ou obligations contractuelles ou ne respectent 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, comme l'étude de Phase III pour BioChaperone PDGF en Inde, 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. Ainsi, par exemple, la Société a mandaté par contrat un organisme de recherches indien pour réaliser les essais cliniques de Phase III sur BioChaperone PDGF. 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.

4.4 Risques réglementaires et juridiques

4.4.1 Risques liés à l'obtention des autorisations réglementaires

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

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

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

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

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

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

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

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

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

- une augmentation des coûts liés au développement, aux essais, à la fabrication et à la commercialisation des produits intégrant les technologies de la Société ;
- une limitation des indications ou des restrictions concernant l'utilisation du produit intégrant les technologies de la Société comme par exemple dans le cadre « d'une black box »;
- un retard significatif dans la délivrance de l'autorisation de mise sur le marché des produits intégrant la technologie de la Société et par voie de conséquence dans la génération de revenus pour la Société.

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

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

Les brevets et les demandes de brevets que la Société a déposés et qui visent à protéger ses technologies sont récents. Plusieurs d'entre eux sont encore en phase d'examen auprès des offices de brevets. Ces brevets et demandes de brevets offrent une protection d'une durée variable d'un territoire à un autre. Par exemple, cette durée est de 20 ans à compter de la date de dépôt des demandes de brevets en France et en Europe. La Société consacre d'importants efforts financiers et humains à la protection de ses technologies et met en œuvre des moyens communément utilisés dans l'industrie (tel que le dépôt de résultats complémentaires permettant d'étendre une ou plusieurs revendications d'un brevet) pour prolonger la protection de ses technologies au-delà de cette période sans pour autant qu'elle puisse en garantir le résultat.

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

La Société dépose par ailleurs régulièrement des marques. Ces marques sont déposées ou en cours d'examen. À l'occasion du dépôt de l'une de ses marques dans un pays où elle n'est pas couverte, la

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

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

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

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

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

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

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

La Société ne peut garantir la protection adéquate de ses technologies et de ses formulations innovantes de protéines thérapeutiques développées à partir de ses technologies, qui sont étroitement liées à son savoir-faire et ses secrets commerciaux, contre les concurrents ou contre le risque d'usurpation ou de contournement par ces derniers. En effet, dans les contrats de collaboration et de recherche qu'elle conclut, la Société peut être amenée à fournir à ses cocontractants, sous différentes formes, certains éléments de son savoir-faire, protégés ou non par des brevets, et notamment des informations, des données ou des renseignements concernant ses recherches, ses technologies ou ses produits.

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

Par ailleurs, ces contrats de collaboration et de recherche exposent la Société au risque de voir ses cocontractants revendiquer le bénéfice de droits de propriété intellectuelle sur ses inventions, ses connaissances ou ses résultats. Enfin, ces accords pourraient donner naissance à des droits de

propriété intellectuelle détenus en copropriété ou à des concessions d'exclusivité d'exploitation dans des conditions défavorables à la Société.

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

- son savoir-faire et ses secrets commerciaux ne seront pas usurpés ou contournés ;
- ses concurrents n'aient pas déjà développé une technologie ou des produits semblables aux siens ;
- l'étendue de la protection conférée par les brevets et les marques suffise à la protéger contre la concurrence et les brevets et marques de tiers couvrant des produits ou des dispositifs similaires ; et
- aucun cocontractant ne revendiquera le bénéfice de droits de propriété intellectuelle sur ses inventions, ses connaissances ou ses résultats.

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

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.

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

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

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

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

Les noms de domaine de la Société pourraient également faire l'objet, de la part d'un tiers qui aurait des droits de marques antérieurs, d'une procédure UDRP (Uniform Dispute Resolution Policy, ou procédure de règlement uniforme des litiges) ou d'une action en contrefaçon. La Société ne saurait ainsi affirmer avec certitude que ses produits ne contrefont aucun brevet ou marque de tiers.

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

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

Étant donné la nature de son activité, la Société s'expose au risque d'engager sa responsabilité notamment envers des patients ou des volontaires sains participant ou ayant participé aux essais cliniques conduits sous sa direction dans l'hypothèse où ils souffriraient d'effets secondaires liés à ces essais, alors même que les prescriptions prévues dans les protocoles ont bien été respectées.

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

Les mises en jeu en responsabilité du fait du produit constituent des procédures coûteuses, exposant la Société à des condamnations importantes. Même si la Société a souscrit des polices d'assurance spécifiques pour couvrir le risque financier qui en résulterait (se référer au paragraphe 4.7 du Document de référence de 2014 « Assurance et couverture des risques ») et estime bénéficier d'une couverture adaptée à son activité et à son niveau de développement, elle ne peut être certaine que ces polices d'assurance suffiraient à couvrir l'ensemble des procédures le cas échéant engagées à son encontre. Une assurance en responsabilité du produit est coûteuse et difficile à souscrire et pourrait ne pas être disponibles à des conditions satisfaisantes pour la Société. En tout état de cause, toute action en responsabilité, quel que soit son fondement, est susceptible de prendre beaucoup de temps, d'être coûteuse en frais de défense, de détourner l'attention de la direction et les moyens à sa disposition, et d'avoir un effet défavorable significatif sur l'image de la Société, son activité, ses résultats d'exploitation et ses perspectives.

4.4.7 Risques liés à des contentieux ou à dépôts de plainte

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

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

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

La capacité des partenaires de la Société à atteindre des niveaux de remboursement acceptables de leurs médicaments par les pouvoirs publics, par les assureurs privés et par d'autres organismes, conditionnera le succès de commercialisation de leurs produits candidats. Sur beaucoup de marchés, parmi lesquels la France, ce processus dépend de décisions prises par des commissions et des organismes publics, sur la base des dossiers pharmaco-économiques constitués par les demandeurs. Dans ce cadre, il pourrait être demandé aux partenaires de la Société de réaliser des études supplémentaires sur leurs produits intégrant les technologies de la Société. Ces études engendreraient alors des coûts supplémentaires pour les partenaires concernés, ainsi que des retards de commercialisation.

Le prix, tel que fixé par les pouvoirs publics, les assureurs de soins de santé et d'autres organismes privés, sera fonction d'un tarif jugé acceptable par la collectivité, dans un contexte marqué par une politique de maîtrise des coûts de santé. De ce prix fixé dépendra la capacité des partenaires de la Société et, indirectement, de cette dernière, à dégager des profits sur la vente des produits correspondants.

Si aucun remboursement n'est envisagé ou n'est prévu que dans des conditions limitées, les partenaires de la Société risquent de ne pas pouvoir commercialiser avec succès leurs produits candidats, ni d'obtenir un rendement financier satisfaisant sur les produits que la Société peut élaborer. Le niveau de rémunération de la Société est par ailleurs susceptible d'évoluer pendant toute la durée de commercialisation par ses partenaires des produits intégrant ses technologies, en fonction notamment du niveau de remboursement de ces produits, lui-même susceptible de varier sensiblement dans le temps.

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

Les activités de recherche et de développement dans le domaine biologique exigent l'utilisation de certains matériels biologiques ou de produits chimiques dangereux. Bien que la Société se soit dotée d'une politique adaptée à ce type de risques traditionnellement identifiés dans les laboratoires de recherche en biologie, elle ne peut exclure le risque d'accident dans ses laboratoires pouvant entraîner une contamination chez ses équipes de recherche ou les blesser. En cas d'accident, la Société pourrait être tenue pour responsable et se voir contrainte de verser d'importants dommages-intérêts aux personnels concernés.

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

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

4.5 Risques financiers

4.5.1 Historique des pertes opérationnelles – Risques liés aux pertes prévisionnelles

Depuis sa création en 2005, la Société a enregistré chaque année des pertes opérationnelles. Au 31 décembre 2015, ses pertes nettes cumulées présentées en normes IFRS (report à nouveau inclus) s'élevaient à 32,3 millions d'euros, dont un bénéfice net de 12,6 millions d'euros au titre de l'exercice clos le 31 décembre 2015.

Ces pertes résultent principalement des frais de recherche et de développement internes et externes, notamment liés à la réalisation de nombreux essais in-vivo et cliniques. La Société pourrait subir de nouvelles pertes opérationnelles, plus importantes que par le passé, au cours des prochaines années, au fur et à mesure que ses activités de recherche et de développement se poursuivront, en particulier du fait :

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

- du développement de ses activités de recherche et de développement et, peut-être, de l'acquisition de nouvelles technologies, produits ou licences.

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

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

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

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

4.5.2 Ressources incertaines en capitaux et financements complémentaires incertains

La Société continuera dans le futur d'avoir des besoins de financement importants pour le développement de ses technologies et la poursuite de sa stratégie. Il se pourrait que la Société se trouve dans l'incapacité d'autofinancer sa croissance, ce qui la conduirait à rechercher d'autres sources de financement, moyennant le renforcement de ses fonds propres par voie d'augmentation de capital et/ou la souscription d'emprunts bancaires.

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

- des coûts plus élevés et des progrès plus lents que ceux escomptés pour ses programmes de recherche et de développement et ses études cliniques ;
- les coûts de préparation, de dépôt, de défense et de maintien de ses brevets et de ses autres droits de propriété intellectuelle ;
- l'ampleur des travaux de recherche préalables et des délais nécessaires à la signature d'accords de licence avec des partenaires industriels ;
- les coûts nécessaires pour répondre aux développements technologiques et aux marchés ;
- des coûts plus élevés et des délais plus longs que ceux escomptés pour l'obtention des autorisations réglementaires, y compris le temps de préparation des dossiers de demandes devant être soumis auprès des autorités compétentes ; et

- les nouvelles opportunités de développement de nouveaux produits ou d'acquisition de technologies, de produits ou de sociétés.

Il se peut que la Société ne parvienne pas à se procurer des capitaux supplémentaires quand elle en aura besoin, ou que ces capitaux ne soient pas disponibles à des conditions financièrement acceptables pour la Société. À défaut de disposer des fonds nécessaires, la Société pourrait devoir :

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

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

La réalisation de l'un ou de plusieurs de ces risques pourrait largement nuire à la Société, à son activité, à sa situation financière, à ses résultats, à son développement et à ses perspectives.

4.5.3 Risque de dilution

Dans le cadre de sa politique de motivation de ses dirigeants, administrateurs et employés, la Société a, depuis sa création, émis ou attribué des bons de souscription d'actions et des bons de souscription de part de créateurs d'entreprises (BSPCE), et a procédé à l'attribution gratuite d'actions. La dilution maximale pouvant être issue des instruments financiers existants au 31 décembre 2015 est de 4,25 % sur la base du capital pleinement dilué.

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

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

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

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

Au 31 décembre 2015 et depuis sa création en 2005, la Société a bénéficié des aides suivantes :

au 31 décembre 2015 (en milliers d'euros)	Montant Accordé	Montant Encaissé	Montant Remboursé
Avances Remboursables OSEO	3 470	3 470	1 620
Subventions OSEO - FEDER	605	605	
Avances Remboursables COFACE	91	91	
Total aides	4 166	4 166	1 620

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

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

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

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

Ainsi, en 2014, la Société a reçu la somme de 3,2 millions d'euros en remboursement du CIR déclaré au titre de l'année 2013 et a comptabilisé un CIR d'un montant de 3,5 millions d'euros au titre des dépenses générées en 2014. La Société ayant réalisé un bénéfice fiscal au titre de l'exercice 2014, le montant du CIR généré sur ces dépenses 2014 a ainsi pu être immédiatement imputé sur l'impôt sur les sociétés dû au titre de l'exercice 2014, dont le montant a ainsi été diminué de 4,1 millions d'euros à 0,6 million d'euros.

Au titre de l'année 2015, la Société a comptabilisé un montant de CIR de 6,8 millions d'euros qui apparaît dans ses créances et pour lequel elle va demander le remboursement en 2016.

Concernant 2015 et les années à venir, une remise en cause par l'administration fiscale des modes de calcul des dépenses de recherche et de développement retenus par la Société, ou la perte du bénéfice du CIR suite à un changement de réglementation ou à une contestation de l'administration fiscale ne peuvent être totalement exclues, même si la Société estime être en règle avec les exigences de documentation et d'éligibilité des dépenses. Si de telles situations devaient se produire, cela pourrait avoir un effet défavorable significatif sur les résultats, la situation financière et les perspectives de la Société.

4.6 Risques de marché

4.6.1 Risque de change

Les dépenses de la Société sont en grande partie contractées en euros, alors qu'à la suite de l'accord de licence et collaboration conclu avec Eli Lilly en décembre 2014, la majeure partie des futurs revenus de la Société, tout comme le versement initial perçu par la Société au titre de cet accord, seront 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. De plus, 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.

4.6.2 Risque de taux d'intérêt

À ce jour, la Société n'a contracté aucun emprunt, en dehors d'avances remboursables ne portant pas intérêts.

En revanche, 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 49,8 millions d'euros au 31 décembre 2014 et à 72 millions d'euros au 31 décembre 2015. 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.

4.6.3 Risque de liquidité

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

La trésorerie et les équivalents de trésorerie de la Société s'élevaient à 49,8 millions d'euros au 31 décembre 2014 et à 72 millions d'euros au 31 décembre 2015. La Société a procédé à une revue spécifique de son risque de liquidité et considère être en mesure de faire face à ses échéances à venir sur les 12 prochains mois. En effet, à fin décembre 2015, et après l'encaissement du milestone de 10 millions d'euros reçus de Lilly, la Société dispose de 72,1 millions d'euros de trésorerie et équivalents de trésorerie. En intégrant les dettes, composées essentiellement des avances remboursables Bpifrance à hauteur de 0,9 million d'euros, la trésorerie nette à cette même période se situe à 71,2 millions d'euros. Ce niveau de trésorerie permet à la Société de financer son programme clinique à venir (voir le paragraphe 6.1.3 du présent document de référence) et le développement de sa nouvelle plateforme technologique *Driveln*.

La Société considère, en particulier, être en mesure de faire face à ses prochains remboursements au titre des avances remboursables Bpifrance, étant précisé qu'aucun remboursement n'est prévu au cours de l'exercice 2016 (se référer aux paragraphes 22.1, 22.2 et 22.3 du présent document de référence pour un détail de ces différentes avances remboursables).

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

4.6.4 Risques sur actions

Néant.

4.6.5 Le 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. Sur les 13 derniers mois, celui-ci a fortement progressé. Ainsi, au 31 décembre 2014, l'action de la Société se négociait à un cours de 48,25 € contre 73,22 € au 31 décembre 2015. Le volume moyen d'opérations quotidiennes a par ailleurs considérablement augmenté sur cette même période, passant de près de 90 000 actions en 2014 à environ 70 580 actions négociées par jour en 2015. Enfin, à la suite de la cession de participations par certains actionnaires historiques de la Société, le flottant a également progressé de 48 % fin janvier 2015 à près de 60% fin décembre 2015.

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 de l'expiration d'un partenariat existant ;
- l'annonce de remaniements de l'équipe dirigeante de la Société ; et
- des annonces portant sur le périmètre des actifs de la Société (acquisitions, cession, etc.).

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

4.7 Assurances et couverture des risques

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

Le montant des charges payées par la Société au titre de l'ensemble des polices d'assurances susvisées s'est élevé respectivement à 110,5 milliers d'euros et 99 milliers d'euros au cours des exercices clos les 31 décembre 2014 et 2015.

Les polices d'assurance sont principalement les suivantes :

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

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

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

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

4.8 Faits exceptionnels et litiges

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

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

5 INFORMATIONS CONCERNANT LA SOCIETE

5.1 Histoire et évolution de la Société

5.1.1 Raison sociale et nom commercial de la Société

La Société a pour dénomination sociale : Adocia.

5.1.2 Lieu et numéro d'enregistrement de la Société

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

5.1.3 Date de constitution et durée

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

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

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

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

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

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

Les coordonnées de la Société sont les suivantes :

Téléphone : +33 (0) 4 72 61 06 10

Télécopie : + 33 (0) 4 72 36 39 67

Courriel : contactinvestisseurs@adocia.com

Site Internet : www.adocia.com

5.1.5 Événements importants dans le développement des activités de la Société

- Fin 2005 • Création de la Société par Gérard, Olivier et Rémi Soula par apport de 1,6M€
-
- 2006 • Recrutement des premiers salariés et emménagement sur l'ancien site de la société MERCK au 115, avenue Lacassagne à Lyon.
• Avance remboursable accordée par Bpifrance pour un montant de 2,25M€ sur le projet Ostéoporose.
-
- 2007 • Levée de fonds de 12M€ réalisée auprès d'AGF Private Equity (dorénavant IdInvest) comme chef de file, Société Générale Asset Management (dorénavant Amundi Private Equity), Viveris Management et Bioam Gestion, ainsi que deux investisseurs privés, Alain Tornier et Jean Deléage, et les fondateurs.
-
- 2009 • Seconde levée de fonds de 14M€ réalisée auprès des investisseurs historiques et complétée par deux nouveaux entrants : Innobio (CDC Entreprises) et SHAM.
• Signature du premier contrat de recherche (étude de faisabilité).
• Aide accordée par Bpifrance pour le projet Insuline pour un montant total de 840K€, dont 420K€ sous forme d'avance remboursable et 420K€ sous forme de subvention accordée par le FEDER.
-
- 2010 • Lancement d'une étude clinique de Phase I/II sur des patients atteints d'ulcère du pied diabétique (DFU) en Inde avec le produit BioChaperone PDGF-BB à la suite d'essais précliniques concluants.
• Lancement d'une étude clinique de phase I sur des volontaires sains avec l'insuline humaine à action rapide HinsBet à la suite d'essais précliniques concluants.
• Signature d'un nouveau contrat de recherche (études de faisabilité).
-
- 2011 • Résultats positifs de l'étude clinique de Phase I sur des volontaires sains avec l'insuline humaine à action rapide HinsBet.
• Lancement d'une étude clinique de phase IIa sur des patients diabétiques de type 1 avec l'insuline humaine à action rapide, HinsBet.
• Fin de l'étude clinique de Phase I/II sur des patients atteints d'Ulcer du Pied Diabétique (DFU) en Inde avec le produit BioChaperone/PDGF-BB.
• Signature d'un accord de licence et de collaboration avec le groupe pharmaceutique américain Eli Lilly and Company portant sur le développement et la commercialisation d'un analogue d'insuline à action rapide Humalog avec la technologie BioChaperone.
-
- 2012 • Introduction en bourse sur le marché réglementé d'Euronext à Paris avec un montant levé de 25,4M€ (net des frais liés à l'opération).
• Publication des résultats cliniques (étude de Phase I/II sur des patients atteints d'ulcère du pied diabétique et étude de Phase IIa sur des patients diabétiques de type 1 avec l'insuline humaine à action rapide).
• Lancement par Eli Lilly d'un essai de Phase I avec BioChaperone Lispro.
• Délivrance, par les agences américaines et européennes, du brevet couvrant la formulation Biochaperone PDGF-BB pour le traitement des plaies chroniques.
• Dépôt d'une demande d'autorisation, auprès des autorités réglementaires indiennes, pour une étude clinique de Phase III en Inde.
-
- 2013 • Avis scientifique de l'Agence Européenne des médicaments positif pour mener une seule étude européenne de phase III pour le traitement de l'ulcère du pied diabétique

- Adocia et Lilly mettent un terme à leur collaboration– Adocia regagne ses droits sur le développement d’insuline analogue ultra-rapide.
- Lancement d’une étude clinique de la combinaison d’insuline lente Glargine et d’une insuline analogue rapide.
- Acquisition d’une licence exclusive sur une nanotechnologie, DriveIn, qui améliore l’efficacité des agents anticancéreux en ciblant leur action dans les tumeurs.

2014

- Consolidation du portefeuille de brevets autour de son traitement de l’ulcère du pied diabétique (délivrance au Japon du brevet protégeant la composition BioChaperone® PDGF (Platelet Derived Growth Factor) et délivrance aux Etats unis du brevet sur le polymère BioChaperone® engagé dans la composition PDGF).
- Lancement d’une étude clinique de phase IIa sur la formulation d’insuline analogue ultra-rapide.
- Résultats cliniques positifs de l’étude de phase 1-2 de la combinaison de l’insuline lente Glargine et de l’insuline analogue rapide Lispro (BioChaperone® Combo).
- Résultats cliniques positifs de l’étude de phase 2a pour l’insuline ultra-rapide BioChaperone Lispro.
- Lancement d’une étude clinique de phase 2a d’escalade dose de l’insuline ultra-rapide BioChaperone® Lispro
- Résultats précliniques positifs pour une insuline ultra rapide concentrée, BioChaperone® Lispro U300
- Lancement d’une étude clinique de phase 2a sur HinsBet, insuline humaine à action rapide, dans le diabète de type 1
- Lancement d’une étude clinique de phase 3 en Inde sur le traitement de l’ulcère du pied diabétique
- Résultats positifs de l’étude clinique de dose-réponse de BioChaperone® Lispro U100, insuline ultra-rapide, chez des patients diabétiques de type 1
- Adocia et Lilly annoncent leur alliance pour co-développer une insuline ultra rapide grâce à la technologie BioChaperone®

2015

- Lancement d’une étude clinique de phase 1b chez des patients diabétiques de type 1 sur l’effet de l’insuline ultra-rapide BioChaperone® Lispro après le repas
- Résultats de phase 2a positifs pour l’insuline humaine rapide HinsBet
- Ouverture d’une filiale dans l’état du Delaware aux Etats-Unis.
- Réalisation d’un placement privé d’un montant d’environ 32M € auprès d’investisseurs spécialisés dans le domaine de la santé
- Résultats positifs de l’étude clinique de Phase 1b sur l’effet de l’insuline ultra-rapide BioChaperone® Lispro sur le contrôle glycémique après le repas chez des diabétiques de type 1 (dans le cadre du partenariat avec Lilly)
- Lancement de deux études cliniques de Phase 1b sur BioChaperone Combo : une étude sur l’effet de BioChaperone Combo sur le contrôle glycémique après le repas chez des diabétiques de type 1 et une étude évaluant les profils pharmacocinétique et pharmacodynamique de BioChaperone Combo chez les diabétiques de type 2

- Lancement d'une étude clinique pilote de bioéquivalence comparant BioChaperone Lispro U200 à BioChaperone Lispro U100 chez des sujets sains
 - Lancement d'une étude clinique de Phase 1b évaluant les effets de l'administration répétée de BioChaperone Lispro chez des diabétiques de type 1 (dans le cadre du partenariat avec Lilly)
 - Lancement d'une étude clinique de Phase 1b évaluant les effets de l'administration répétée de BioChaperone Lispro chez des diabétiques de type 2 (dans le cadre du partenariat avec Lilly)
 - Lancement d'une étude clinique de Phase 1b évaluant les effets de BioChaperone Lispro sur le contrôle de la glycémie post-prandiale chez des diabétiques de type 1 utilisant une pompe à insuline (dans le cadre du partenariat avec Lilly)
 - Résultats positifs de l'étude sur l'effet de BioChaperone Combo sur le contrôle glycémique après le repas chez des diabétiques de type 1
 - Résultats préliminaires positifs montrant un profil pharmacodynamique de BioChaperone Combo chez les diabétiques de type 2 supérieur à celui de Humalog Mix 75/25, et similaire à celui d'une double injection de Lantus et Humalog
 - Résultats positifs de l'étude clinique pilote de bioéquivalence comparant BioChaperone Lispro U200 à BioChaperone Lispro U100 chez des sujets sains et réception d'un paiement d'étape de 10 M\$
- 2016
- Lancement d'une étude de phase 1b évaluant l'insuline ultra rapide BioChaperone Lispro chez des sujets sains japonais (dans le cadre du partenariat avec Lilly)
 - Résultats principaux positifs d'une étude de phase 1b sur l'administration répétée d'insuline ultra-rapide BioChaperone Lispro chez des patients diabétiques de type 1
 - Accueil des experts du diabète de renommée internationale au sein d'un nouveau Conseil Medical

5.2 Investissements

5.2.1 Principaux investissements réalisés

Les principaux investissements réalisés par la Société au cours des deux derniers exercices correspondent essentiellement à l'acquisition de matériels de laboratoire, informatiques, de bureau ainsi que des parkings (se référer aux notes 3.1, 3.2 et 3.3 de l'annexe aux comptes consolidés établis en normes IFRS pour les exercices clos les 31 décembre 2014 et 2015 présentée au paragraphe 20.1 du présent document de référence).

(normes IFRS en milliers d'euros)	Exercice 2015 (12 mois)	Exercice 2014 (12 mois)
Immobilisations incorporelles		1
Immobilisations corporelles	1 434	347
Immobilisations financières	20	
TOTAL	1 454	349

5.2.2 Principaux investissements en cours et futurs

Pour l'année à venir, et afin d'accompagner sa croissance, la Société a prévu d'intensifier sa politique d'investissements, notamment en étendant ses locaux et en les aménageant avec de nouveaux matériels de laboratoire.

En date du 18 janvier 2016, la Société a signé une promesse de vente avec la Métropole de Lyon pour l'acquisition du bâtiment où sont situés ses locaux 115 avenue Lacassagne, 69003 Lyon. La promesse de vente porte sur le bâtiment dénommé « Pépinière Lacassagne » d'une surface totale de 7.120 m², le terrain sur lequel se trouve le bâtiment ainsi que 43 emplacements de parkings. Le prix d'acquisition de l'ensemble a été fixé à 5 millions d'euros, hors TVA et hors frais d'enregistrements. La Société prévoit de financer cette acquisition par emprunt bancaire (condition suspensive de la promesse).

La Société dispose de la jouissance immédiate du bien, et ce, dès la signature de la promesse de vente.

La signature de l'acte de vente devrait intervenir au cours du mois d'avril 2016.

6 APERCU DES ACTIVITES

6.1 Présentation générale d'Adocia

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

actifs. Ces travaux ont fait l'objet de plusieurs publications dans des journaux scientifiques internationaux de référence*.

En raison de leur grande efficacité, les chimiothérapies restent l'un des piliers du traitement en oncologie depuis plusieurs décennies. Ces molécules présentent cependant des effets secondaires majeurs, liés à leur action délétère sur les tissus sains en même temps que sur les tissus cancéreux. De ce fait, les traitements anti-cancéreux par chimiothérapie ont évolué vers des approches ciblées, soit en utilisant des molécules intrinsèquement ciblées, comme les anticorps monoclonaux, soit en développant des transporteurs pour les molécules de chimiothérapie permettant de cibler le traitement vers la tumeur en préservant les tissus sains. Adocia s'inscrit dans cette deuxième voie en développant DriveIn, une nanotechnologie biomimétique innovante pour la délivrance de médicaments en oncologie.

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

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

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

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

6.1.3 Modèle économique d'Adocia

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

La Société entend établir la preuve du concept d'efficacité médicale de ses formulations innovantes chez l'homme dans le cadre d'études cliniques de phase I-II, voire parfois se limiter à des études pré-cliniques avec une preuve du concept chez l'animal. Une fois la preuve du concept établie, Adocia entend licencier les produits issus de ses technologies à de grands acteurs de l'industrie pharmaceutique ou des dispositifs médicaux. Afin de valoriser ses technologies pour de nouvelles

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

applications et dans le but de signer par la suite des contrats de licence en cas de succès des premières études conduites, Adocia envisage également de signer des accords de développements collaboratifs à l'image de ce qu'elle réalise actuellement pour les anticorps monoclonaux.

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

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

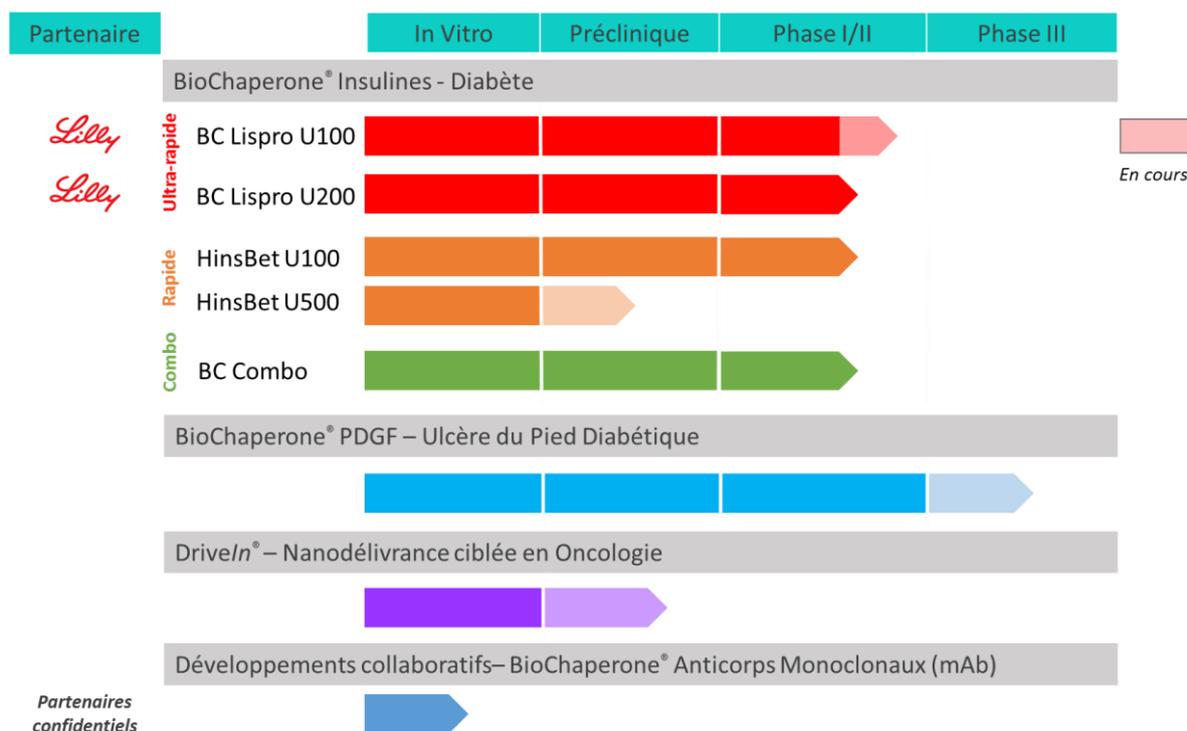


Figure 1 : Pipeline d'Adocia au 15/03/2015. Source : Adocia

Au cours de l'année 2015, Adocia a poursuivi le développement et l'extension de sa franchise insuline :

BioChaperone Lispro, insuline ultra rapide : depuis la signature de l'accord de licence entre Adocia et Lilly en décembre 2014, les deux sociétés ont lancé 5 études cliniques portant sur BioChaperone Lispro U100. Une première étude a permis de montrer le bénéfice de BioChaperone Lispro sur le contrôle post-prandial de la glycémie après la prise d'un repas standardisé chez des diabétiques de type 1. La deuxième a confirmé que BioChaperone Lispro améliorait le contrôle de la glycémie post-prandiale comparé à Humalog au début et à la fin d'une période de traitement ambulatoire de 14 jours, durant laquelle chaque traitement était administré trois fois par jour chez des patients diabétiques de type 1. Trois études sont en cours : une première étude s'intéresse à l'effet de l'administration répétée de BioChaperone Lispro U100 chez des diabétiques de type 2. La deuxième étude évalue BioChaperone Lispro U100 chez des diabétiques de type 1 utilisant une pompe à insuline. La troisième étude évalue les profils pharmacocinétique et pharmacodynamique de BioChaperone Lispro U100 chez des sujets sains Japonais. Les résultats des études en cours sont attendus durant le premier semestre 2016.

Adocia a également lancé une étude pilote de bioéquivalence comparant BioChaperone Lispro U200 à BioChaperone Lispro U100, dont les résultats positifs ont été annoncés conjointement

en décembre 2015. Ces derniers résultats positifs ont déclenché un paiement d'étape de 10 millions de dollars par Lilly.

- **BioChaperone Combo**, combinaison unique de l'insuline lente glargine et de l'insuline rapide lispro : deux études cliniques de Phase 1b sur BioChaperone Combo ont été lancées en 2015. La première étude a permis de démontrer que le profil pharmacocinétique et pharmacodynamique favorable observé pour BioChaperone Combo chez des diabétiques de type 1 dans une étude précédente se traduisait par une amélioration du contrôle de la glycémie post-prandiale par rapport à Humalog Mix75/25. La deuxième étude, réalisée sur des diabétiques de type 2, a permis d'observer que le profil pharmacodynamique de BioChaperone Combo chez ces patients était supérieur à celui de HumalogMix 75/25 et similaire à celui d'une double injection Lantus et Humalog.
- **HinsBet**, BioChaperone insuline humaine : les résultats de l'étude clinique de Phase II publiés en février 2015 démontrent qu'HinsBet est supérieur à Humulin® (insuline humaine, Eli Lilly) et a une efficacité identique à celle d'Humalog® (insuline lispro, Eli Lilly) durant la première heure.

Pour son projet relatif au traitement de l'ulcère du pied diabétique, Adocia a obtenu en août 2014 l'autorisation des autorités indiennes pour lancer un essai clinique de Phase III. Le lancement de cette étude, dont le dossier avait été déposé en septembre 2012, avait été longtemps retardé du fait d'une réorganisation des autorités réglementaires indiennes (DCGI) Les premiers patients ont été recrutés au cours du mois de décembre 2014.

Par ailleurs, Adocia continue à collaborer avec de grandes sociétés pharmaceutiques en réalisant des études de faisabilité sur des formulations innovantes d'anticorps monoclonaux.

Les études cliniques prévues en 2016 sont résumées dans le tableau ci-dessous, étant précisé qu'il n'intègre pas les études prévues dans le cadre du partenariat avec Lilly, qui sont confidentielles :

Programme	Produit	Etude	Date d'initiation prévue (1)
BioChaperone® Lispro	BC Lispro U100	Poursuite du développement avec Eli Lilly – détails confidentiels	2016
BioChaperone® Combo Insulines Rapide et Lente	BioChaperone® Combo	Projet de lancement d'une étude clinique de phase Ib/IIa sur patients diabétiques de type 2 sous insuline basale pour évaluer la performance de BioChaperone Combo injecté une fois par jour en tant qu'option de traitement d'intensification	2 ^{ème} trimestre 2016
BioChaperone® Combo Insulines Rapide et Lente	BioChaperone® Combo	Projet de lancement d'une étude clinique de phase Ib/IIa sur patients diabétiques de type 2 pour observer la progression de BioChaperone Combo vers le « steady state »	2 ^{ème} trimestre 2016
HinsBet® U100 Insuline humaine rapide	HinsBet® U100	Projet de lancement d'une étude clinique de phase Ib/IIa sur patients diabétiques de type 1 pour mesurer du contrôle de la glycémie au moment du repas	2 ^{ème} trimestre 2016
HinsBet® U500 Insuline humaine rapide concentrée	HinsBet® U500	Projet de lancement d'une étude clinique de phase Ib/IIa sur patients diabétique de type 1 (PK/PD)	4 ^{ème} trimestre 2016

BioChaperone PDGF-BB	BC PDGF-BB	Projet de lancement d'une étude clinique de Phase III aux USA (en cas de résultats positifs de l'étude en Inde)	2 ^{ème} semestre 2016
BioChaperone PDGF-BB	BC PDGF-BB	Projet de lancement d'une étude clinique de Phase III en Europe (en cas de résultats positifs de l'étude en Inde)	2 ^{ème} semestre 2016

Tableau 1 : Synthèse des études cliniques prévues par Adocia pour l'année 2016

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

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

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

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

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

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

Dans l'hypothèse où les résultats des essais de phase II et III démontreraient un réel avantage en termes de bénéfices par rapport aux risques, le nouveau médicament serait susceptible de recevoir son AMM (autorisation de mise sur le marché) de la part des autorités réglementaires compétentes.

6.1.4 Des avantages concurrentiels forts

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

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

* Tufts Center for the Study of Drug Development - 2007

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

Marché	Taille estimée
Complexe BioChaperone – Facteur de Croissance PDGF-BB	
Traitement de l'ulcère du pied diabétique	2,2 Mds \$
Insulines BioChaperone	
BioChaperone-Insuline humaine à action rapide	1 Mds \$
BioChaperone-Insuline analogue à action ultra-rapide	4,6 Mds \$
BioChaperone combinant une insuline à action rapide et une insuline à action lente formant une Combo-Insuline unique	5 Mds \$
mAbs BioChaperone	
Anticorps monoclonaux	> 13 Mds \$
Oncologie	
DriveIn	48 mds \$

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

Au-delà de la prise en compte de réponses innovantes à des besoins de santé publique, la stratégie d'Adocia a également été conçue par son management afin de tenir compte du contexte pharmaco-économique mondial. En effet, l'augmentation de la prévalence* et de l'incidence* des pathologies visées par Adocia ainsi que l'accroissement et le vieillissement de la population dans un contexte de

politique de maîtrise des dépenses de santé publique dans les pays occidentaux et l'accroissement de la demande émanant des pays émergents ne permettront plus de développer des traitements sans prendre en compte leurs coûts. Les tiers responsables financièrement des remboursements contestent de plus en plus vigoureusement les prix des médicaments et des services. Ils examinent non seulement leur sécurité, leur Compliance et leur efficacité, mais également leur efficience en fonction de leur coût. Les pressions politiques, économiques et réglementaires, l'essor des médicaments génériques ainsi que la mondialisation entraînent une mutation profonde de l'industrie pharmaceutique. Dans ce contexte, Adocia apporte des réponses crédibles :

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

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

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

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

En juillet 2013, Adocia et Eli Lilly and Company (ci-après « **Eli Lilly** ») avaient mis fin à l'accord de licence et de collaboration signé en décembre 2011 portant sur le développement et la commercialisation d'un analogue d'insuline à action rapide (insuline lispro, Humalog) avec la technologie BioChaperone (« **BioChaperone® Lispro** »).

En décembre 2014, Adocia et Eli Lilly ont annoncé qu'ils avaient signé un nouvel accord de licence et de collaboration exclusif et mondial portant à nouveau sur le développement et la commercialisation d'un analogue d'insuline à action rapide Humalog avec la technologie BioChaperone (« **BioChaperone®** »).

Lispro»). Cet accord fait suite à l'obtention de résultats cliniques positifs dans le cadre de deux études cliniques menées en 2014. La première étude clinique a renseigné la performance pharmacocinétique et pharmacodynamique de BioChaperone Lispro chez des patients diabétiques de type 1. Ces résultats ont fait l'objet de deux posters aux congrès scientifiques de référence dans le traitement du diabète, l'ADA à San Francisco en juin 2014 et l'EASD à Vienne en septembre 2014. La deuxième étude clinique a démontré la linéarité de l'effet de BioChaperone Lispro sur une gamme standard de doses d'insuline.

La stratégie d'Adocia est de rester concentrée sur l'innovation, partie ayant la plus forte valeur ajoutée. La Société s'est assurée que les formulations qu'elle développe soient aisément industrialisables à grande échelle pour ses partenaires. La signature d'accords de licence permettra à la Société de rester concentrée sur ses avantages compétitifs dans la chimie des polymères et la délivrance de médicaments en s'appuyant sur sa propre expertise et sur celle de ses partenaires qui se chargeront du développement clinique, des questions réglementaires, de la production, du marketing et de la commercialisation des produits. De même, en ce qui concerne le traitement de l'ulcère du pied diabétique ou les Insulines BioChaperone, les études cliniques réalisées sont externalisées à des sociétés prestataires de services reconnues et certifiées. Près de 80% des effectifs de la Société est ainsi constitué de chercheurs aux profils variés (chimistes, physico-chimistes, biologistes, vétérinaires) qui sont entièrement dédiés au développement de produits innovants à partir des technologies BioChaperone et DriveIn. Les résultats des travaux des équipes d'Adocia ont ainsi fait l'objet de nombreux brevets visant à protéger solidement les innovations de la Société. La politique de protection de la propriété intellectuelle de la Société couvre les composés BioChaperone, les complexes « BioChaperone / Molécules thérapeutiques » ainsi que les applications thérapeutiques de ces derniers.

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

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

6.2 Les technologies d'Adocia

6.2.1 BioChaperone, une plateforme technologique unique aux applications multiples

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

6.2.1.1 La genèse de la technologie BioChaperone

La capacité de l'héparine*, polysaccharide* naturel, à former des complexes moléculaires avec des facteurs de croissance a été mise en évidence il y a une quinzaine d'années. Cette association avec

l'héparine a permis d'identifier trois propriétés majeures d'augmentation de l'efficacité du facteur de croissance : (i) l'augmentation de sa solubilité, (ii) la protection du facteur de croissance contre la dégradation enzymatique et (iii) l'extension de son temps d'action.

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

Morphogenèse et réparation tissulaire	
<p>Morphogènes Activine Protéine de morphogène osseuse (BMP-2,- 4) Chordine Peptides Frizzled Sonic hedgehog (SHH) Peptides Sprouty Wnt (1-13)</p> <p>Constituants de la matrice extracellulaire Fibrine Fibronectine Collagène interstitiel Laminines Pléiotrophine (HB-GAM) Ténascine</p> <p>Thrombospondine</p> <p>Vitronectine</p> <p>Facteurs de remodelage tissulaire Activateur tissulaire du plasminogène Inhibiteur d'activateur du plasminogène Protéase nexin</p>	<p>Coagulation Antithrombine III Facteur Xa Leuserpine Inhibiteur de la voie du facteur tissulaire Thrombine</p> <p>Facteurs de croissance Facteurs de croissance épidermique (EGF) Amphiréguline Bêtacelluline Heparin-binding GF Neurégulines Facteur de croissance des fibroblastes (FGF 1-15) Facteur de croissance Insuline-like (IGF-II) Facteur de croissance dérivé des plaquettes (PDGF-AA) Facteur de croissance transformant bêta (TGF-β1, 2) Facteur de croissance vasculaire endothéliale (VEGF-165, 189)</p> <p>Protéines de liaison de facteurs de croissance (BP) Follistatine Protéines de liaison (IGFBP-3, -5) TGF-β BP</p> <p>Protéinases Élastase du neutrophile Cathepsine G</p>

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

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

Ces polymères innovants, baptisés BioChaperone, sont basés sur un squelette de sucre (dextran ou pullulane, par exemple) modifié à la fois par des groupes anioniques* (formation chimique portant une charge électrique négative) et par des acides aminés hydrophobes. Adocia a ensuite étendu la famille BioChaperone à d'autres composés plus courts (oligomères et petites molécules) partageant les mêmes propriétés.

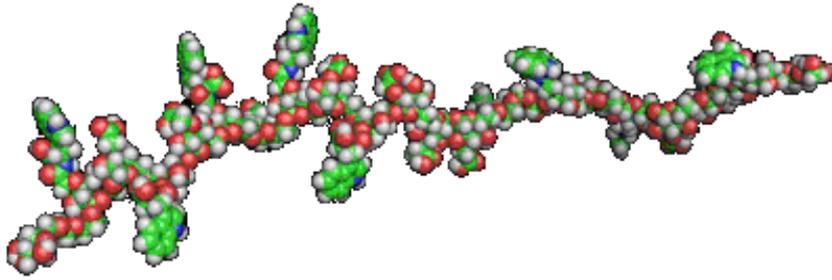
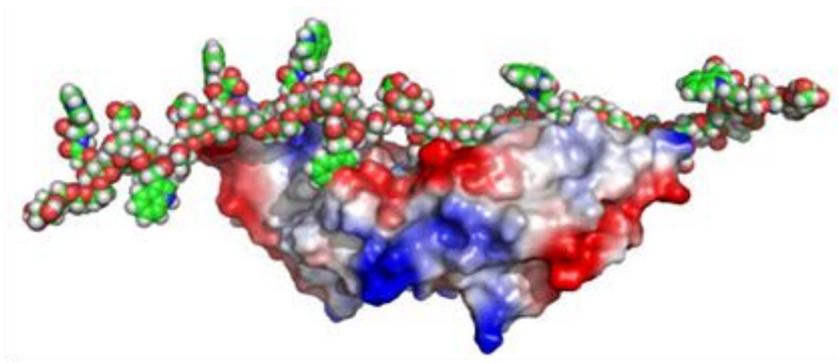


Figure 2 : Représentation tridimensionnelle d'un polymère BioChaperone basé sur un squelette de Dextran.
Source : Adocia

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



Source : Adocia

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

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

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

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

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

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

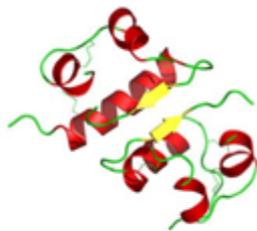
thérapeutiques, aboutissant à des produits considérés comme « Best-In-Class » c'est-à-dire ayant les meilleurs effets thérapeutiques dans leur classe thérapeutique.

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

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

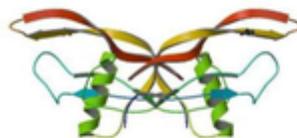
A ce jour, les équipes de chercheurs Adocia ont développé plus de trois cents cinquante composés BioChaperone et constitué ainsi une véritable collection destinée à s'enrichir dans le temps. Les principaux éléments de variation de ces composés sont leur taille, la nature et le nombre des greffons anioniques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

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



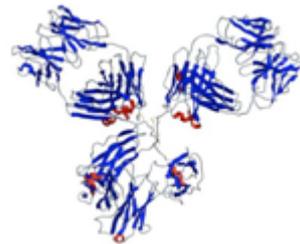
Hormones

Ex : Insuline (5,8kDa)



Facteurs de croissance

Ex : PDGF-BB (26 kDa)



Anticorps Monoclonaux

Ex : IgG (150 kDa)

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

(se référer au paragraphe 6.4 « Les pathologies visées par la technologie BioChaperone »).

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

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

6.2.2.1 *La chimiothérapie, base du traitement du cancer*

Les chimiothérapies forment l'un des piliers du traitement du cancer depuis plusieurs décennies du fait de leur grande efficacité. Les traitements par chimiothérapie engendrent cependant des effets secondaires importants en agissant tant sur les tissus sains que sur les tissus cancéreux. Afin de réduire

sensiblement ces effets secondaires, les traitements anti-cancéreux par chimiothérapie ont évolué vers des approches ciblées, soit en utilisant des molécules intrinsèquement ciblées, comme par exemple les anticorps monoclonaux, soit en recourant à des transporteurs pour les molécules de chimiothérapie afin de cibler le traitement vers la tumeur tout en préservant les tissus sains. Adocia s’inscrit dans cette deuxième voie en développant *DriveIn*, une nanotechnologie biomimétique innovante pour la délivrance de médicaments en oncologie.

6.2.2.2 Les nanoparticules : une méthode de délivrance efficace

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

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

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

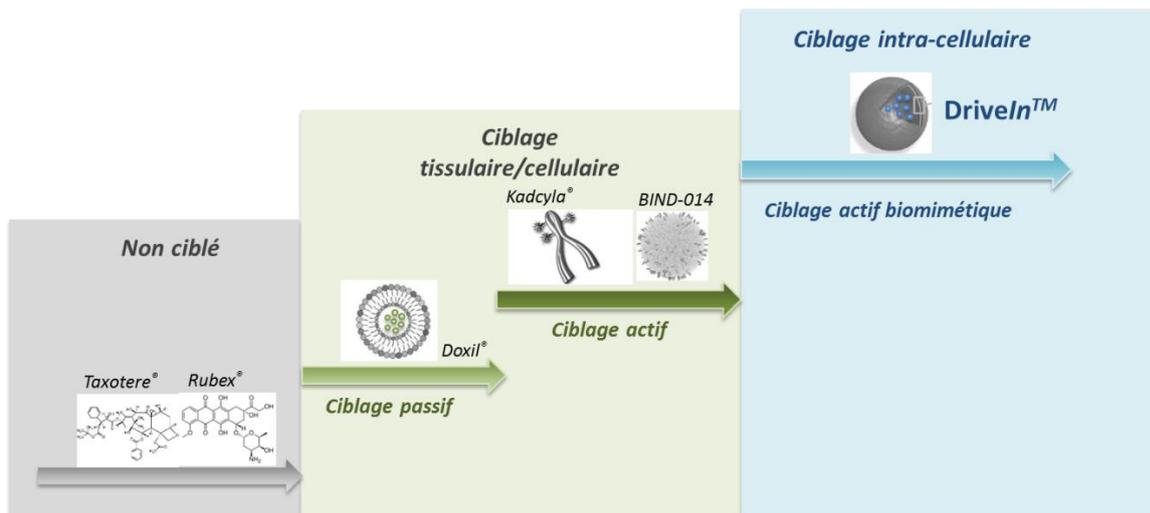


Figure 4 : Evolution des méthodes de délivrance thérapeutique vers un ciblage actif et permettant une délivrance intracellulaire du médicament.

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

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

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

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

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

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

système immunitaire, mais leur affinité pour leur ligand et leur capacité d'internalisation restent intactes.

- Ciblage : la surface couverte d'acide hyaluronique de DriveIn permet un ciblage actif des cellules surexprimant CD44. Par ailleurs, le design nanoparticulaire de DriveIn permet également de bénéficier de l'effet EPR (ciblage passif), qui concentre les nanoparticules dans l'environnement tumoral.

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

DriveIn, une plateforme versatile pour optimiser la délivrance d'une large gamme de molécules

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

6.3 Les technologies concurrentes

6.3.1 Les thérapies cellulaires

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

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

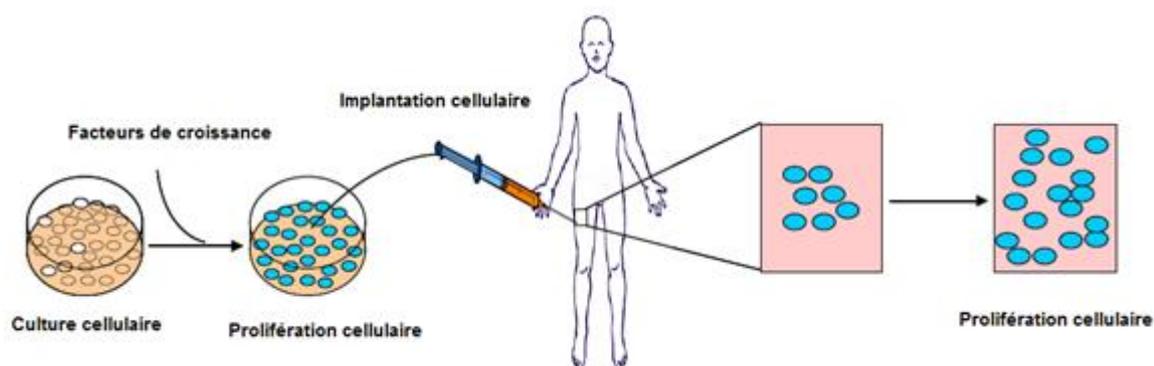
- leur capacité d'auto-renouveau (capacité à se multiplier à l'identique pour produire de nouvelles cellules souches) ;
- leur capacité de différenciation (capacité à engendrer des cellules spécialisées constituant les différents tissus et organes sous certaines conditions de milieu) ; et
- leur capacité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

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

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

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

Illustration du mécanisme de la thérapie cellulaire



Source : ADOCIA

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

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

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

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

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

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

Aujourd'hui, une quarantaine de produits est commercialisée à travers le monde et le marché global des thérapies cellulaires et tissulaires pourraient atteindre 2.7 milliards de dollars dès 2015³. D'importants travaux de recherches sont également menés, notamment par des sociétés américaines

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

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

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

6.3.2 La thérapie génique

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

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

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

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

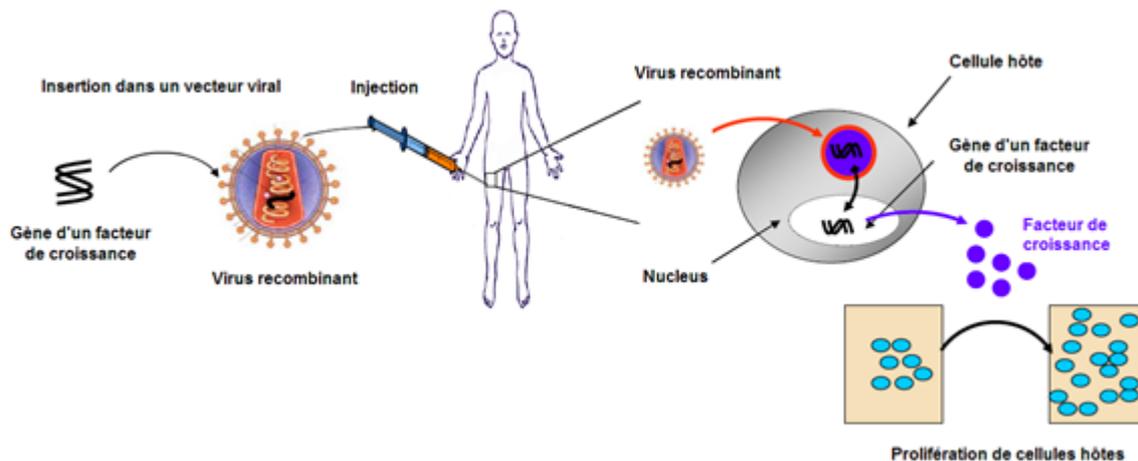


Figure 5 : Représentation schématique du procédé impliqué dans la thérapie génique. Source : ADOCIA

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

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

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

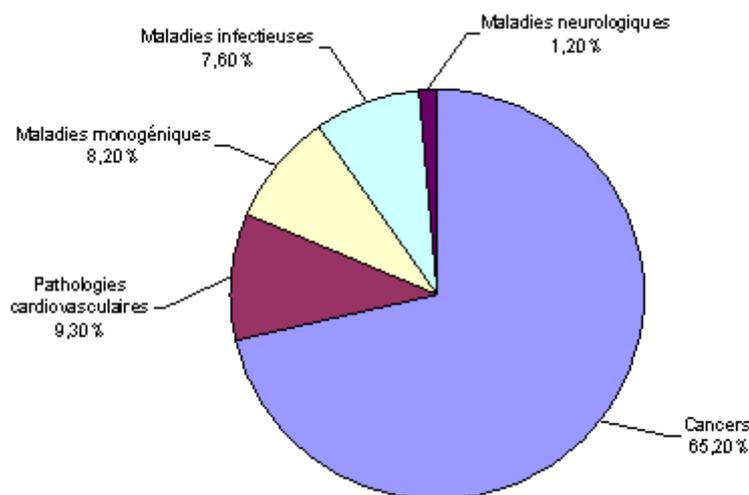


Figure 6 : Répartition des essais cliniques de thérapies géniques en fonction des indications visées en 2008. Source : Inserm

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

6.3.3 Anticorps monoclonaux

Dans le traitement du cancer, les anticorps monoclonaux se sont imposés comme un traitement très efficace en complément d'une chimiothérapie. Les anticorps monoclonaux interfèrent avec une voie de signalisation en bloquant les récepteurs cibles ou en captant des molécules actives. Le traitement par anticorps monoclonal est souvent associé à un test compagnon qui permet de déterminer à l'avance si le patient peut ou non bénéficier de ce traitement. Ce schéma thérapeutique a été validé avec le développement de l'Herceptin® pour les patientes atteintes de cancer du sein HER2-positifs. Les principaux anticorps monoclonaux utilisés en oncologie sont présentés dans le Tableau 4 : Best-sellers parmi les anticorps monoclonaux (Source : DataMonitor Healthcare, 2013). Les anticorps monoclonaux restent le plus souvent administrés dans un schéma thérapeutique qui continue à intégrer la chimiothérapie classique.

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

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

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

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

6.3.4 Thérapie génique et immunothérapie cellulaire

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

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

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

6.4 Les produits d'Adocia développés avec la technologie BioChaperone

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

Adocia a perfectionné un traitement existant pour le marché de la cicatrisation et plus particulièrement de l'ulcère du pied diabétique. Ce traitement consiste en l'application d'un spray constitué à partir d'un complexe formé par BioChaperone et le facteur de croissance PDGF-BB (*Platelet Derived Growth Factor – BB*) déjà autorisé pour cette indication avec la commercialisation du gel Regranex® (Smith & Nephew). Le traitement développé par Adocia pourrait être également utilisé pour l'ulcère veineux, ainsi que pour le traitement des escarres et des brûlures. Après l'étude clinique de Phase I-II conduite en Inde, Adocia a obtenu en août 2014 l'autorisation de l'agence réglementaire indienne, la DCGI, de conduire une étude de Phase III en Inde. Cette étude est en cours. Adocia envisage de mener également des études de phase III en Europe et aux Etats-Unis.

6.4.1.1 Le traitement de l'ulcère du pied diabétique

6.4.1.1.1 La pathologie

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

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

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



Pied diabétique consécutif à une neuropathie



Pied diabétique consécutif à une artériopathie

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

La neuropathie

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

L'origine de la neuropathie est essentiellement métabolique. L'accumulation de sorbitol*, au pouvoir sucrant, au niveau du nerf, crée un œdème entraînant la destruction des fibres nerveuses⁹. Ces dernières, qu'elles soient sensitives, motrices ou végétatives, peuvent être touchées dans le cadre de la neuropathie diabétique. L'atteinte sensitive prédomine et la sensibilité à la douleur disparaît graduellement. Dans les cas les plus extrêmes, les patients continuent à marcher sans même se rendre compte qu'ils ont une plaie plantaire qui s'aggrave.

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

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

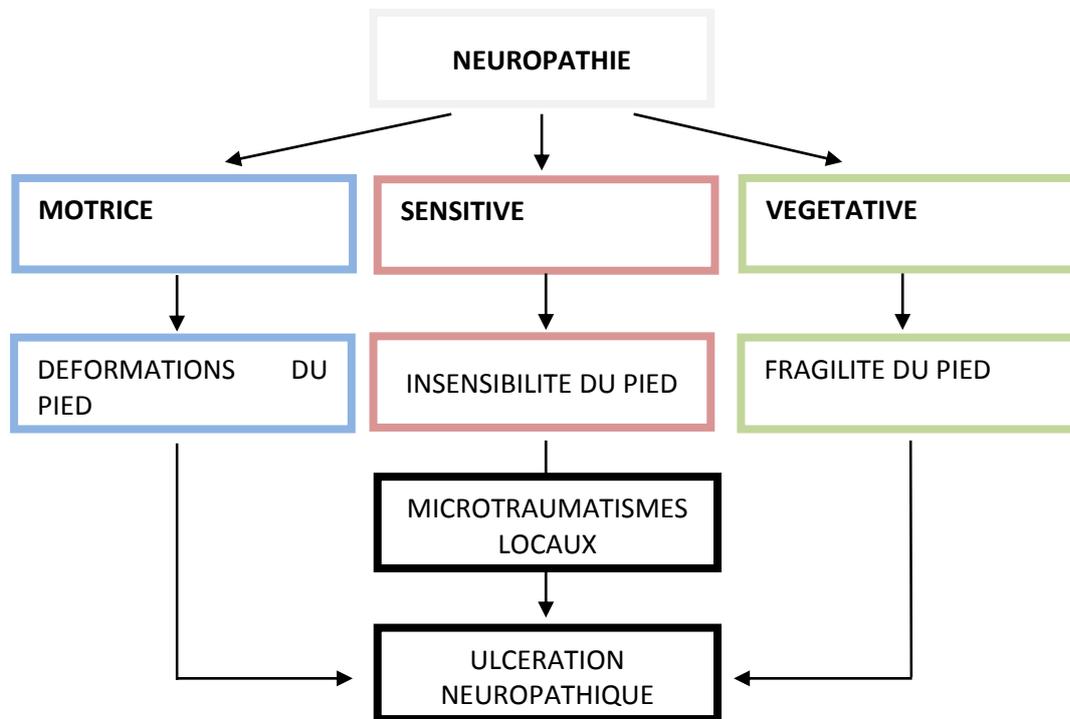


Figure 8 : Rôle des différentes atteintes du système nerveux périphérique dans l'apparition des ulcères du pied diabétique. Source : d'après Le Pied diabétique – Etat des Lieux en 2005, Dr J-L. Richard (Service des maladies de la nutrition et Diabétologie, CHU de Nîmes)

L'artériopathie

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

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

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

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

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

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

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

Caractéristiques cliniques des ulcères du pied diabétique

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

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

L'infection

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

Les données épidémiologiques

Le pourcentage de diabétiques qui développeront, au cours de leur vie, un ulcère du pied est estimé au niveau mondial à 15%¹⁴. Le nombre de diabétiques atteint d'un ulcère du pied au niveau mondial est de 10 millions¹⁵. Aux Etats-Unis, le nombre de diabétiques est estimé à 25,8 millions¹⁶ et la prévalence des ulcères parmi ces patients est estimée à 5% chaque année¹⁷, soit un nombre d'ulcères dépassant 1 million aux Etats-Unis. Ce nombre devrait être sensiblement équivalent en Europe dans la mesure où le nombre de diabétiques ainsi que la prévalence des ulcères du pied diabétiques sont comparables. Le nombre d'amputations par an dans le monde dues au diabète est évalué à plus d'un million¹⁸, le diabète constituant ainsi la première cause d'amputation non traumatique des pieds dans les pays développés.

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

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

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

¹⁶ American Diabetes Association

¹⁷ Vincent Lopez Row, Diabetic Ulcers, Medscape Reference

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

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

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

6.4.1.1.2 *Le marché*

Le marché global de l'ulcère du pied diabétique a été récemment estimé à 3 milliards de dollars²⁵ par le laboratoire pharmaceutique britannique SHIRE, lors de l'annonce le 17 mai 2011 de l'acquisition menée pour 750 millions de dollars de la société ADVANCED BIOHEALING, qui détient le produit DERMAGRAFT® (acquis par Organogenesis en 2014) autorisé dans le traitement de cette pathologie.

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

Les trois grands types de traitement sont :

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

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

En parallèle de la décharge du pied, on peut également avoir recours à des soins locaux après débridements de la plaie avec l'objectif d'assécher et de délimiter la nécrose. Ces soins locaux nécessitent, *a minima*, le recours à des pansements primaires* bien que ceux-ci n'aient démontré

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

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

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

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

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

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

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

aucun bénéfice sur la cicatrisation²⁶. En outre, la thérapie par pression négative (VAC pour *vacuum-assisted closure*), correspondant à une aspiration continue de la plaie afin d'améliorer ainsi la cicatrisation²⁷, s'est développée.

Enfin, il est possible d'appliquer sur la plaie un gel, le Regranex® (Smith & Nephew) dont le principe actif, la bécaplermine, est une recombinaison génétique du facteur de croissance PDGF-BB (*Platelet Derived Growth Factor – BB*). Ce gel stimule la granulation* et la cicatrisation des ulcères diabétiques chroniques profonds. Regranex® a obtenu l'autorisation de mise sur le marché (se référer au paragraphe 6.5.1.3 « La concurrence ») en 1997 aux Etats-Unis et en 1999 en Europe.

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

Un problème socio-économique majeur

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

6.4.1.1.3 Une première étude clinique de phase II en Inde

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

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

Cette étude consistait à évaluer sur 192 patients, répartis en quatre groupes, trois doses de PDGF-BB différentes (14,5, 43,75 et 87,5 µg par cm² et par semaine) en comparaison avec Regranex® (43,5 µg par cm² et par semaine). Les traitements BioChaperone PDFG-BB ont été administrés une fois tous les

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

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

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

deux jours alors que Regranex® a été appliqué tous les jours selon le mode opératoire qui a été approuvé par les agences américaines et européennes. L'étude n'a pas été réalisée en aveugle du fait de la différence évidente entre les deux médicaments, un spray pour BioChaperone PDGF-BB et un gel pour Regranex®. Les traitements ont duré au maximum 20 semaines ou moins si la cicatrisation complète survenait plus tôt. L'objectif de l'étude était d'établir pour chacune des doses la non-infériorité du BioChaperone PDGF-BB par rapport à Regranex®.

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

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

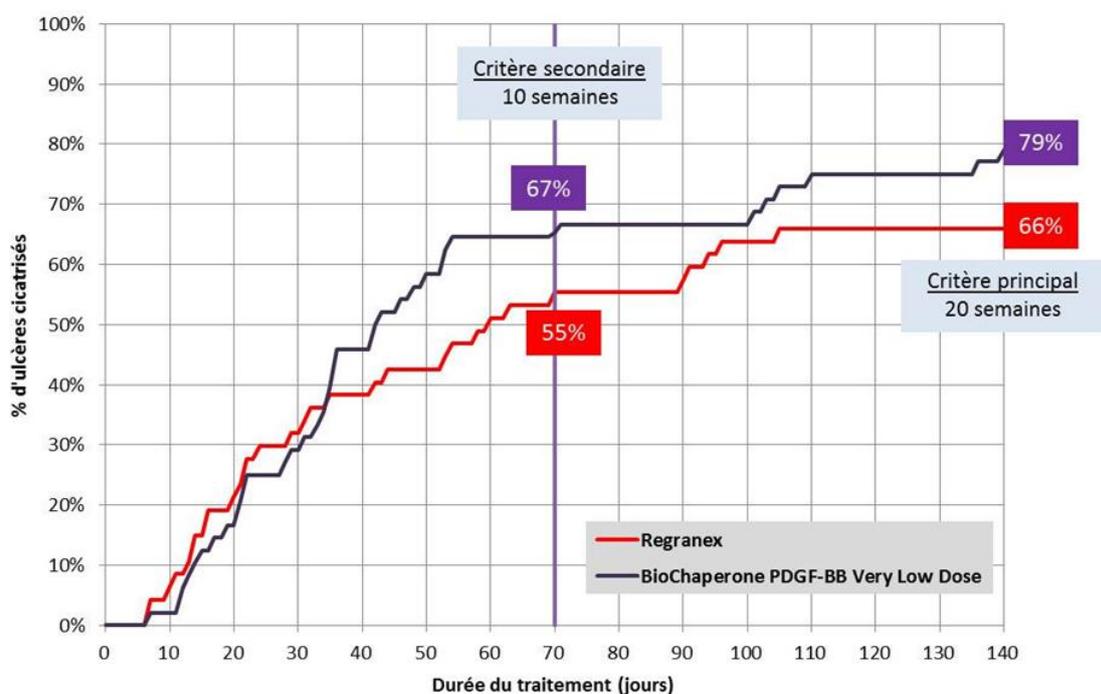


Figure 9 : Incidence de la cicatrisation complète de l'ulcère du pied diabétique (résultats définitifs) lors de l'essai clinique de Phase II évaluant le traitement de l'ulcère du pied diabétique par BioChaperone PDGF-BB. Source : Adocia

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

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

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

6.4.1.1.4 Les études cliniques en cours et à venir

En septembre 2012, Adocia a déposé une demande d'autorisation auprès des autorités réglementaires indiennes pour poursuivre le développement clinique de son produit et lancer un essai clinique de phase III. Mais le dossier a été bloqué en raison de la réorganisation de l'agence réglementaire indienne qui s'est traduite par une interruption de plus de 6 mois en 2013 de l'examen de tous les dossiers de demande d'essais.

En août 2014, la DCGI (Drug Controller General of India) a enfin autorisé Adocia à engager son étude clinique de Phase III en Inde. Les premiers patients ont été recrutés en décembre 2014. Les résultats de cette étude sont prévus pour le premier semestre 2016. L'objectif de cette étude est de démontrer la supériorité du complexe BioChaperone PDGF-BB vs. Placebo sur 252 patients répartis en deux groupes.

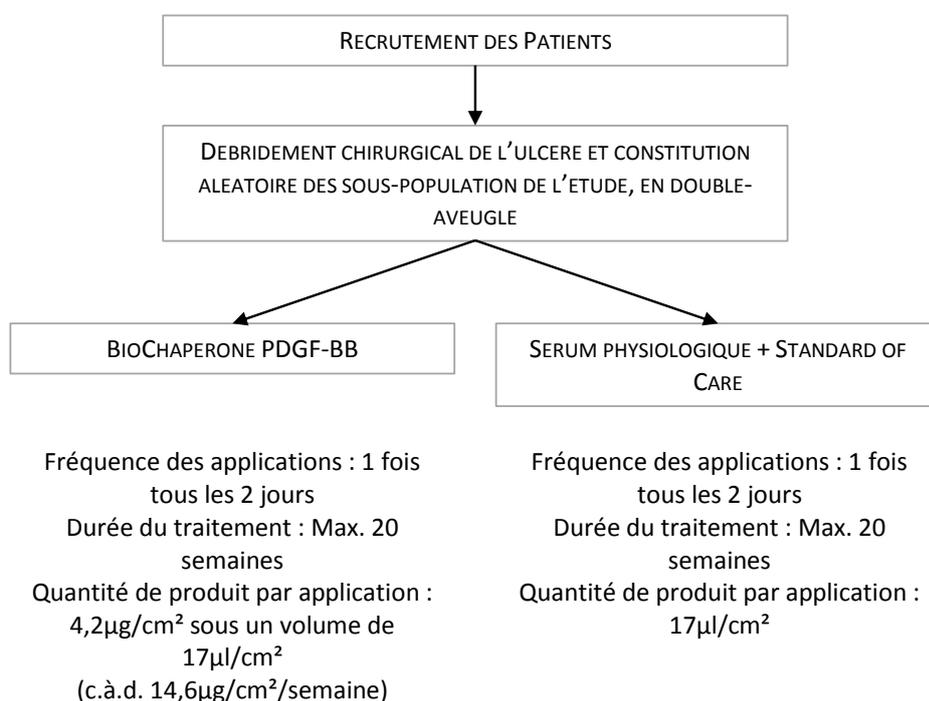


Figure 10 : Conception de l'étude clinique de Phase III BioChaperone PDGF-BB vs. Standard of Care

Les critères cliniques sont :

- Critère primaire : le pourcentage de patients atteignant une cicatrisation complète de l'ulcère au terme des 20 semaines de traitement.
- Critères secondaires :
 - le pourcentage de patients atteignant une cicatrisation complète de l'ulcère au terme de 10 semaines de traitement,
 - la durée nécessaire à la cicatrisation totale de l'ulcère,

- le taux de réduction de la surface de l'ulcère au cours du traitement
- le taux de récurrence de l'ulcère après un suivi de 3 mois post-cicatrisation.

Les résultats de cette étude serviront de support au dossier de demande d'autorisation de mise sur le marché auprès des autorités locales, envisagé à présent fin 2016. Cette étude a été confiée à Makrocare, une « *Contract Research Organization* » (CRO) agissant au niveau international (Etats-Unis, Europe, Singapour, Japon et Inde) et travaillant selon les « *Good Clinical Practices* » (GCP).

Adocia envisage ensuite de lancer deux études cliniques de phase III, l'une en Europe et l'autre aux Etats-Unis, sur le second semestre 2016. Ces études viseraient particulièrement les ulcères du pied dont les causes sont neuro-vasculaires et pour lesquels la cicatrisation est plus difficile. Comme annoncé dans le communiqué de presse du 18 mars 2013 (cf. chapitre 12), l'EMA a confirmé qu'une seule étude de phase III menée en Europe serait requise pour l'AMM, et que les données cliniques de l'étude de phase III menées en Inde seraient recevables dans le cadre de la demande d'AMM.

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

6.4.1.1.5 *Les avancées apportées par la technologie BioChaperone*

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

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

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

6.4.1.2 *Les traitements à venir*

6.4.1.2.1 *Le traitement de l'ulcère veineux*

L'ulcère de la jambe est caractérisé par une plaie cutanée chronique ne cicatrisant pas de manière spontanée. Différentes causes peuvent être à l'origine de cette plaie : des dysfonctionnements vasculaires (veineux, artériels ou mixtes), des infections, des hémopathies, des cancers ou des

maladies inflammatoires. 80%³⁰ des cas d'ulcère de la jambe résultent de dysfonctionnements veineux (reflux sanguin veineux, obstruction créant une stase* veineuse), on parle alors d'ulcère veineux.



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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

jusqu'à 1,69% au sein d'un échantillon de 50.000 britanniques dans le cadre d'une étude conduite sur cette pathologie³⁴.

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

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

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

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

6.4.1.2.2 *Les escarres*

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

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

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

La gravité des lésions va de l'apparition d'une simple rougeur de la peau, en passant par un œdème plus ou moins dur, à la nécrose de la peau puis des muscles et de la graisse (tissu adipeux). L'aggravation des lésions peut aller jusqu'à une atteinte du tissu osseux s'accompagnant quelquefois d'une ostéite (inflammation osseuse). En l'absence de traitement, outre l'extension de l'œdème, le principal risque est la surinfection pouvant conduire, dans les cas les plus graves, à l'amputation. Le traitement, qui varie selon le stade de l'escarre, passe essentiellement par des soins locaux et l'utilisation de pansements tels que les hydrocolloïdes pour permettre la régénération de la peau. Dans les cas les plus graves, une greffe de peau peut s'avérer nécessaire. En parallèle, l'utilisation d'antidouleurs, voire de produits à base de morphine, est généralement indispensable.

6.4.1.2.3 *Les brûlures*

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

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

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

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

6.4.1.3 La concurrence

6.4.1.3.1 Regranex®

Regranex® est un hydrogel non-stérile qui se présente en tubes multidoses contenant 100 µg de rhPDGF-BB par gramme (0,01%) commercialisé (à la date du présent document de référence, uniquement aux Etats-Unis) par la société SMITH & NEPHEW suite au rachat de la société HEALTHPOINT BIOTHERAPEUTICS en novembre 2012. SMITH & NEPHEW a lancé en 2014 un programme, nommé Regranex 360, d'aide et de suivi des médecins et des patients pour l'usage simplifié de Regranex. Par ailleurs, les dernières publications concernant le risque toxicologique de Regranex font à nouveau état d'une absence de risque cancérigène accru ainsi que d'une absence d'augmentation du risque de mortalité liée au cancer⁴⁰.

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

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

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

⁴⁰ Miller DR et al. Pharmacoepidemiology and Drug Safety 2014

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

6.4.1.3.2 Les substituts de peau

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

La technologie Dermagraft®, déjà approuvée par la FDA, semblait être le traitement le plus abouti. La société à l’origine du produit est ADVANCED BIOHEALING, acquise par SHIRE en mai 2011 (750 millions de dollars), et qui en évaluait la part de marché à 5% pour des ventes de 146 millions de dollars²⁹ aux Etats-Unis en 2010. Cependant, SHIRE a revendu le produit Dermagraft® à Organogenesis (société qui commercialise elle-même le produit concurrent Apligraf®) en janvier 2014 pour seulement 300 millions de dollars. Shire a enregistré une perte de \$950 millions de dollars lors de cette vente, par comparaison au prix d’achat du produit trois ans auparavant. Dermagraft continue d’être produit par Organogenesis.

D’autres produits ont également obtenu une autorisation de mise sur le marché de la part de la FDA comme Apligraf® (Organogenesis), GraftJacket® (Wright) ou Oasis Wound Matrix® (Cook Biotech).

Les ventes des substituts de peau restent en deçà des prévisions initiales, en partie en raison de leur coût et en partie en raison d’un contrôle qualité qui s’est avéré plus difficile à implémenter que prévu (conduisant par exemple à un rappel de Dermagraft en 1999).

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

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

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

6.4.1.3.3 *Les autres thérapies cellulaires*

La société NUOTHERAPEUTIX (ex-Cytomedix) a mis sur le marché Aurix en 2013. Aurix consiste en une greffe autologue des plaquettes du patient sur la plaie. Le principe s'appuie sur la sécrétion des facteurs de croissance par ces cellules dont le PDGF notamment. En 2014, cette société a procédé à une refonte globale de son approche marketing en investissant dans le recrutement d'équipes dédiées à la commercialisation.

La société MACROCURE a mis CureXcell sur le marché israélien en 2014. CureXcell est une greffe autologue de lymphocytes activés qui permettrait de réduire l'inflammation et de promouvoir la cicatrisation. MacroCure prévoyait une commercialisation aux USA en 2017 puis en Europe en 2018. Néanmoins, la Société a annoncé en octobre 2015 que l'étude de Phase 3 engagée aux Etats-Unis chez des patients atteints d'ulcère du pied diabétique n'avait atteint ni son objectif primaire (cicatrisation à 16 semaines) ni ses objectifs secondaires. La Société a annoncé vouloir approfondir les analyses pour mieux comprendre les raisons de cet échec.

Notons que ces nouvelles approches ne devraient être applicables que dans le cadre hospitalier et sont recommandées pour les cas de DFU les plus résistants aux autres thérapies. De plus, le mode d'administration repose sur des injections répétées.

6.4.1.3.4 *Les autres produits en développement*

En 2014, deux sociétés ont annoncé des résultats de phase III négatifs pour des produits concurrents pour le traitement de l'ulcère du pied diabétique :

- La société OLYMPUS souhaitait développer dans le domaine de la cicatrisation le produit Fiblast® (FGF-2 *fibroblast growth factor 2* ; spray de facteur de croissance issu de fibroblastes) commercialisé au Japon par la société KAKEN pour diverses indications telles que les escarres, les brûlures et les ulcères des jambes. Les fibroblastes produisent, notamment, le collagène et l'élastine, substances situées entre les cellules et constituants majeurs du tissu conjonctif. Néanmoins, les résultats négatifs obtenus avec ce produit dans une étude clinique de phase III en Europe ont été publiés en août 2014.
- Smith and Nephew a annoncé en octobre 2014 les résultats négatifs de son produit HP802-247 (issu du rachat de Healthpoint) en étude clinique de Phase III. HP802-247 consiste en un spray de cellules vivantes, indiqué pour le traitement de l'ulcère veineux.

En 2015, trois autres sociétés ont annoncé des résultats de Phase III négatifs pour des produits concurrents pour le traitement de l'ulcère du pied diabétique :

- La société DERMA SCIENCES développait un produit utilisant un peptide analogue de l'angiotensine (DSC127), intervenant notamment dans la régulation de la tension artérielle. Une étude clinique de phase II sur 75 patients avait montré des résultats comparables au Regranex® en termes de cicatrisation. La modalité de traitement envisagée était d'une application par jour pendant 4 semaines. Derma Sciences avait lancé deux études de phase III aux Etats-Unis pour le traitement de l'ulcère du pied diabétique. En novembre 2015, la Société a cependant annoncé interrompre le développement clinique du DSC127 pour l'ulcère du pied diabétique, suite à la réalisation d'une analyse intérimaire suggérant le manque d'efficacité du produit. La société CYTOTOLS a développé DermaPro un produit dérivé d'acide chloridrique. Suite à des résultats positifs de Phase III, le produit avait été approuvé en Inde fin 2015 pour l'utilisation chez des patients souffrant d'ulcère diabétique. Le produit est distribué en Inde par Centaur, partenaire de Cytotools. Cependant, Cytotools a annoncé en décembre 2015 l'échec d'une seconde étude de Phase III réalisée dans 7 pays sur plus de 300 patients souffrant d'ulcère du pied diabétique.

Chez ces patients, DermaPro n'a pas démontré de différence avec le placebo (solution saline) après 12 semaines de traitement.

- La société MACROCURE a annoncé des résultats de Phase III négatifs pour CureXCell (cf. paragraphe précédent 6.4.1.3.3 « Les autres thérapies cellulaires »).

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

Enfin, La société FIRSTSTRING (USA) développe Granexin, un peptide analogue des connexin 43 pour le traitement de l'ulcère veineux, de l'ulcère du pied diabétique et des cicatrices. Ce produit est entré en phase III en Inde en 2014 et a montré une meilleure cicatrisation que les bandages compressifs seuls à 12 semaines pour le traitement des ulcères veineux. En 2015, des résultats positifs ont également été publiés pour une étude de phase II réalisée en Inde sur 60 patients atteints d'ulcère du pied diabétique. La FDA a approuvé en 2015 l'entrée du produit en Phase II aux Etats-Unis. Une étude de Phase III pivot sur des patients souffrant de plaies chirurgicales aiguës doit être lancée début 2016.

6.4.2 Les insulines BioChaperone pour le traitement du diabète

Adocia a décidé, au travers de sa plateforme technologique BioChaperone, d'entrer dans le marché de l'insuline pour le traitement du diabète, marché représentant 23 milliards de dollars en 2014⁴⁰, avec de nouvelles formulations innovantes d'insuline.

6.4.2.1 La pathologie

Le diabète est une maladie chronique dans laquelle le patient souffre d'un taux de sucre dans le sang élevé (hyperglycémie), soit parce que la production d'insuline est inadéquate (diabète de type 1), soit parce que les cellules de son corps ne répondent pas correctement à l'insuline (diabète de type 2), voire les deux. Avec le temps, l'hyperglycémie chronique contribue à la progression de la maladie et est responsable de complications microvasculaires et macrovasculaires.

Au niveau mondial, plus de 415 millions de personnes souffrent actuellement de diabète. Il est prévu que cette prévalence progresse à 642 millions d'individus en 2040⁴¹, soit une augmentation moyenne de 55% au niveau mondial, qui atteint 65% dans les pays émergents.

Les différents types de diabète

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

⁴⁰ Source: Novo Nordisk, Full year 2014 presentation Feb 2015

⁴¹ Diabetes International Foundation – Diabets Atlas Seventh Edition 2015

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

dans 90% des nouveaux cas, il n'y a pas trace d'antécédents de diabète de type 1 dans la parenté et le risque de développer un diabète de type 1 dans le cas où un des deux parents est atteint est inférieur à 2 ou 3%⁴³.

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

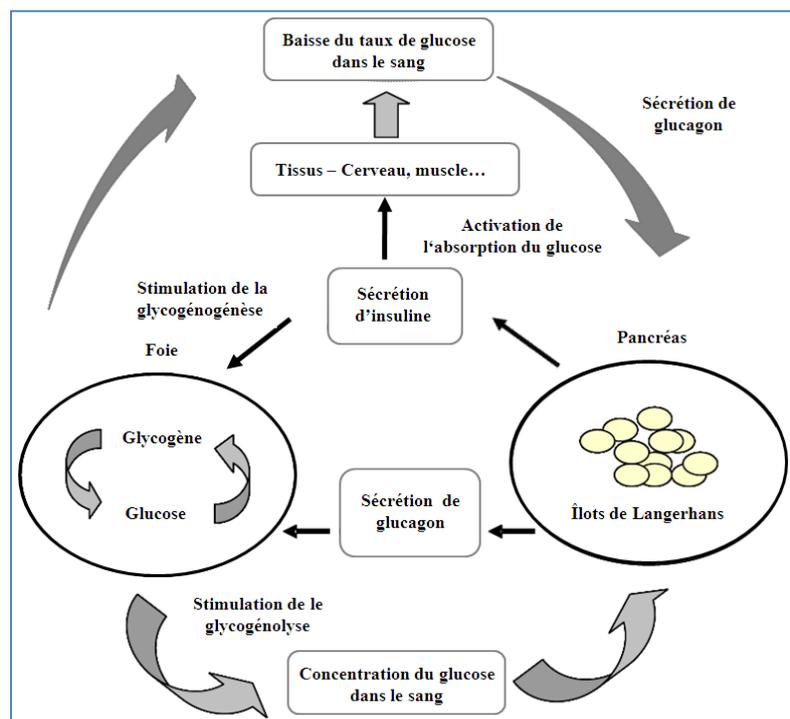


Figure 12 : Production et Action de l'insuline. Source : Business Insights / Fédération Internationale du Diabète

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

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

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

Les complications du diabète

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

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

Le traitement du diabète par insuline

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

Le traitement prandial

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

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

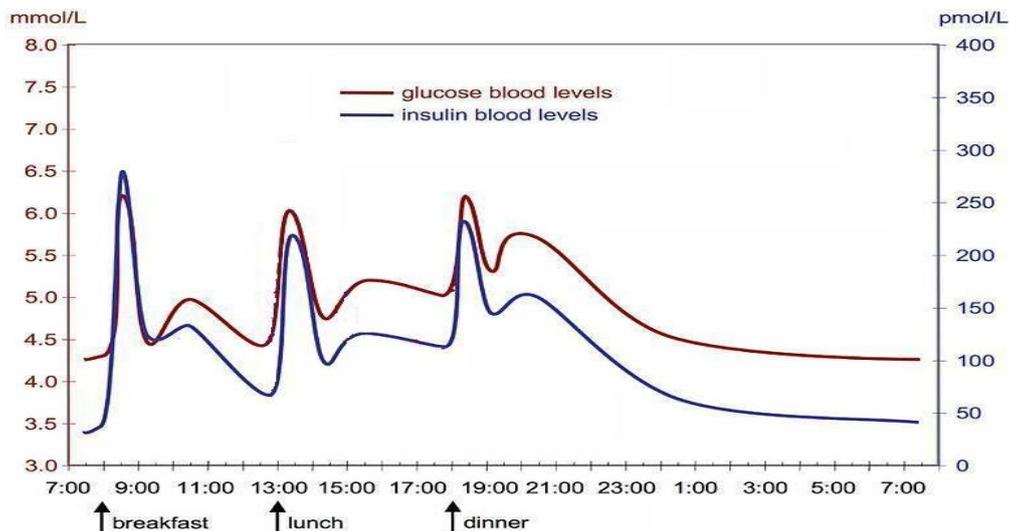


Figure 13 : Glycémie et insuline chez le patient sain. Source : Adocia

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

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

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

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

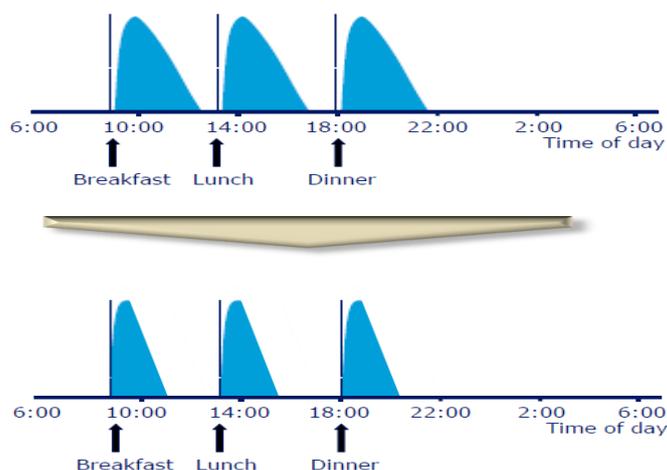


Figure 14 : Objectifs en termes de profil pharmacocinétiques des insulines analogues ultra-rapides, pour un meilleur contrôle de la glycémie prandiale. Source : Adocia

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

Le traitement basal

Au-delà du traitement prandial du diabète, il faut également recourir à des traitements à base d'insuline à action lente (insuline dite basale). L'objectif des insulines basales est de reproduire au plus près le cycle de la sécrétion d'insuline endogène entre les repas ou durant la nuit chez des patients qui ne produisent plus cette hormone ou qui ont un dérèglement de sa production. Ainsi cette classe d'insuline est caractérisée par une libération lente et prolongée d'insuline entre les repas et permet le maintien d'un niveau d'insuline suffisant dans le sang pour réguler la glycémie⁴⁶.

Quatre insulines à action longue sont actuellement sur le marché pour répondre à ce besoin de libération d'insuline sur 24 heures : Lantus (Sanofi), Toujeo (Sanofi), Levemir (Novo Nordisk) et Tresiba (Novo Nordisk). Ces quatre produits se distinguent par leur capacité à couvrir les besoins des patients sur 24 heures. Dans le cas de Levemir, la plupart du temps, deux injections journalières sont nécessaires pour couvrir 24 heures. Dans le cas de Lantus, une seule injection de Lantus par jour est nécessaire dans la grande majorité des cas, expliquant le très grand succès de ce produit dont le chiffre d'affaires est de \$7,4 milliards en 2014 (source : communiqué de presse de Sanofi du 5 février 2015). Tresiba a démontré une action encore plus longue que celle de Lantus et a durée d'action de l'ordre de 36 heures ce qui garantit une seule injection par jour. Après avoir été approuvée en Europe, Tresiba a été approuvée aux Etats-Unis en Septembre 2015 (la FDA ayant demandé une ressoumission du dossier pour valider l'absence de risque cardio-vasculaire de l'insuline degludec). Toujeo, une nouvelle formulation concentrée de l'insuline glargine, l'insuline du produit Lantus, a été approuvée par la FDA en février 2015. Ce produit a une concentration de 300 UI/mL, soit trois fois plus importante que celle de Lantus à 100 UI/mL. Cette augmentation de la concentration en insuline permet d'allonger la durée d'action et ainsi de garantir une durée d'action de 24 heures, tout comme Tresiba. Toujéo a été approuvé en Europe en avril 2015.

Un premier biosimilaire de l'insuline glargine (Basaglar, Lilly) est entré sur le marché en 2015. Ce produit est commercialisé dans le monde entier à l'exception des Etats-Unis où il était bloqué par une

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

action légale intentée par Sanofi. En septembre 2015, Sanofi et Lilly ont annoncé avoir trouvé un accord pour le lancement de Basaglar aux Etats-Unis en décembre 2016 moyennant le paiement de revenus de licence à Sanofi sur les ventes de Basaglar.

Récemment, certaines sociétés ont engagé le développement de nouvelles insulines « ultra-basales » (administration une fois par semaine). Bien qu'une telle présentation présente l'avantage de limiter significativement le nombre d'injections d'insuline basale, le défi réside dans la capacité des sociétés à développer un produit d'insuline aux profils pharmacocinétique et pharmacodynamique vraiment « plats », pour éviter le risque de surdosage ponctuel, et donc d'hypoglycémie sévère lié à l'administration d'une dose hebdomadaire en une seule fois.

- A la fin de l'année 2014, Novo a annoncé avoir engagé LAI287, une insuline à administration une fois par semaine, en Phase I.
- En novembre 2015, Sanofi a annoncé avoir acquis les droits de développement et de commercialisation d'un portefeuille d'antidiabétiques développés par la société coréenne Hanmi. Ce portefeuille inclut 1) l'efpéglénatide, un agoniste des récepteurs au GLP1 (GLP1-RA) en phase finale, à longue durée d'action; 2) une insuline à administration hebdomadaire (LAPS-Insulin) et 3) une association à dose fixe agoniste des récepteurs GLP-1-RA/insuline, à administration hebdomadaire. Hanmi a reçu un paiement initial de 400 millions d'euros. Hanmi est également éligible jusqu'à 3,5 milliards d'euros de paiement en fonction de la réalisation de différents jalons de développement et de commercialisation, ainsi qu'à des redevances à deux chiffres sur les ventes nettes des produits issus de l'accord.

Les Premix et les Combo

Dans un objectif de simplification du traitement, des produits ont été développés pour permettre de couvrir les besoins prandial et basal avec un seul produit. C'est le cas des premix qui contiennent une fraction soluble d'insuline (fraction rapide), et une fraction plus lente (fraction cristallisée). Ces produits présentent donc l'avantage de réduire le nombre de produits à utiliser, un seul au lieu de deux, et de réduire le nombre d'injections, deux au lieu de trois ou quatre dans le cas de la thérapie basal/prandial.

Les premix proposés sur le marché (Novo Nordisk et Eli Lilly) consistent en un mélange d'une insuline rapide, humaine ou analogue, et de protamine (protéine fortement cationique) à différentes proportions. La protamine induit la coacervation* d'une partie des molécules d'insuline, ce qui se traduit par la formation de microcristaux qui restent injectables. Après injection, la fraction libre d'insuline (non cristallisée) conserve son profil rapide tandis que la fraction d'insuline précipitée sous forme de microcristaux se dissout lentement dans le milieu sous-cutané et présente ainsi un profil d'action retardé. En outre, selon la proportion de protamine, les profils d'action de chaque fraction peuvent être modulés. Néanmoins, aujourd'hui tous les traitements premix commerciaux ne permettent pas avec la fraction cristallisée de couvrir les besoins en insuline basale sur 24 heures. En conséquence, deux injections journalières sont nécessaires pour couvrir les besoins jusqu'au lendemain matin. Enfin, il est à noter que cette approche par coacervation partielle de l'insuline, humaine ou analogue, souffre d'un inconvénient majeur pour la sécurité du patient. En effet, la formation des microcristaux d'insuline et de protamine peut s'accompagner d'une sédimentation partielle qui peut être à l'origine de mauvais dosages lors de l'injection (risque d'accidents hyper ou hypoglycémiant) et produire dans certains cas le bouchage des aiguilles qui sont de faible diamètre dans le cas de l'insulinothérapie.

Cependant, les premix ne sont pas une solution favorable du point de vue médical en raison du profil pharmacocinétique de l'insuline (profil du haut, schéma ci-dessous) non optimal car trop éloigné du profil physiologique. Les deux principaux problèmes sont une action prandiale trop lente et une action basale trop courte. Par conséquent, un patient traité avec un premix va être exposé à des quantités importantes d'insuline de façon non appropriée ce qui conduit à un nombre élevé d'hypoglycémies et à une prise de poids importante.

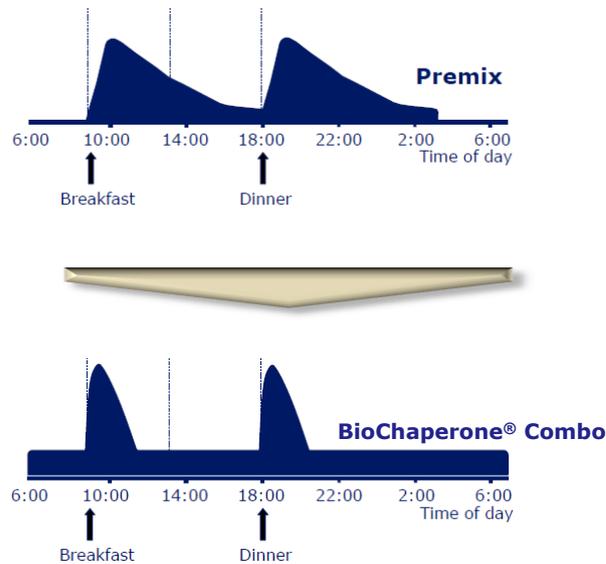


Figure 15 : Objectifs en termes de profil pharmacocinétiques des combos d'insulines. Source : Adocia

Il y a donc un besoin d'un traitement permettant de combiner dans une même solution une insuline prandiale et une insuline basale dont le profil pharmacocinétique serait proche de celui du bas dans le schéma ci-dessus. Cette combinaison d'insulines, appelée « Combo », permettrait de maintenir un nombre limité à deux injections par jour et également d'offrir un traitement optimal du point de vue de l'insulinothérapie car plus proche du profil physiologique.

Cette approche a été validée par Novo Nordisk qui a développé une combinaison de l'insuline basale degludec (principe actif de Tresiba) et de l'insuline prandiale aspart (NovoRapid). Ce produit Ryzodeg est, tout comme Tresiba, approuvé dans un grand nombre de pays, y compris depuis Septembre 2015 aux Etats-Unis. Ce combo d'insuline basale et prandiale permet d'offrir un meilleur contrôle de la glycémie et de réduire le nombre d'hypoglycémies par rapport à un premix d'insuline analogue comme cela a été démontré dans les études cliniques.

Il y aurait un avantage à proposer une combinaison d'insuline basée sur l'insuline glargine comme insuline basale car cette insuline est maintenant utilisée depuis plus de 15 ans et a ainsi pu démontrer sa sécurité d'utilisation. Cependant, du fait de ses propriétés particulières, l'insuline glargine ne peut pas être mélangée à une insuline analogue prandiale dans une même solution pour cause d'incompatibilité. En effet, dès que ces deux insulines sont mélangées, l'insuline glargine précipite ce qui conduit à une suspension. Voilà pourquoi il est clairement stipulé dans la fiche posologique de Lantus que ce produit ne peut être mélangé avec une autre insuline.

Grâce à la technologie BioChaperone, le profil de solubilité de l'insuline glargine est modifié ce qui permet de combiner l'insuline glargine avec n'importe quelle insuline analogue en solution à pH neutre. Adocia a décidé de développer BioChaperone Combo, la combinaison de l'insuline glargine et de l'insuline Lispro qui est une des insulines analogues prandiales de référence. Cette combinaison a été testée en clinique en comparaison avec un premix de l'insuline lispro et a pu ainsi démontrer une action à la fois plus rapide et plus longue.

Les combinaisons de deux insulines, l'une prandiale et l'autre basale, devrait à terme supplanter les premix d'insuline analogue tels que NovoMix ou Humalog Mix.

Epidémiologie

Le diabète est une maladie chronique de dimension mondiale qui concerne de nombreux individus et qui devrait avoir des taux de croissance très élevés au cours des prochaines années au sein des pays émergents. La Fédération Internationale du Diabète⁴⁸ estime qu'entre 2015 et 2040 le nombre de diabétiques dans le monde devraient croître de près de 55% (au sein de la population âgée de 20 à 79 ans) et ainsi passer de 415 millions de personnes à 642 millions. Si l'Europe (+ 19%) et l'Amérique du Nord (+ 37%) devraient connaître des taux de croissance inférieurs à la moyenne mondiale, les pays émergents auront sans doute à faire face à l'explosion du nombre de diabétiques (Afrique + 141%, Asie du Sud-est + 79%, Moyen orient et Méditerranée orientale +104%...).

Zones géographiques	Prévalence 2015	Prévalence 2040	Taux de croissance
Afrique	14.2 millions	34.2 millions	+141%
Moyen-Orient et Méditerranée orientale	35 millions	72.1 millions	+ 104%
Europe	59.8 millions	71.1 millions	+19%
Amérique du nord et Caraïbes	44.3 millions	60.5 millions	+37%
Amérique centrale et Amérique du Sud	29.6 millions	48.8 millions	+65%
Asie du Sud-est	78 millions	140 millions	+79%
Asie-Pacifique	153 millions	215 millions	+41%

Tableau 8 : Estimations de l'évolution du nombre de diabétiques au sein de la population âgée de 20 à 79 ans au niveau mondial. Source : Fédération Internationale du Diabète, 2015

Ce phénomène induit l'augmentation du nombre de diabétiques au sein d'une même population. A l'horizon 2040, le pourcentage de la population diabétique dans l'ensemble des régions à l'exception de l'Europe et de l'Afrique devrait dépasser les 8%. (Source : Fédération internationale du Diabète, 2015).

⁴⁸ Diabetes Atlas 7th edition (2015), Fédération Internationale du Diabète



Figure 16 : Prévalence du diabète (en pourcentage) par région au sein de la population âgée de 20 à 79 ans en 2015 et prévisions pour 2040, Source : Fédération Internationale du Diabète. AFR : Afrique, EUR : Europe, MENA : Moyen Orient et Afrique du Nord ; NAC : Amérique du Nord et Caraïbes ; SACA : Amérique du Sud et Centrale ; SEA : Asie du Sud-Est, WP : Asie Pacifique, World : Monde.

L'étude ENTRED⁴⁹ 2007-2010 permet de dresser un état des lieux qualitatif de la population diabétique pour la France métropolitaine. La forme de diabète la plus représentée est le diabète de type 2 et concerne 2,2 millions de malades soit 92% d'un nombre total de diabétiques estimé à 2,4 millions. Le traitement du diabète type 2 s'inscrit dans le temps puisque l'ancienneté moyenne de la pathologie est de 11 ans. Cette durée de traitement est encore plus élevée pour les patients souffrant de diabète de type 1 : 17 ans. Le diabète de type 2 est une pathologie de gens âgés, la moyenne s'établissant à 66 ans et le quart de la population diabétique (type 2) a plus de 75 ans. Le diabète de type 1 lui concerne des gens plus jeunes, la moyenne s'établissant à 42 ans. La répartition par sexe du diabète est quasi égale entre les hommes (54%) et les femmes (46%).

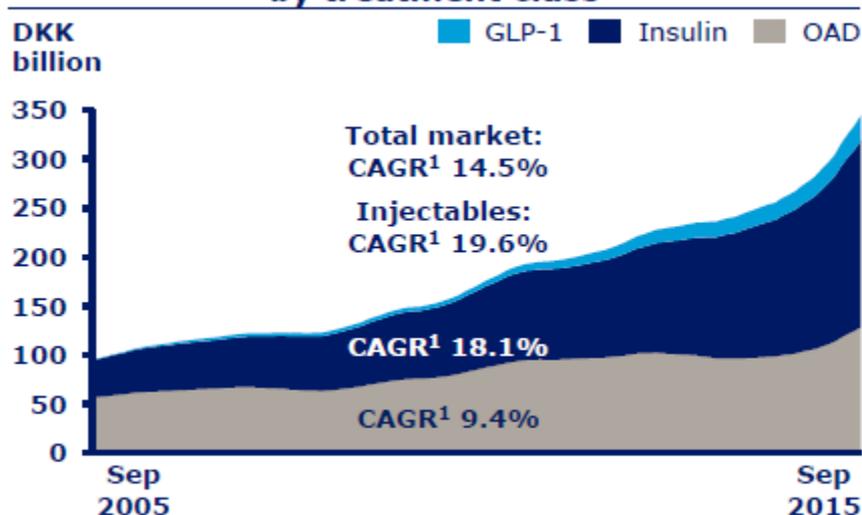
6.4.2.2 Le marché

Selon Novo Nordisk*, le marché mondial du traitement du diabète par l'insuline a crû en entre 2004 et 2014 de 17,3% pour représenter plus de 23,5 milliards de dollars, soit plus de 50% du total du marché des produits antidiabétiques. Cette domination de l'insuline par rapport aux autres classes de médicaments s'explique par le fait que l'insuline est la seule voie possible pour le contrôle de la glycémie des patients diabétiques de type 1 et qu'à terme, l'utilisation d'insuline devient aussi incontournable pour les patients diabétiques de type 2.

⁴⁹ L'étude Entred 2007-2010 (« Échantillon national témoin représentatif des personnes diabétiques ») a pour objectif d'approfondir les connaissances sur l'état de santé des personnes diabétiques en France. Entred 2007-2010 est promue par l'Institut de veille sanitaire, qui a financé l'étude en partenariat avec l'Assurance maladie, l'Institut national de prévention et d'éducation pour la santé et la Haute autorité de santé.

* Novo Nordisk Investor presentation full year 2014

Global diabetes care market by treatment class



¹ CAGR for 10-year period; OAD: oral anti-diabetic
Source: IMS MIDAS Monthly MAT value figures

Figure 17 : Marché total du diabète par classe thérapeutique et évolution entre 2005 et 2015 (Source : Novo Nordisk, Capital Markets Day 2015)

La segmentation du marché de l'insuline est guidée par le délai et la durée d'action de cette dernière. A ce titre, l'émergence d'analogues de l'insuline humaine permettant un réel traitement basal du diabète a transformé le marché de l'insuline qui est désormais dominé par Lantus de Sanofi, produit commercialisé à partir des années 2000, qui représente à lui seul près de 30% du marché avec plus de 7,2 milliards de dollars de chiffre d'affaires en 2014, son concurrent, Levemir, produit par Novo Nordisk, a réalisé lui des ventes supérieures à 2,3 milliards de dollars en 2014.

Le segment des insulines à action rapide (traitement prandial) est dominé par les analogues d'insuline humaine, et ce, malgré un prix supérieur aux insulines humaines, qui ont un délai d'action après injection compris entre 20 et 30 minutes. Les deux produits phares sont NovoLog produit par Novo Nordisk (3,2 milliards de dollars de chiffre d'affaires en 2014) et Humalog produit par Eli Lilly (1,9 milliards de dollars). Eli Lilly avec Humulin domine le segment des insulines d'action à moyen terme avec plus de 1 milliard de dollars de vente en 2014. Enfin, le segment des prémix, a enregistré un chiffre d'affaires de plus de 5 milliards de dollars en 2014 dont près de 1,8 milliard de dollars pour NovoMix de Novo Nordisk.

	Traitement prandial (Fast Acting) Réguler la glycémie suite à un repas	Traitement basal (Long Acting) Réguler la glycémie en continu	Traitement prandial – basal (Action moyen terme et/ou Premix) Injection unique pour une action prandiale et basale
Novo Nordisk	NovoLog® (3,2 Mds USD)/ (échéance du brevet en 2014) Novolin® N & R (\$1.8 Mds USD)	Levemir® (2,3 Mds USD) Tresiba® (approuvé en 2012 en Europe et au Japon, échéance du brevet 2024)	Novomix® (1,8 Mds USD) Novolin Mix

Eli Lilly	Humalog® (1,9 Mds USD / échéance du brevet en 2013) Humulin (1 Mds USD)	/	Humalogmix (0,9 Md USD) Humulin NPH
Sanofi	Apidra (0,4 Md USD / échéance du brevet en 2017) Insuman (0,2 Md USD)	Lantus (7.2 Mds USD / échéance du brevet en 2015)	Insuman NPH

Tableau 9 : Synthèse du marché de l'insuline en 2014. Source : Rapports annuels des sociétés, Adocia.

Alors que les premiers analogues d'insuline tombent dans le domaine public, le marché de l'insuline devrait être durablement impacté d'une part par l'entrée de biosimilaires (comme l'insuline glargine de Lilly, qui devrait entrer sur le marché américain en décembre 2016) et d'autre part par l'arrivée de nouveaux produits plus performants. Par ailleurs, l'épidémie croissante de diabète pourrait contraindre les systèmes de santé, y compris aux Etats-Unis à encadrer plus fortement les prix. Par exemple, Sanofi a annoncé en 2015 une érosion des ventes de Lantus de 19.6% au troisième trimestre 2015, attribuée en premier lieu à des accords de remise plus importantes aux sociétés de Public Health Management, en charge de l'achat des médicaments aux Etats Unis.

Ce marché de plus de 22 milliards de dollars reste cependant en croissance.

La stratégie d'Adocia consistant à développer des produits innovants à un coût compétitif semble donc adaptée à l'évolution du marché.

6.4.2.3 Les études cliniques conduites par Adocia

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

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

Une étude de phase I également promue par Adocia a été dès lors réalisée par une « contract research organization » (CRO) allemand I.K.F.E (se référer au paragraphe 6.6.3.2 « Un recours maîtrisé à la sous-traitance pour la conduite des études cliniques ») et s'est déroulée au cours des mois de novembre et décembre 2010, le rapport final de l'étude ayant été publié en avril 2011. L'étude a été menée en double aveugle selon un cross over randomisé sur 12 volontaires sains de sexe masculin et ses objectifs généraux étaient d'établir la sécurité du traitement, s'agissant de la première exposition de cette formulation sur l'homme, ainsi que les profils de pharmacodynamie et de pharmacocinétique de HinsBet en comparaison de NovoLog (analogue d'insuline rapide produit par Novo Nordisk) et d'Actrapid (insuline humaine rapide produite par Novo Nordisk).

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

L'objectif principal de l'étude était le temps pour atteindre le maximum de glucose perfusé (GIR-Tmax). Les objectifs secondaires de l'étude étaient le maximum de glucose perfusé (GIRmax), le temps pour atteindre la moitié du GIRmax (GIR-T50), le maximum de la concentration d'insuline dans le sang

(INSmax), les temps pour atteindre le maximum et la moitié du maximum de la concentration d'insuline dans le plasma (INS-Tmax et INS-T50) et, enfin, le nombre et la nature des effets secondaires.

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

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

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

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

Les résultats obtenus montraient que l'effet hypoglycémiant de la formulation optimisée d'HinsBet® est aussi rapide que celui de NovoRapid® (insuline aspart, une des insulines modernes rapides). En outre, aucun effet secondaire et aucune modification des paramètres cliniques n'ont été observés au cours de cette étude. La tolérance locale de HinsBet® a été jugée très bonne et comparable à celle de NovoRapid®. Enfin, l'administration répétée sous la forme de trois injections consécutives de HinsBet® a montré des variabilités intra et inter individuelles des paramètres pharmacologiques similaires à celles de NovoRapid®.

Nouvelle formulation optimisée d'HinsBet : résultats cliniques de Phase IIa

Sur la base des résultats de Phase I de la première formulation et des résultats précliniques très prometteurs de la nouvelle formulation, Adocia a lancé en juillet 2014 une étude clinique de Phase IIa sur la formulation « deuxième génération » d'HinsBet.

L'étude clinique de phase IIa compare les profils pharmacocinétiques et pharmacodynamiques d'HinsBet, d'Humalog® (insuline analogue lispro) et d'Humulin® (insuline humaine) sur 36 patients diabétiques de type 1. Les premiers résultats de cette étude ont été publiés en février 2015.

Dans cette étude croisée (cross-over) en double-aveugle, les caractéristiques pharmacocinétiques (PK) et pharmacodynamiques (PD) d'HinsBet ont été comparées avec celles d'Humulin et d'Humalog. Trente-six patients diabétiques de type 1 ont reçu une dose unique de 0,2 U/kg d'HinsBet, d'Humulin et d'Humalog sous clamp euglycémique (ClampArt®, glycémie cible de 100 mg/dL, durée du clamp 10h après administration). Les trois formulations ont été bien tolérées et n'ont induit aucune réaction locale. Les résultats montrent qu'HinsBet s'est révélée significativement plus rapide que l'insuline humaine chez les patients diabétiques de type 1 : début d'action 70% plus tôt et effet métabolique précoce doublé. Cette rapide d'HinsBet est comparable à celle d'Humalog dans la première heure, ce qui est critique pour le contrôle de la glycémie.

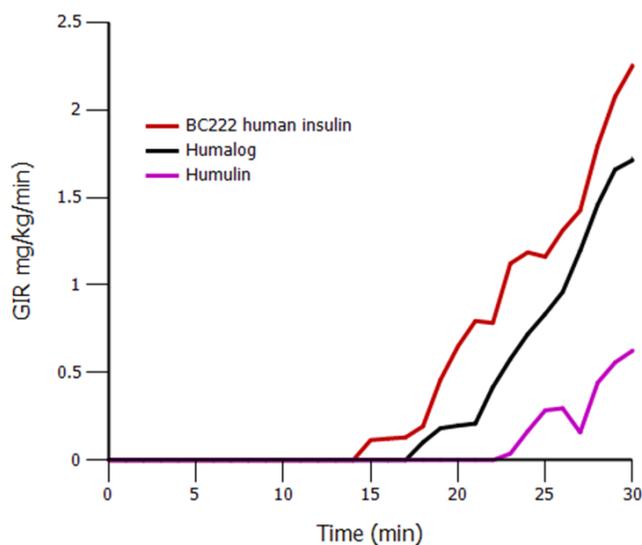


Figure 18 : Profils pharmacodynamiques de la nouvelle formulation d’HinsBet (courbe rouge), d’Humalog (courbe noire) et d’Humulin (courbe violette) obtenus chez 36 patients diabétiques de type 1.

Sur la base de ces résultats, Adocia va poursuivre le développement d’HinsBet U100. Elle a également décidé de s’engager dans le développement d’une formulation concentrée d’HinsBet à 500 UI/ml. Une telle formulation concentrée pourrait permettre de répondre aux besoins de la population croissante des patients sévèrement insulino-résistants qui nécessitent des doses journalières plus de deux à trois fois supérieures aux doses standards.

Aujourd’hui, la principale option de traitement à l’insuline pour ces patients est Humulin U500 (Eli Lilly), une formulation d’insuline humaine à 500 UI/ml, soit 5 fois plus concentrée que les produits standards. Ce produit génère des revenus aux Etats-Unis en rapide croissance qui sont supposés être supérieurs à \$300 millions (*source : Symphony Health*).

Bien qu’Humulin U500 réduise le volume total d’insuline, son action est plus lente que celle des formulations U100 et il y a donc un besoin insatisfait d’une formulation concentrée d’insuline recombinante humaine avec une action au moins aussi rapide que la formulation à 100 UI/mL.

Adocia poursuit donc une double stratégie qui consiste à développer :

- HinsBet U100 dans les pays émergents où les problématiques de coût de traitement sont plus prononcées et ainsi tirer avantage du moindre coût de fabrication de l’insuline humaine par rapport aux insulines analogues. Adocia prévoit de conduire une étude de phase II en Europe en au 1er trimestre 2016 pour démontrer le bénéfice médical de cette insuline.
- HinsBet U500 aux Etats-Unis et en Europe où la proportion de patients sévèrement insulino-résistants est en croissance. Adocia prévoit de conduire une étude de phase II en Europe au 4^{ème} trimestre 2016 pour ce produit.

6.4.2.3.2 BioChaperone Lispro U100, insuline ultra rapide

Signature d'un premier partenariat avec Eli Lilly et lancement d'une étude clinique de phase I

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

En juillet 2013, Adocia a annoncé par communiqué de presse la fin du contrat avec Eli Lilly d'un commun accord.

Résultats cliniques obtenus par Adocia, après la rupture du premier contrat avec Eli Lilly

Résultats cliniques de Phase IIa – Première étude de pharmacocinétique et pharmacodynamique chez les diabétiques de Type 1

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

Niveau d'insuline sérique moyen

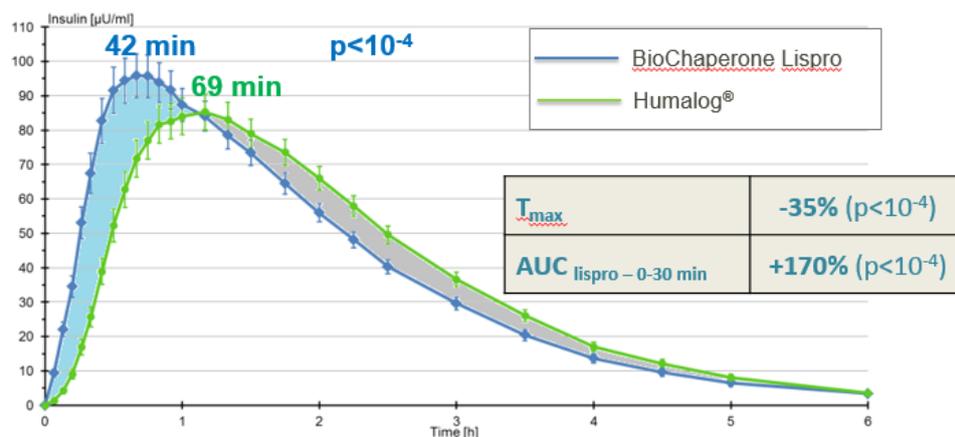


Figure 18 : Profils pharmacocinétiques de BioChaperone Lispro U100 (courbe bleue) et d'Humalog (courbe verte) obtenus chez 36 patients diabétiques de type 1.

L'insuline lispro atteint son pic de concentration 35% plus rapidement avec BioChaperone, et la quantité d'insuline présente dans le sang pendant les 30 premières minutes est 170% supérieure lorsqu'elle est formulée avec BioChaperone.

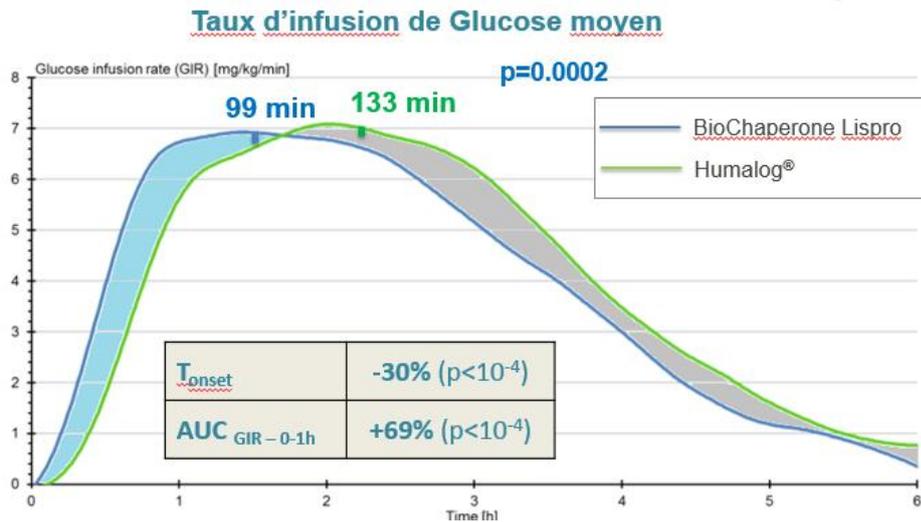


Figure 19 : Profils pharmacodynamiques de BioChaperone Lispro U100 (courbe bleue) et d'Humalog (courbe verte) obtenus chez 36 patients diabétiques de type 1.

L'insuline lispro commence à agir 30% plus tôt avec BioChaperone et son activité pendant l'heure qui suit l'administration est 69% supérieure lorsqu'elle est formulée avec BioChaperone.

Résultats cliniques de Phase IIa – Deuxième étude de pharmacocinétique et pharmacodynamique, dose-réponse, chez les diabétiques de Type 1.

Poursuivant activement le développement du produit après les bons résultats obtenus en Phase IIa, Adocia a initié, dès mai 2014, une deuxième étude clinique de Phase IIa chez les diabétiques de type 1, visant à évaluer la linéarité de l'effet de BioChaperone Lispro U100 pour différentes doses dans une gamme couvrant les besoins de la plupart des patients. Les résultats positifs de cette étude ont été publiés en septembre 2014.

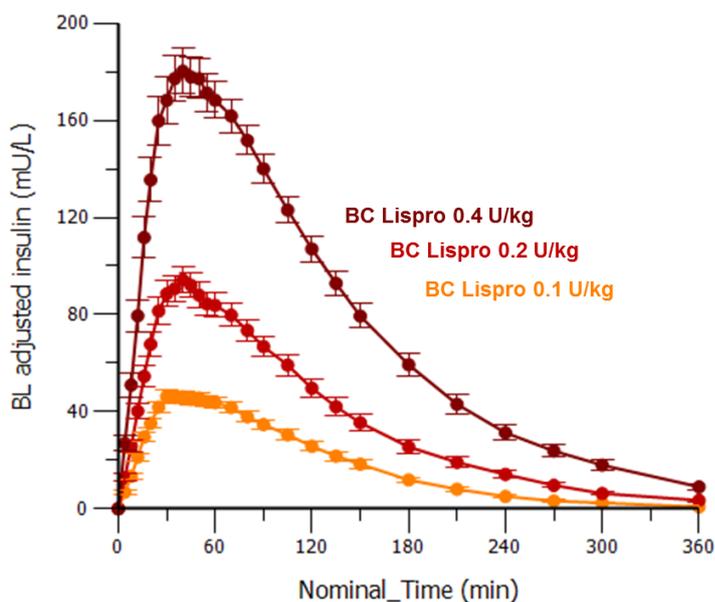


Figure 20 : Profils pharmacocinétiques de BioChaperone Lispro U100 à 3 doses différentes (0,1 ; 0,2 et 0,4 IU/kg) obtenus chez 37 patients diabétiques de type 1.

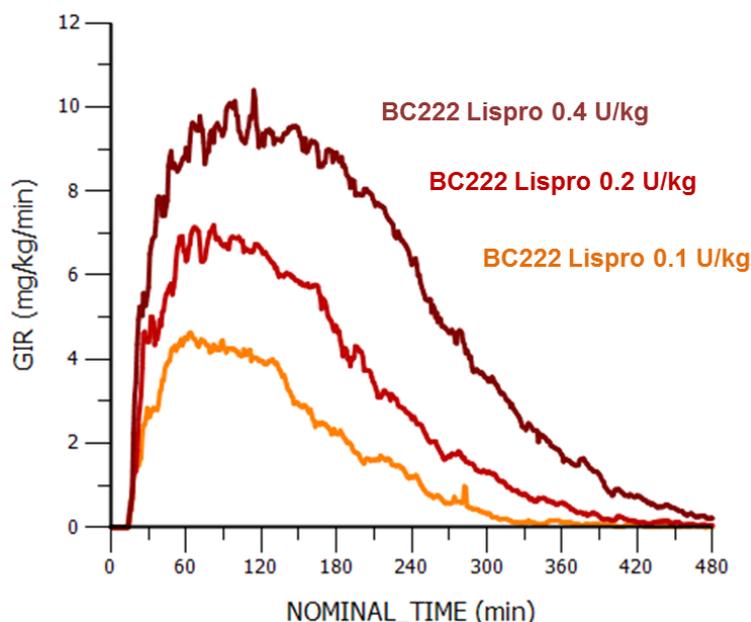


Figure 21 : Profils pharmacodynamiques de BioChaperone Lispro U100 à 3 doses différentes (0,1 ; 0,2 et 0,4 IU/kg) obtenus chez 37 patients diabétiques de type 1.

Sur une gamme de doses usuelles d'insuline prandiale, BioChaperone Lispro conserve un profil d'absorption ultra-rapide comme cela a pu être démontré aussi bien du point de vue pharmacocinétique que pharmacodynamique. De plus, l'effet pharmacocinétique est linéaire sur l'ensemble des doses testées (test de normalisation).

Signature d'un deuxième partenariat avec Eli Lilly

Ces résultats ont convaincu Eli Lilly de démarrer une nouvelle collaboration avec Adocia. Le 19 décembre 2014, Adocia et Eli Lilly ont annoncé la signature d'un accord de licence global portant sur le développement d'une insuline ultra-rapide, BioChaperone Lispro. L'accord porte sur le développement d'une formulation à la concentration standard de 100 UI/mL, BioChaperone Lispro U100, et d'une formulation plus concentrée, probablement à 200 UI/mL, BioChaperone Lispro U200.

Lancement de 5 études cliniques de Phase Ib avec Eli Lilly en 2015 – 3 études complétées

Résultats cliniques de Phase Ib – Etude de l'effet postprandial de BioChaperone Lispro U100 chez des diabétiques de type 1 après un repas standardisé

Adocia et Lilly ont annoncé en janvier 2015 qu'Adocia lançait une première étude clinique dans le cadre de ce partenariat. Cette étude de phase Ib/IIa visait à évaluer l'amélioration du contrôle de la glycémie post-prandiale avec BioChaperone Lispro par rapport à Humalog chez XX patients diabétiques de type 1 suite à la prise d'un repas standardisé. Les résultats de cette étude, rendus publics conjointement par les deux sociétés en juin 2015 ont montré une réduction de 61% de l'excursion de la glycémie postprandiale comparé à Humalog. Cette étude a aussi apporté la confirmation du caractère ultra-rapide du profil pharmacocinétique 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.

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

Cf Paragraphe suivant - BioChaperone Lispro U200, insuline ultra rapide concentrée

Lancement et résultats principaux positifs d'une étude clinique de Phase Ib : administration répétée de BioChaperone Lispro U100 chez des diabétiques de type 1

En août 2015, Adocia et Lilly ont annoncé conjointement le lancement d'un essai clinique de phase Ib comparant les effets de BioChaperone Lispro et de Humalog injectés quotidiennement, à chaque repas, soit au moment du repas, soit 15 minutes après le repas, sur le contrôle de la glycémie post-prandiale chez des diabétiques de type 1, pendant une période de deux semaines. Les résultats de cette étude, annoncés le 14 mars 2016, ont 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.

Lancement d'une étude clinique de Phase Ib : administration répétée de BioChaperone Lispro U100 chez des diabétiques de type 2

En septembre 2015, Adocia et Lilly ont annoncé conjointement le lancement d'un essai clinique de phase Ib comparant les effets de BioChaperone Lispro et de Humalog injectés quotidiennement, à chaque repas, au moment du repas, sur le contrôle de la glycémie post-prandiale chez des diabétiques de type 2, pendant une période de deux semaines. Les résultats de cette étude sont attendus en 2016.

Lancement d'une étude clinique de Phase Ib : évaluation de BioChaperone Lispro U100 chez des diabétiques de type 1 utilisant une pompe à insuline

En octobre 2015, Adocia et Lilly ont annoncé conjointement le lancement d'un essai clinique de phase Ib comparant les effets de BioChaperone Lispro et de Humalog sur le contrôle de la glycémie post-prandiale chez les patients diabétiques de type 1 utilisant une pompe à insuline, sur une durée de deux semaines. Les résultats de cette étude sont attendus en 2016.

6.4.2.3.3 *BioChaperone Lispro U200, insuline ultra rapide concentrée*

En juin 2014, Adocia a annoncé qu'elle développait BioChaperone Lispro U300, une formulation concentrée à 300 IU/mL d'insuline lispro avec BioChaperone.

Les données précliniques ont démontré que BioChaperone® Lispro U300 a une action ultra rapide comparée à Humalog® à 100 UI/mL. Cette action ultra-rapide est équivalente à celle obtenue avec BioChaperone Lispro U100 dans le même modèle.

Une telle formulation concentrée de BioChaperone Lispro fait également partie de l'accord signé le 19 décembre 2014 avec Eli Lilly. Le développement prévu dans le cadre de ce partenariat concerne une formulation concentrée de BioChaperone Lispro U200, soit à 200 UI/kg. Les premiers résultats précliniques ont démontré que la formulation BioChaperone Lispro U200 pouvait être bioéquivalente à celle de BioChaperone Lispro U100 (figure 22).

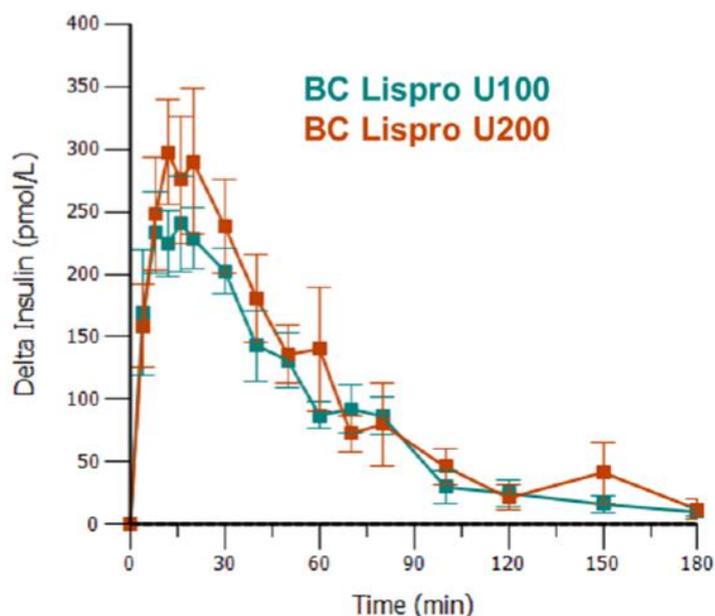


Figure 22 : Profils pharmacocinétiques de BioChaperone Lispro U200 (courbe rouge) et de BioChaperone Lispro U100 (courbe verte) à 0,125 IU/kg obtenus dans un modèle cochon.

Suite à la signature du partenariat avec Eli Lilly, Adocia et Eli Lilly ont décidé de développer une formulation à 200 UI/mL dans la mesure où Eli Lilly commercialise une formulation d'Humalog à cette concentration, Humalog U200. En réalisant cette étude préclinique, Adocia a démontré que la technologie BioChaperone® permettait d'améliorer la performance des analogues d'insuline prandiale à haute concentration. A notre connaissance, BioChaperone® Lispro U200 est la première formulation concentrée d'insuline à avoir une action ultra rapide.

Une première étude clinique de faisabilité de bioéquivalence entre les deux formulations BioChaperone Lispro, U100 et U200, a été réalisée en 2015 :

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

Adocia a annoncé en août 2015 le lancement d'une étude de Phase Ib comparant les profils pharmacocinétiques et pharmacodynamiques de BioChaperone Lispro U200, une formulation deux fois plus concentrée de BioChaperone Lispro, à ceux de BioChaperone Lispro U100. Cette étude pilote avait pour objectif de démontrer le potentiel pour la bioéquivalence entre les deux produits. En décembre 2015, Lilly et Adocia ont annoncé conjointement que BioChaperone Lispro U200 avait rempli tous les critères prédéfinis de l'étude (deux paramètres standards de bioéquivalence, C_{max} and $AUC_{Lispro(0-\infty)}$), et deux paramètres caractéristiques de l'action ultra-rapide, $AUC_{Lispro(0-1h)}$ and $early\ t_{50\% C_{max}\ Lispro}$). Ces résultats positifs de faisabilité sont en faveur du développement de BioChaperone Lispro U200 sur la base d'une démonstration de bioéquivalence.

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

6.4.2.3.4 BioChaperone Combo, combinaison d'insulines analogues lente (glargine) et rapide (Lispro)

La technologie BioChaperone permet de solubiliser l'insuline Glargine à pH neutre et ainsi de la rendre compatible avec n'importe quelle insuline prandiale dont les analogues d'insuline à action rapide (Apidra, Humalog et NovoLog). Sur la base de ces résultats *in vitro*, Adocia a décidé de développer la combinaison des insulines glargine et Lispro, deux produits de référence dans le traitement du diabète. Une première preuve du concept préclinique a été établie en démontrant : la solubilité complète des deux insulines au même pH avec une bonne stabilité, l'obtention de profils pharmacocinétique et pharmacodynamique établissant que la vitesse d'actions de l'analogue rapide (insuline lispro) n'est pas substantiellement modifiée par la présence de l'insuline glargine et de BioChaperone dans la formulation et que la durée d'action de l'insuline glargine est également substantiellement préservée. La vitesse d'action de l'insuline rapide et la durée d'action de l'insuline basale sont les deux principaux critères recherchés pour l'amélioration de la performance par rapport aux premix.

Résultats cliniques de Phase I/IIa – Première étude de pharmacocinétique et pharmacodynamique chez les diabétiques de type 1

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

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

- le début de l'action de BioChaperone Combo est au moins 30% plus rapide que celui d'HumalogMix,
- la durée d'action observée de BioChaperone Combo est supérieure à 30 heures chez la majorité des patients alors qu'elle est de 18 heures avec HumalogMix,
- la formulation BioChaperone Combo est bien tolérée, tout comme HumalogMix.

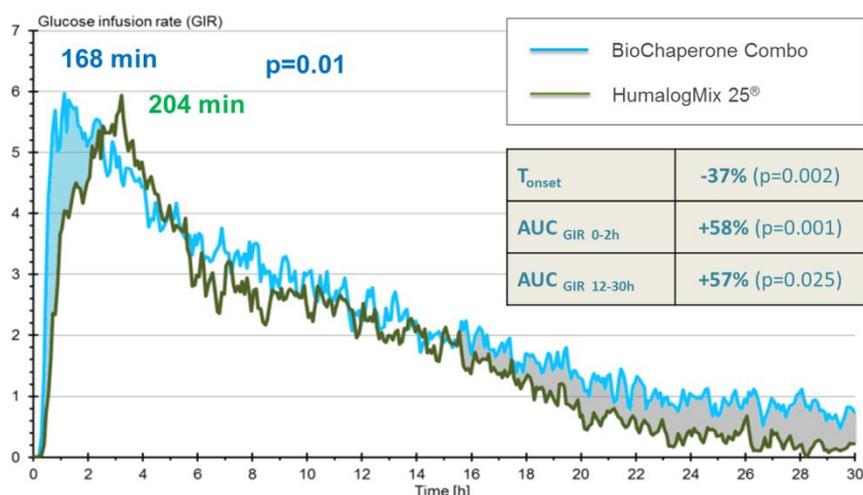


Figure 23 : Profils pharmacodynamiques de BioChaperone Combo (courbe bleue) et d'HumalogMix (courbe verte) obtenus chez 20 patients diabétiques de type 1.

L'effet de l'insuline est 37% plus rapide et 58% plus puissant dans les deux premières heures dans le cas de BioChaperone Combo par rapport à HumalogMix. Il est également plus puissant après 12h, se prolongeant jusqu'à 30h (comme ce serait le cas avec l'insuline glargine seule).

Ce contrôle de la glycémie au-delà de 30 heures est confirmé par le suivi de la glycémie. Dans le protocole du clamp euglycémique chez des patients diabétiques de type 1, la glycémie est maintenue autour d'une valeur de 100 mg/dL tant que de l'insuline circule dans le sang. Dans le cas du Prémix, la glycémie commence à ne plus être contrôlée après 18 heures.

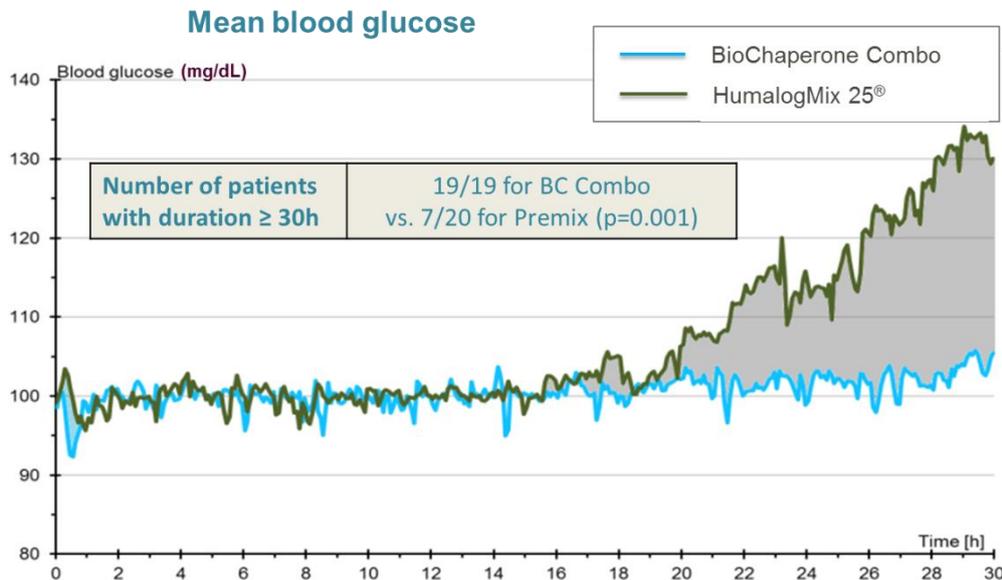


Figure 24 : Profils glycémiques de BioChaperone Combo (courbe bleue) et d'HumalogMix (courbe verte) obtenus chez 20 patients diabétique de type 1.

En Juillet 2015, Adocia a annoncé le lancement de deux études de Phase Ib évaluant BioChaperone Combo :

- le premier essai clinique de Phase Ib était conçu pour évaluer l'amélioration du contrôle de la glycémie postprandiale chez les patients diabétiques de type 1 après une seule injection de BioChaperone Combo au moment du repas, par comparaison à HumalogMix®.
- Le deuxième essai clinique de Phase Ib chez des patients diabétiques de type 2 était conçu pour comparer les profils pharmacodynamiques de BioChaperone Combo à ceux d'HumalogMix et de la double injection de Lantus® et d'Humalog®.

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

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

d'incidence d'hypoglycémie entre les deux groupes traités, une diminution du nombre d'évènements hypoglycémiques a été observée avec BioChaperone Combo vs. Humalog® Mix75/25™.

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

Fin Novembre 2015, Adocia a annoncé les premiers résultats positifs de l'étude de Phase 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 (dose unique de 0.8 U/kg) à celui d'Humalog Mix75/25™ (Eli Lilly, dose unique de 0.8 U/kg) et aux injections séparées et simultanées de Lantus (insuline glargine, Sanofi, dose unique de 0.6 U/kg) et Humalog (insuline lispro, Eli Lilly, dose unique de 0.2 U/kg). 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.

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

6.4.2.4 Les études cliniques à venir

6.4.2.4.1 HinsBet

Les résultats annoncés en février 2015 sur la formulation optimisée d'HinsBet renforcent le potentiel du produit, d'une part pour la formulation U100 à destination des pays émergents et d'autre part pour une formulation U500 destinés aux patients insulino résistants.

La Société prépare ainsi deux essais cliniques chez des patients diabétiques de type 1 : une étude de phase 2 avec HinsBet U100, prévue pour être lancée pendant le premier trimestre 2016 en Europe et une étude de Phase 2 avec HinsBet U500 en Europe, prévue pour être lancée au dernier trimestre 2016.

6.4.2.4.2 BioChaperone Lispro U100 et U200

Ces deux produits étant développés dans le cadre du partenariat avec Lilly, le plan de développement clinique est confidentiel.

6.4.2.4.3 BioChaperone Combo

Sur la base des très bons résultats cliniques de PK/PD obtenus chez les diabétiques de type 1 et chez les diabétiques de type 2, ainsi que des bons résultats obtenus sur l'effet post-prandial de BioChaperone Combo chez les diabétiques de type 1, Adocia compte activement poursuivre le développement de BioChaperone Combo pour maximiser la valeur du projet. Deux études sont prévues pour poursuivre la documentation du bénéfice médical de BioChaperone Combo pour les patients diabétiques de type 2. Ces études devraient être initiées au deuxième trimestre 2016.

6.4.2.4.4 *La concurrence pour le traitement prandial du diabète*

Novo Nordisk

Novo Nordisk développe une nouvelle formulation, FIAsp, de son insuline analogue rapide (insuline aspart) dont l'action serait plus rapide que celle de NovoLog. Novo Nordisk a lancé un programme de phase III fin 2013. Les premières communications relatives aux profils pharmacocinétiques et pharmacodynamiques de FIAsp (Étude de Phase I/II chez 52 patients diabétiques de type 1) montrent que le produit a des profils pharmacocinétiques et pharmacodynamiques significativement plus rapides que l'insuline aspart. En revanche, ceci ne se traduit pas par un effet « fast-out/fast-off » (sortie de l'insuline plus rapide / activité de plus courte durée), comme cela a été montré pour BioChaperone Lispro U100 dans une étude de Phase IIa. Ce dernier effet est souhaitable car il pourrait permettre de réduire le risque d'hypoglycémie.

Novo Nordisk a annoncé avoir soumis le dossier pour autorisation de mise sur le marché de FIAsp en Europe auprès de l'EMA et aux États-Unis auprès de la FDA en décembre 2015.

Par ailleurs, en septembre 2015, Novo Nordisk a obtenu de la FDA l'autorisation de mise sur le marché américain de Tresiba® (insuline Degludec) et de sa combinaison avec l'insuline prandiale aspart (Ryzodeg®). Ryzodeg a été lancé pour la première fois au Mexique en 2014, puis en Inde en 2015.

Enfin, Novo Nordisk a lancé en Suisse en janvier 2015 Xultophy®, une combinaison de l'insuline degludec et d'un analogue de GLP-1, liraglutide. Ce lancement a été suivi de plusieurs autres lancements européens. Novo Nordisk a soumis le dossier réglementaire de Xultophy à la FDA en septembre 2015.

Biodel

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

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

En conséquence, Biodel a procédé à de nouvelles études précliniques de performance et a identifié **une nouvelle formulation d'insuline humaine, BIOD-123** qui a montré des profils pharmacocinétique et pharmacodynamique équivalents au premier produit VIAject™ mais avec une diminution des réactions au site d'injection. BIOD-123 a été testée en Phase I et II. En septembre 2013, Biodel annoncé

des résultats positifs de Phase II démontrant la non-infériorité de BIOD-123 par rapport à Humalog en termes de contrôle de la glycémie prandiale (taux de HbA1C).

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

En décembre 2015, BIOD-250 a annoncé l'arrêt de ses études cliniques en cours pour ménager ses réserves de trésorerie, de l'ordre de 40 millions de dollars selon le communiqué de presse.

Halozyme Therapeutics

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

Dans une étude clinique de phase I⁵⁸, l'effet de la hyaluronidase sur la vitesse d'absorption dans le compartiment sanguin avait été mis en évidence avec l'accélération de l'absorption de l'insuline humaine par co-administration de la PH20 avec Humulin et l'accélération de l'absorption d'une insuline analogue par co-administration de la PH20 avec Humalog. Une étude clinique de phase II sur des diabétiques de type 1 avait également mis en évidence l'effet positif de la PH20 sur la pharmacocinétique de l'insuline humaine par co-administration de Humulin avec la hyaluronidase. De plus, l'étude a mis en évidence une réduction de la glycémie postprandiale et moins d'hypoglycémie en comparaison avec Humulin seule. En 2012, une étude clinique de Phase II sur des diabétiques de type 1 avait mis en évidence l'effet d'accélération de PH20 sur deux analogues d'insuline : insuline Lispro et insuline Aspart. L'étude des deux montrait une amélioration du contrôle de la glycémie postprandiale pour les analogues formulés avec PH20 par rapport à l'insuline Lispro.

Cependant, à ce jour, cette enzyme ne peut pas être formulée avec l'insuline et le traitement consistait donc en une co-administration par mélange extemporané de l'insuline et de la hyaluronidase. Halozyme envisageait aussi d'administrer ses analogues ultra-rapides dans des pompes, ce qui permet

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

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

de contourner cette difficulté tout en prenant position sur le futur marché du pancréas artificiel. Ces difficultés ont conduit Halozyne à annoncer, en novembre 2014, que le programme insuline n'était plus une priorité et que la société se concentre sur ses projets dans le domaine de l'oncologie (communiqué de presse d'Halozyne du 10 novembre 2014).

En 2015, la société Halozyne ne communique plus sur les projets insulines, qui ne font officiellement plus partie du pipeline de la société. Halozyne n'est donc plus aujourd'hui considéré comme un réel concurrent pour les projets insuline d'Adocia.

Mannkind

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

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

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

Le 27 juin 2014, la FDA a approuvé l'usage d'Afrezza (insuline humaine en poudre inhalable) pour améliorer le contrôle de la glycémie chez l'adulte diabétique.

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

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

- un essai clinique pour évaluer la pharmacocinétique, la sécurité et l'efficacité du traitement chez le patient pédiatrique,

- un essai clinique pour évaluer le risque potentiel de carcinogénicité pulmonaire d'Affrezza
- deux études de pharmacocinétique/pharmacodynamique sous clamp euglycémique pour évaluer la dose-réponse et la variabilité de la réponse entre les sujets.

En août 2014, Mannkind a annoncé avoir conclu avec Sanofi un accord de commercialisation qui pourrait atteindre 925 millions de dollars. L'accord incluait un paiement upfront de \$150 millions, et \$775 millions en milestones de développement et de commercialisation. Sanofi a également réalisé une « avance sur dépenses de R&D » de \$175 millions au profit de Mannkind. Les deux sociétés se partageront ensuite les pertes et profits potentiels de la commercialisation à hauteur de 35% pour Mannkind et 65% pour Sanofi. En 2005, la société Pfizer avait fait approuver une insuline inhalable, Exubera. Ce produit a été un échec commercial et a été rapidement retiré du marché.

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

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

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

Novo Nordisk

Novo Nordisk a développé Ryzodeg®, un combo d'une insuline rapide, insuline aspart, et d'une insuline lente, insuline degludec. L'insuline degludec est la dernière insuline basale développée par Novo Nordisk sous le nom de Tresiba®. L'insuline degludec a une durée d'action supérieure à celle de l'insuline detemir (Levemir®, Novo Nordisk) qui ne permettait pas de couvrir 24 heures. Tresiba est donc un produit à injection quotidienne tout comme Lantus, l'insuline basale de référence aujourd'hui sur le marché des ventes supérieures à \$7 milliards.

Ryzodeg a fait l'objet de nombreuses études cliniques, soit contre un premix 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 contre Lantus et de réduire le nombre d'hypoglycémies contre NovoMix.

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

Le Combo des insulines glargine et Lispro développé par Adocia bénéficie au contraire de la grande quantité de données positives quant à la sécurité des insulines glargine et Lispro (Lantus et Humalog).

La société Bidel

Bidel développe actuellement une formulation ultra-concentrée d'insuline humaine (IU400), **BIOD-531** que la société souhaite positionner d'une part comme concurrent des produits Prémix et d'autre

part comme traitement des patients sévèrement résistants à l'insuline. Bidel a annoncé en février 2014 les résultats préliminaires de sa Phase II chez des patients obèses non diabétiques comparant BIOD-531 à Humulin R U-500 (insuline humaine concentrée à 500 IU, Eli Lilly) et à Humalog Mix 75/25 (Prémix d'insuline Lispro et insuline Lispro protamine, Eli Lilly). BIOD-531 a montré un profil de tolérance et de sécurité comparable à celui d'HumalogMix. Par rapport à HumalogMix et à Humulin R U-500, les résultats montraient une accélération du début de l'action prandiale du produit. En revanche, ceci s'accompagne d'un raccourcissement de la durée d'action basale (significatif dans la comparaison à Humulin R U-500, significatif sur certains paramètres seulement dans la comparaison avec Humalog Mix 25).

En août 2014, Bidel a annoncé des résultats d'une étude de Phase II comparant les effets sur la glycémie de BIOD-531, Humalog Mix 25 et Humulin R U-500 chez le patient diabétique de type 2 avec une résistance modérée à l'insuline (20 patients) pendant une journée (une injection d'insuline, deux repas standardisés). Par rapport à Humalog Mix 25 et à Humulin 500, BIOD-531 montre là encore des profils pharmacocinétiques et pharmacodynamiques accélérés, compensés par une durée d'action plus courte. Cette étude montre cependant que BIOD-531, administré une fois le matin (avant ou après le repas) permettrait de maintenir un niveau de glucose sanguin plus faible pendant la journée par rapport à HumalogMix et à Humulin RU 500, injectés avant le petit déjeuner.

En janvier 2015, Bidel a annoncé les résultats de la phase II chez les patients diabétiques de type II avec une forte insulino-résistance. D'après ces résultats, BIOD-531 permettrait un meilleur contrôle de la glycémie après un repas standardisé par rapport au Prémix classiquement utilisé (Humalog mix 75/25) et par rapport à Humulin 500.

En décembre 2015, Bidel a annoncé l'arrêt du recrutement des patients dans les deux études cliniques sur BIOD-531, études 3-250 et 3-157 pour ménager ses réserves de cash, de l'ordre de 40 millions de dollars selon le communiqué de presse. Bidel a également annoncé avoir engagé un conseil pour évaluer ses options stratégiques.

6.4.2.5 Les avancées apportées par la technologie BioChaperone

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

- un complexe BioChaperone insuline humaine, HinsBet, ayant un délai d'action plus rapide que celui d'une insuline humaine et similaire à celui d'une insuline analogue comme observé dans le cadre d'une étude de phase I et d'une étude de phase IIa;
- un complexe BioChaperone insuline analogue à action rapide (insuline lispro Humalog) ayant un délai d'action plus court que la seule insuline analogue, actuellement licencié à Eli Lilly et testé en Phase Ib/IIa ;
- un complexe à pH neutre BioChaperone insuline glargine (Lantus) permettant de combiner dans une même solution l'insuline glargine à n'importe quelle insuline analogue rapide, telle que l'insuline Lispro, aspart ou glulisine. Cette combinaison permet également de conserver les profils des deux insulines comme observé dans une étude clinique de phase II.

Adocia a, par ailleurs, bénéficié du soutien de Bpifrance et du FEDER au travers de subventions et d'avances remboursables d'un montant total de 1.640.000 euros portant sur ces projets insulines, dont 800.000 euros figurent encore en avances remboursables au 31 décembre 2015 (se référer au paragraphe 22.2 « Contrats conclus avec Bpifrance » du présent document de référence).

6.4.3 Formulation innovante d'anticorps monoclonaux

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

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

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

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

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

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

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

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

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

6.5.1 Pathologie

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

Les cancers sont aujourd'hui parmi les premières causes de mortalité dans les populations des pays occidentaux. Les cancers les plus fréquents dans le monde sont les cancers du poumon, du sein et le cancer colorectal (cf. Tableau 10 : Incidence globale et mortalité de quelques-uns des cancers les plus fréquents (Source : Cancer Research UK)).

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

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

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

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

6.5.2 Les produits DriveIn pour l'oncologie

6.5.2.1 Types de traitement

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

6.5.2.1.1 Chimiothérapie

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

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

Doxorubicine liposomale (2009)			
Irinotecan	Camptosar® (Pfizer)	\$130 millions (2013)	\$970 millions (2007)

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

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

6.5.2.1.2 Thérapie ciblée

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

Inhibiteurs ciblés :

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

Compound	Cible	Marque (Société)	Ventes mondiales (2013)	Indications
Imatinib	Tyr-Kinase	Gleevec® (Novartis)	\$4,81 milliards	Leucémie Chronique myéloïde (CML) Ph ⁺ ; Tumeur stromale gastro-intestinale (GIST), Leucémie lymphoblastique Aigue (ALL), autres cancers rares
Lanaldomide	Immuno-modulateur	Revlimid® (Celgene)	\$3,77 milliards	Syndrome myélodysplasique
Bortezomib	Proteasome	Velcade® (Millenium Pharma-Takeda)	\$2,41 milliards	Myélome Multiple récurrent, Lymphome du manteau

Erlotinib	Tyr-Kinase	Tarceva® (Roche)	\$1,97 millions	Cancer du poumon non à petite cellules (NSCLC); Cancer du pancréas
Dasatinib	Tyr-Kinase	Sprycel® (BMS)	\$1,37 milliards	CML; ALL Ph ⁺
Sunitinib	Tyr-Kinase	Sutent® (Pfizer)	\$1,30 milliards	Cancer du rein; GIST; cancer du pancréas
Nilotinib	Tyr-Kinase	Tasigna® (Amgen)	\$1,12 milliards	CML Ph ⁺ (imatinib-resistant)
Gefitinib	EGFR	Iressa® (AstraZeneca)	\$624 millions	Cancer du sein, NSCLC
Lapatinib	Tyr-Kinase	Tykerb® (GSK)	\$400 millions	Cancer du sein HER2 ⁺

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

6.5.2.2 Taille de marché et pipeline

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

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

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

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

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

Résultats précliniques

Les premiers résultats sur DriveIn ont cherché à démontrer :

- *In vitro*, le principe du ciblage cellulaire et de l'augmentation de l'internalisation cellulaire grâce à l'acide hyaluronique

- *In vivo* :

- La non-toxicité des nanoparticules
- Une amélioration de la sécurité du traitement grâce à une plus grande sélectivité (accumulation préférentielle dans la tumeur par rapport aux tissus sains) et de l'efficacité du traitement

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

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

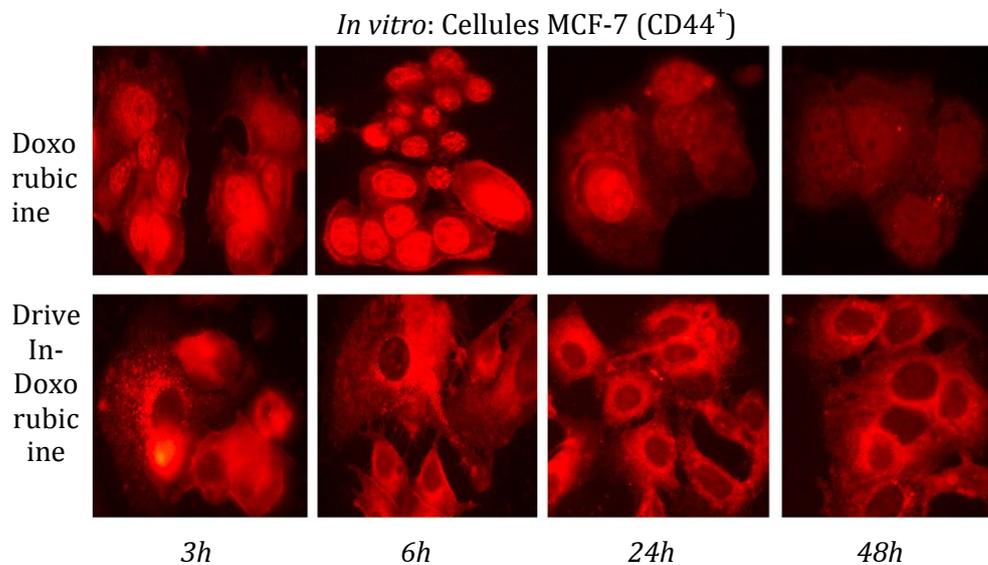


Figure 25 : Images en microscopie à fluorescence de l'internalisation cellulaire dans des cellules MCF-7 de Doxorubicine (en haut) et de DriveIn-Doxorubicine (en bas) à 3h, 6h, 24h et 48h, à concentration 10µM.

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

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

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

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

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

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

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

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

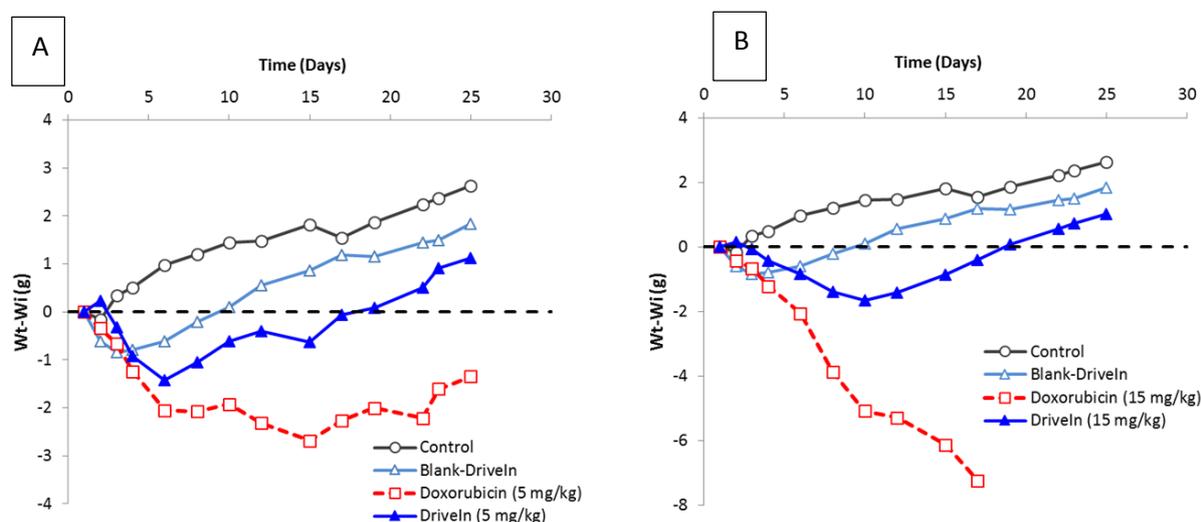


Figure 26 : Courbes de poids chez des souris EAT-Balb-C (6 animaux/groupe) injectées avec une solution saline (Control, courbe noire), des nanoparticules DriveIn vides à 20mg/kg (Blank-DriveIn, courbe bleu clair), de la Doxorubicine à 5mg/kg (courbe Rouge, panneau A) ou 15 mg/kg (courbe rouge, Panneau B) et des molécules DriveIn chargées de Doxorubicine à 5mg/kg (Courbe bleu foncé Panneau A) ou 15 mg/kg (Courbe bleu foncé Panneau B)

Accumulation intra-tumorale de DriveIn-Doxorubicine

L'effet EPR (dû à la taille des nanoparticules DriveIn), combiné au ciblage actif par l'acide hyaluronique, doit conduire à une accumulation des nanoparticules DriveIn dans la tumeur. Cette hypothèse a été testée sur des modèles animaux de cancer, avec DriveIn-Docetaxel* et DriveIn-Doxorubicine†. Dans les deux cas, les résultats ont montré une accumulation préférentielle de DriveIn dans les tumeurs par rapport au produit princeps. (cf. Figure 27 : Ratio tumeur/muscle de la quantité mesurée de DriveIn 1h après injection chez des souris cancéreuses. A : Souris EAT Balb-C, DriveIn-Doxorubicine vs. Doxorubicine seule à 5mg/kg (eq. Dox). B. Souris EAT (CD44+); DriveIn-Docetaxel vs. Docetaxel à 2mg/kg. (* : $p < 0,05$, ** ; $p < 0,001$.)

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

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

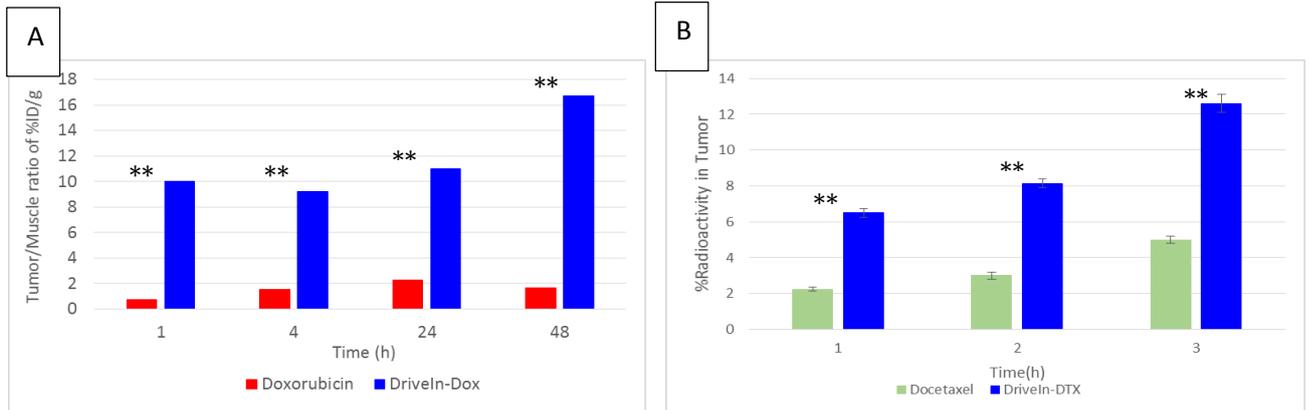


Figure 27 : Ratio tumeur/muscle de la quantité mesurée de DriveIn 1h après injection chez des souris cancéreuses. A : Souris EAT Balb-C, DriveIn-Doxorubicine vs. Doxorubicine seule à 5mg/kg (eq. Dox). B. Souris EAT (CD44+) ; DriveIn-Docetaxel vs. Docetaxel à 2mg/kg. (* : $p < 0,05$, ** : $p < 0,001$).

Amélioration de l'efficacité in vivo

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

Dans une première expérience, Upadhyay et al⁷ ont injecté DriveIn -Doxorubicine vs. Doxorubicine à des souris DMBA (modèle de cancer du sein) à 5mg/kg. Les auteurs ont constaté une diminution de la progression des tumeurs sur 30 jours, ainsi que de la taille totale des tumeurs à 30 jours chez les souris traitées avec DriveIn -Doxorubicine par rapport à la Doxorubicine. (cf. Figure 29).

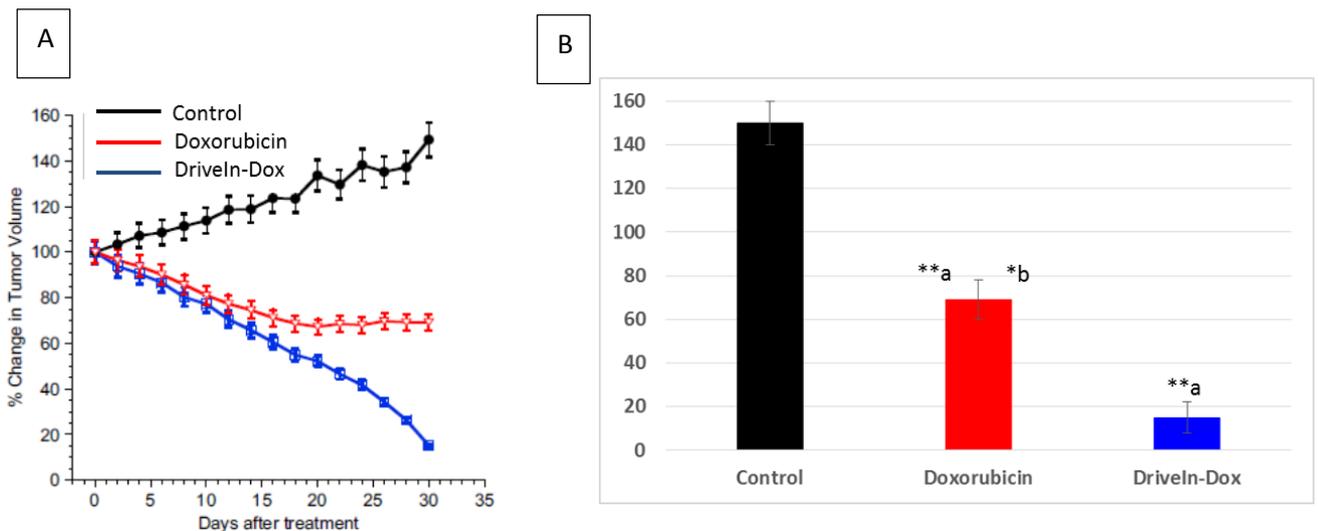


Figure 28 : Diminution de la progression tumorale (A) et du volume tumoral total à 30 jours, en ratio par rapport au départ (B) chez des souris DMBA après injection de Doxorubicine et de DriveIn-Doxorubicine à 5 mg/kg, 6 animaux par groupe. (* : $p < 0,05$; $p < 0,001$; a : vs. Contrôle ; b : vs. DriveIn-Doxorubicine).

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

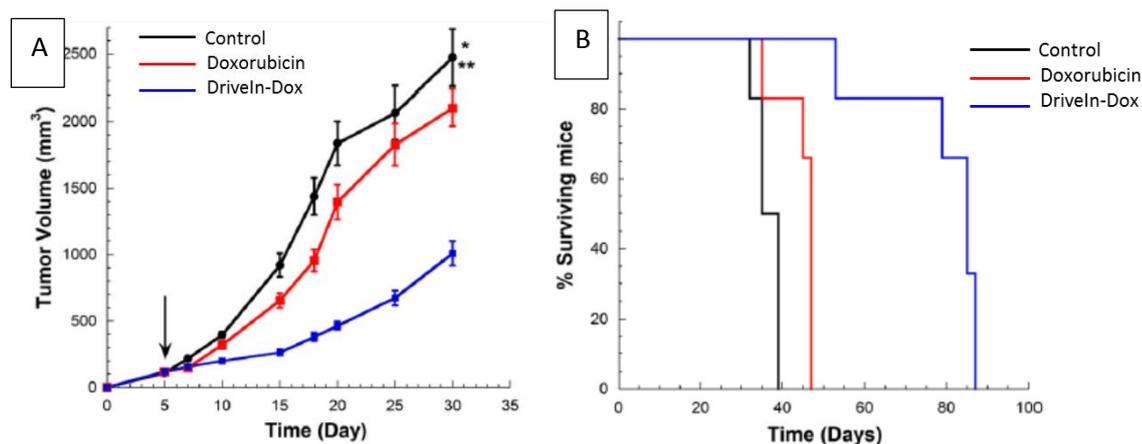


Figure 29 : Evolution du volume tumoral (A) et taux de survie (B) chez des souris EAT-Balb-C après une injection de Doxorubicine ou de DriveIn-Doxorubicine à 5mg/kg (6 animaux par groupe).

Adocia poursuit actuellement le développement préclinique de la plate-forme DriveIn .

6.5.4 La concurrence

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

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

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

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

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

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

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

La stratégie d'Adocia est de poursuivre le développement de chacun de ses produits jusqu'à l'établissement de la preuve du concept. On considère que cette preuve du concept est établie lorsque les experts du domaine pourront avoir une conviction scientifique et médicale de l'efficacité de l'apport de la technologie proposée. Ainsi, selon la nature du produit et du domaine thérapeutique d'application, cette preuve de concept peut être obtenue à partir d'études sur animaux mais, plus généralement, à partir d'études cliniques chez l'homme. Adocia espère ainsi licencier ses formulations des anticorps monoclonaux sur la base d'études sur animaux mais sa formulation du PDGF-BB pour le traitement de l'ulcère du pied diabétique seulement après avoir obtenu des résultats probants dans le cadre d'une étude clinique de phase III. La preuve du concept dans le cadre du traitement pour l'ulcère du pied diabétique est impossible à établir sur un modèle animal, le grand nombre d'essais sur l'homme requis pour établir cette preuve revient à réaliser une étude phase III.

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

6.6.1.1 Un modèle économique original et vertueux

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

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

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

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

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

En outre, en collaborant avec des partenaires de dimension internationale avec des compétences en matière réglementaire, clinique, marketing et dans la commercialisation de produits pharmaceutiques, la Société peut davantage se concentrer sur ses avantages compétitifs au travers de son savoir-faire en termes de conception de formulations thérapeutiques innovantes et de délivrance de médicaments.

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

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

Ces développements se fondent sur cinq axes :

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

Les recherches liées au développement de la collection de molécules BioChaperone ont été guidées dès leur origine par les exigences de la FDA (*Food and Drug Administration*) et de l'EMA (*European Medicines Agency*) en ce qui concerne les nouveaux excipients pharmaceutiques comme l'absence d'activité biologique, l'absence de toxicité, la stabilité des produits sur plusieurs mois, la reproductibilité du processus de fabrication du produit, la documentation précise des impuretés du

produit et la conduite d'études cliniques conformément aux procédures SOP* (Standard Operating Procedures) et aux exigences de l'ICH* (*International Conference on Harmonisation*).

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

6.6.2 Un management ayant anticipé les enjeux mondiaux de santé publique

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

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

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

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

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

L'essor des médicaments génériques qui devrait être renforcé avec l'arrivée à échéance de nombreux brevets dans les prochaines années⁶¹ et la montée en puissance des biosimilaires* produits par des

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

entreprises situées aussi bien dans les pays occidentaux que dans les pays émergents obligent également les grands laboratoires pharmaceutiques à repenser leur gestion du cycle de vie de leurs médicaments phares, voire même pour certains, leur politique d'innovation en recherche et développement, de diversification et de partenariat industriel.

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

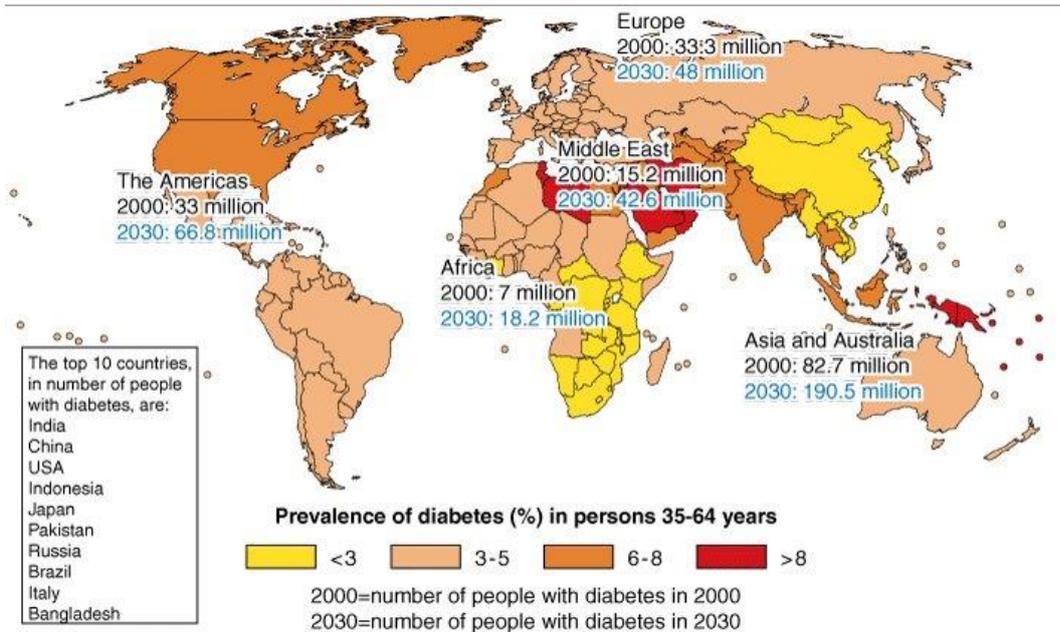
Ainsi, dans ce contexte de pressions politiques, économiques et réglementaires, d'essor des médicaments génériques et des biosimilaires et de globalisation de l'industrie pharmaceutique, Adocia apporte des réponses crédibles :

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

6.6.2.2 Une stratégie adaptée aux pays émergents

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

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



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

Figure 30 : Prévalence du Diabète dans le monde (d'après Fauci et al, *Principles of Internal Medicine 17th Edition*).

Le taux de croissance du marché des produits pharmaceutiques au sein des pays émergents attendu en 2011 (Chine + 20%, Inde + 15% ou Brésil + 11%) est nettement supérieur au taux de croissance anticipé pour l'ensemble du marché mondial (+4,8 %, pour un marché estimé à 918,6 milliards de dollars)⁶³. Le poids des pays émergents dans l'industrie pharmaceutique est donc appelé à s'accroître de façon significative. A titre d'illustration, la contribution des Etats-Unis à la croissance mondiale du marché du médicament qui a été de 27% entre 2005 et 2010, ne sera plus que de 11% entre 2010 et 2015 alors que, dans le même temps, la Chine passera de 12% à 26%⁶⁴.

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

⁶³ IMS Health France

⁶⁴ IMS Health France

17	Pologne	Mexique
18	Turquie	Argentine
19	Grèce	Pologne
20	Russie	Grèce

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

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

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

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

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

6.6.3.1 Des équipes scientifiques expérimentées dédiées au développement de produits innovants

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

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

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

Afin de maximiser son modèle économique basé sur l'innovation et la création de valeur, la Société a décidé de recourir à la sous-traitance pour la conduite des études précliniques et cliniques auprès de

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

prestataires de services reconnus et certifiés, après avoir conduit des audits qualité. Adocia collabore ainsi avec :

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

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

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

6.6.3.3 Une production externalisée

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

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

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

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

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

6.6.4 Une stratégie de gestion dynamique de la propriété intellectuelle

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

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

6.6.4.1 Une propriété intellectuelle solide à plusieurs niveaux de protection

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

Les brevets protégeant les composés BioChaperone et les petites molécules organiques

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

La plateforme technologique propriétaire BioChaperone, cœur du modèle d'Adocia, se veut être multi-applications et multi-indications. Ainsi, les protéines thérapeutiques retenues, pour les traitements des pathologies visées par Adocia, qu'ils s'agissent d'hormones, de facteurs de croissance ou d'anticorps monoclonaux aux caractéristiques physico-chimiques très différentes, pourront se combiner avec différents composés BioChaperone spécifiques.

Les brevets protégeant les complexes BioChaperone / Molécules Thérapeutiques

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

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

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

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

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

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

6.6.4.2 Une couverture internationale

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

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

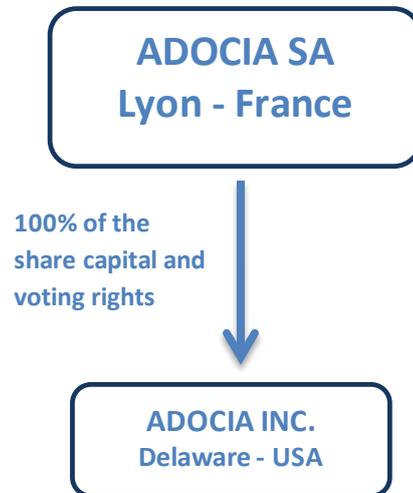
- en premier lieu, les grands pays européens ainsi que les Etats-Unis ;
- puis, le Canada, la Chine, le Japon, l'Inde, l'Australie et Israël ; et
- enfin, des pays comme le Mexique, le Brésil, la Russie, l'Afrique du Sud, Singapour et la Corée du Sud.

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

7 ORGANIGRAMME

7.1 Organisation de la Société

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



7.2 Liste des filiales, succursales et établissements secondaires

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

8 PROPRIETES IMMOBILIERES, USINES ET EQUIPEMENT

8.1 Descriptif des propriétés immobilières

Les seuls locaux utilisés par la Société sont les suivants :

- **Siège social à Lyon** : situé au 115, avenue Lacassagne, 69003, Lyon, le siège social de la Société est installé dans un immeuble à usage de pépinière d'entreprises innovantes en biotechnologie (la « Pépinière »), sur une superficie totale de 2.732m² environ pour un loyer d'un montant annuel de 439 milliers d'euros hors charges et hors taxes. La Société a également conclu un contrat de location de parking couvert, en vigueur depuis le 13 octobre 2011, prévoyant la mise à disposition de vingt emplacements réservés de parking couvert situés 115, avenue Lacassagne, 69003, Lyon, moyennant le paiement d'une somme de 9.600 euros TTC par an.

La Société a ainsi comptabilisé une charge de loyer (y compris charges locatives) s'élevant à 517 milliers d'euros au titre de l'exercice clos le 31 décembre 2015.

A noter que fin décembre 2013, la Société avait fait l'acquisition de 15 parkings pour un montant total de 130 milliers d'euros.

Afin de pérenniser son implantation sur ce site, en plein centre de Lyon, la Société a signé une promesse de vente en janvier 2016 pour l'acquisition de cet ensemble immobilier de 7.120 m², le terrain sur lequel se trouve le bâtiment ainsi que 43 emplacements de parkings.

La Société dispose de la jouissance immédiate du bien, et ce, dès la signature de la promesse de vente. La signature de l'acte de vente devrait intervenir au cours du mois d'avril 2016.

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

8.2 Autres immobilisations corporelles

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

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

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

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

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

- Rejets de gaz à effet de serre
- Adaptation au changement climatique
- Biodiversité

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

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

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

Pollution et gestion des déchets

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

L'eau rejetée après utilisation est principalement une eau issue des machines à laver et des éviers installés dans les différentes laboratoires et espaces communs de la société.

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 2 à 3 fois par an, la Société stocke ses déchets, dans ses contenants adaptés, dans un local dédié (une soute).

En 2015, la quantité de déchets de laboratoire dangereux envoyés dans un centre spécifique (emballages et verrerie souillés, déchets chimiques) s'élevait à 23 tonnes. La Société estime que la quantité de déchets qui part dans le réseau de traitement des eaux usées de la ville de Lyon est peu significative, la majorité des déchets étant récupérés lors des manipulations. La Société ne rejette aucun effluent liquide dans les eaux usées.

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

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

En 2015, la quantité de papiers et cartons enlevée s'élevait à environ 4,56 tonnes. Le tri et conditionnement est effectué par le Centre de tri de Vaux en Velin (69) et de Bourgoin Jallieu (38) à la suite de la fermeture du centre de tri de Decines (69) pour un recyclage en industrie papetière.

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

- en externe, les achats de contenants spécifiques et les dépenses liées à la sous-traitance auprès de sociétés spécialisées des déchets, qui s'élèvent à 26 milliers d'euros pour 2015 ;
- 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.

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

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

Concernant l'eau de ville, la consommation de la société correspond principalement à un usage sanitaire et est également utilisée pour la production d'eau distillée.

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

Il est à noter que pour la consommation personnelle du personnel, la société achète de l'eau en bouteille. Enfin, certaines des opérations de recherche nécessitent de l'eau sous forme de bidons d'eau purifiée.

Consommation	2015	2014
Eau bouteilles	10	8
Eau bidistillée	12	9
Eau consommation coura	6 807	5 437
Eau (en m3)	6 829	5 454

Concernant l'énergie, la Société consomme uniquement de l'électricité. Tout comme pour l'eau, il n'y a pas de compteurs individuels. A partir du montant refacturé dans ses charges locatives, elle estime sa consommation en électricité. Des consommations de gaz existent, elles sont négligeables.

Consommation	2015	2014
Electricité (en kWh)	1 185 050	695 851

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

Concernant l'environnement et l'impact sur le changement climatique, la Société estime qu'elle est à l'origine de rejets très limités de gaz à effet de serre dans le cadre de son activité. En effet, ses activités ne nécessitent pas de combustion.

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

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

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

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 à plusieurs niveaux :

- En 10 ans, la Société a recruté plus de 100 personnes, dont beaucoup proviennent de la région lyonnaise. La Société a pour politique permanente le recrutement et la formation de jeunes. Chaque année la Société intègre des contrats d'apprentissage ou de professionnalisation (sept à fin décembre 2014) et un certain nombre de stagiaires (4 stagiaires sur l'année 2015) 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 2015 représentent 37% des dépenses globales.
 - 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 ou de Fabrication), des installations particulières (animaleries) ou des organisations spécialisées dans la conduite d'essais cliniques, appelées CRO (Contract Research Organisation). Ces dépenses externes représentent près de 46 % des dépenses globales, et 79% des charges externes de la Société.
 - Au niveau local, la Société a ainsi créée des partenariats avec l'Ecole Vétérinaire de Lyon et la société Namsa pour la conduite de ses études précliniques. Elle fait également appel à de nombreux cabinets de conseils de la région (brevets, finance, juristes). Les locaux qu'elle loue appartiennent à la Ville de Lyon.
- Le processus de sélection des fournisseurs est réalisé dans le respect de la réglementation pharmaceutique et en prenant en compte des critères tels que la proximité, l'excellence, et l'éthique de la recherche. Au vu de sa taille et de l'enjeu social et environnemental perçu, la Société ne conduit pas d'audit de ses fournisseurs sur les thèmes RSE.

8.4.2 Loyauté des pratiques

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

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

La Société est cotée sur le marché réglementé d'Euronext à Paris depuis février 2012. De ce fait, les opérations d'achats et de cessions des titres, notamment les actions attribuées gratuitement ou les bons de souscription de parts de créateur d'entreprise (BSPCE), sont soumises à des règles strictes.

Adocia a mis en place une charte de communication boursière et un code de déontologie en conformité avec la recommandation de l'AMF n°2010-07 du 3 novembre 2010 et du guide MiddleNext,

qui reprennent et explicitent les règles applicables en matière d'information privilégiée et les devoirs des personnes initiées.

8.4.3 Enjeux de santé publique

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

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

Dans un contexte pharmaco-économique mondial marqué par la mise en place de politique de maîtrise des dépenses de santé, les produits développés par Adocia 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.

8.4.4 Actions engagées en faveur des droits de l'homme

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

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

9 EXAMEN DU RESULTAT ET DE LA SITUATION FINANCIERE

Les lecteurs sont invités à lire la présente analyse de la situation financière et des résultats de la Société avec les états financiers établis en normes IFRS pour les exercices clos les 31 décembre 2014 et 2015 ainsi que les notes annexées aux comptes consolidés établis en normes IFRS présentes au chapitre 20.1 du présent document de référence et toute autre information financière figurant dans celui-ci. Ils peuvent également prendre connaissance du descriptif de la Société exposé au chapitre 6 « Aperçu des activités ».

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

9.1 Présentation générale

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

L'aboutissement de telles recherches et le développement commercial des résultats de ces dernières s'inscrivant dans la durée, les comptes annuels de la Société reflétaient jusqu'à présent principalement des dépenses de recherche et développement financées en majeure partie par des augmentations de capital, par des aides remboursables et des subventions de Bpifrance ainsi que par le Crédit d'Impôt Recherche.

Ainsi, depuis sa création, et avant son entrée en bourse, la Société a levé plus de 27 millions d'euros sous forme d'augmentations de capital auprès notamment des fondateurs de la Société, Messieurs Gérard, Olivier et Rémi Soula, et d'investisseurs institutionnels (IdInvest, Amundi, Viveris, BioAm, SHAM et InnoBio). En 2012, la Société est entrée en bourse sur le marché réglementé d'Euronext Paris et a ainsi levé plus de 27,4 millions d'euros (hors frais liés à l'opération). En mars 2015, elle a réalisé un placement privé de près de 32 millions d'euros, en émettant de nouvelles actions auprès d'investisseurs spécialisés dans le domaine de la santé, notamment américains.

En 2009, la Société a enregistré son premier chiffre d'affaires avec des contrats de recherche et de collaboration. Fin 2011, un contrat de licence important a été signé avec le groupe Eli Lilly lui assurant l'encaissement d'un paiement initial (*up-front payment*) de 7,6 millions d'euros début 2012. En juillet 2013, la Société a annoncé la fin de ce contrat de collaboration, regagnant ainsi ses droits pour le développement d'une insuline analogue ultra-rapide et lui donnant la possibilité de mener en propre ses études cliniques pour établir la « preuve du concept ».

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

L'année 2015 a été marquée par une activité intense dans le cadre de ce partenariat avec le lancement de 3 études cliniques sur la formulation BioChaperone Lispro. En parallèle de ces essais portant sur la formulation U100, une formulation deux fois plus concentrée U200 a été testée au cours d'une étude pilote de bioéquivalence avec la formulation U100. Les résultats positifs de cet essai, publiés en

décembre, ont permis à Adocia de recevoir un paiement d'étape de 10 millions de dollars. Il s'agit du premier paiement d'étape reçu au titre du contrat de licence qui prévoit un montant potentiel de 520 millions, si le produit atteint certains jalons de développement cliniques, réglementaires et certains objectifs de vente.

L'année 2015 a également été dense pour les projets développés sur fonds propres par Adocia. Enfin, en décembre 2015, la société a fêté ses 10 ans au cours d'une journée réunissant l'ensemble des salariés, des personnes et des sociétés qui ont contribué à son succès.

Les comptes de la Société ont été établis conformément aux normes et interprétations publiées par l'International Accounting Standards Board (IASB) et adoptées par l'Union européenne à la date de préparation des états financiers. Les comptes au 31 décembre 2015 ont été arrêtés par le conseil d'administration de la Société lors de sa séance du 15 mars 2016.

9.2 Comparaison des deux derniers exercices

9.2.1 Formation du résultat net

Le tableau ci-dessous résume le compte de résultat de la Société aux normes IFRS pour l'exercice clos au 31 décembre 2015, avec un comparatif par rapport à l'exercice 2014 :

(normes IFRS en milliers d'euros)	Exercice 2015 (12 mois)	Exercice 2014 (12 mois)
Revenus des licences	19 888	383
Contrat de recherche et de collaboration	17 048	321
Chiffre d'affaires (a)	36 936	704
Crédit d'impôt recherche	6 768	3 461
Subventions, financements publics	1 050	(2)
Autres revenus (b)	7 818	3 459
Produits opérationnels (a)+(b)	44 753	4 163
Dépenses de Recherche et développement	(28 625)	(17 006)
Frais administratifs et frais généraux	(6 025)	(4 319)
Charges opérationnelles	(34 651)	(21 324)
RESULTAT OPERATIONNEL / (perte)	10 103	(17 161)
RESULTAT FINANCIER	2 118	524
impôts	333	(4 078)
RESULTAT NET / (perte)	12 553	(20 715)
Résultat de base par action (€)	1,88	(3,33)
Résultat dilué par action (€)	1,80	(3,33)
RESULTAT NET PART DU GROUPE	12 553	(20 715)

Produits opérationnels :

Les produits opérationnels de la Société proviennent des accords de collaboration et de licence ainsi que du financement public de dépenses de recherche. Ils se sont élevés respectivement à 4,2 millions d'euros et 44,7 millions d'euros pour les exercices clos aux 31 décembre 2014 et 2015, selon la répartition suivante :

(normes IFRS en milliers d'euros)	Exercice 2015 (12 mois)	Exercice 2014 (12 mois)
Revenus des licences	19 888	383
Contrat de recherche et de collaboration	17 048	321
Chiffre d'affaires (a)	36 936	704
Subventions, financement publics et crédit d'impôt recherche (b)	7 818	3 459
Produits opérationnels (a)+(b)	44 753	4 163

Le chiffre d'affaires de l'année 2015 s'est établi à près de 37 millions d'euros comparé à 0,7 million d'euros sur l'année 2014, soit une hausse de 36,3 millions qui s'explique par les éléments ci-après :

Les revenus de licences de l'année 2015 qui s'élèvent à 19,9 millions d'euros comprennent :

- l'amortissement comptable à hauteur de 10,7 millions d'euros du paiement initial (*up-front payment*) de 50 millions de dollars reçu de Lilly fin décembre 2014. En normes IFRS, ce paiement est comptabilisé en revenu de licence de manière linéaire sur la durée du développement prévue au contrat. L'an dernier, cet amortissement avait faiblement impacté les comptes (0,4 million d'euros) compte tenu de la date de signature du contrat du 18 décembre 2014.
- le paiement d'étape de 10 millions de dollars, soit 9,2 millions d'euros, reçu de Lilly suite à la réussite de l'étude clinique pilote de bioéquivalence. Il s'agit du premier paiement d'étape reçu au titre du contrat qui prévoit un montant total potentiel de 520 millions de dollars de jalons de développement et de jalons commerciaux.

Les revenus issus des contrats de recherche et de collaboration durant l'exercice 2015 s'élèvent à plus de 17 millions d'euros et reflètent principalement la prise en charge par Lilly de toutes les dépenses internes et externes engagés par Adocia dans le cadre du développement du projet licencié. L'an dernier, sur la même période, les revenus de 0,3 million d'euros étaient constitués uniquement des contrats de faisabilité portant sur la formulation des anticorps monoclonaux. Au cours de l'année 2015, ces contrats se sont poursuivis et ont généré un montant de 0,2 million d'euros.

Les financements publics de dépenses de recherche sont essentiellement constitués du crédit d'impôt recherche. Ce dernier s'élève à 6,8 millions d'euros pour l'exercice 2015 comparé à 3,5 millions d'euros pour 2014. L'accroissement significatif de ce poste reflète la forte augmentation de l'activité pour soutenir le développement des projets du portefeuille.

Par ailleurs, l'avance remboursable de Bpifrance financement pour le projet de reconstruction osseuse (ostéoporose) d'un montant initial de 2,25 millions d'euros a été soldée au cours de l'exercice. Suite à l'échec partiel de ce projet constaté en 2015, un montant de 1,05 million d'euros a ainsi fait l'objet d'un abandon de créances par Bpifrance et a été porté en subvention. Le solde non remboursé de l'avance (0,5 million d'euros) a été réglé par Adocia au 30 septembre 2015.

Charges opérationnelles :

Le tableau ci-dessous représente les charges opérationnelles par fonction pour les exercices clos au 31 décembre 2014 et 2015 :

DEPENSES PAR FONCTION (en milliers d'euros)	31/12/2015	31/12/2014
Frais de recherche et développement	(28 625)	(17 006)
Frais administratifs et frais généraux	(6 025)	(4 319)
Charges opérationnelles	(34 651)	(21 324)

Les dépenses de Recherche et développement comprennent essentiellement les frais de personnel affectés à la recherche et au développement, les coûts de sous-traitance (dont études précliniques et cliniques), les coûts de propriété intellectuelle et les achats de matériels (réactifs et autres consommables) et de produits pharmaceutiques. Elles se sont élevées respectivement à 17,0 millions d'euros et 28,7 millions d'euros pour les exercices clos aux 31 décembre 2014 et 2015. Ces dépenses représentent plus de 82% des charges opérationnelles en 2015.

Les frais administratifs et frais généraux comprennent essentiellement les frais de personnel non affectés à la recherche et au développement ainsi que les coûts de prestation de services se rapportant à la gestion et au développement des affaires commerciales de la Société et de sa filiale aux Etats-Unis. Ils se sont élevés respectivement à 4,3 millions d'euros et 6 millions d'euros pour les exercices clos aux 31 décembre 2014 et 2015. L'augmentation du poste sur l'année 2015 provient principalement des charges de personnel (y compris paiements en actions) et des frais de fonctionnement liés à la filiale américaine créée en février 2015.

Le tableau ci-dessous analyse les charges opérationnelles par nature de dépenses, pour les exercices clos aux 31 décembre 2014 et 2015 :

(normes IFRS en milliers d'euros)	Exercice 2015 (12 mois)	Exercice 2014 (12 mois)
Achats consommés	1 133	961
Charges de personnel	12 690	11 025
Charges externes	20 119	8 319
Impôts et taxes	240	622
Dotations aux amortissements & provisions	468	397
Charges opérationnelles	34 651	21 324

Les achats consommés de matières, produits et fournitures s'élèvent à 1,1 million d'euros en hausse de 18 % comparé à l'année précédente. Cette augmentation résulte d'un approvisionnement en lien avec l'intensification des activités cliniques.

Les charges de personnel augmentent de 15% entre les deux périodes, reflétant d'une part l'accroissement des effectifs et d'autre part la politique d'intéressement en actions mise en place au profit de l'ensemble du personnel pour les 10 ans de la Société et au profit d'une partie du personnel R&D. Ces derniers ont été comptabilisés en normes IFRS à la juste valeur des instruments de capitaux attribués pour un montant de 2,6 millions d'euros sur l'exercice. En 2014, ce montant s'élevait à 3,4 millions d'euros.

Retraitées de ces éléments sans impact sur les comptes sociaux ni sur la trésorerie de la Société, les charges de personnel s'élèvent à 10,1 millions d'euros en hausse de 2,4 millions d'euros (+31%) comparé à 2014. Cette augmentation s'explique principalement par les recrutements effectués sur l'année pour soutenir et accompagner le développement des projets. La société est ainsi passée de 74,6 Equivalents Temps Plein (ETP) en moyenne sur l'année 2014 à 93,9 ETP sur l'année 2015.

Les charges externes comprennent principalement les coûts des études précliniques, cliniques, les dépenses de sous-traitance ainsi que les coûts de propriété intellectuelle.

Ces dépenses ont augmenté de près de 12 millions, passant de 8,3 millions d'euros en 2014 à 20,1 millions d'euros en 2015. Cette hausse résulte de l'intensification des développements cliniques menés sur l'année 2015 qui a conduit à l'augmentation des postes de sous-traitance relatifs :

- à la préparation, fabrication et libération des lots nécessaires pour les études cliniques de l'année et également celles prévues début 2016,
- à la conduite des études cliniques réalisées en 2015, notamment sur les projets insuline et sous traitées à la société Profil GmbH (*Clinical Research Organization*).

Les impôts et taxes s'établissent à 0,2 million d'euros, en baisse de 0,5 million d'euros du fait de la diminution de la cotisation sur la valeur ajoutée des entreprises (CVAE) en 2015.

Résultat financier net :

Les produits financiers nets ont représenté un montant de 0,5 million d'euros en 2014 et 2,1 millions d'euros en 2015, soit une augmentation de 1,6 million d'euros. Cette situation résulte principalement des gains de change net constatés dans l'année et des intérêts reçus sur les placements de trésorerie effectués sur l'année 2015.

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 :

L'an dernier, avec un chiffre d'affaires comptabilisé dans les comptes sociaux 2014 à hauteur de 41 millions d'euros, la Société avait dégagé un bénéfice fiscal avant impôts de 24,8 millions d'euros. L'imputation des déficits reportables étant limitée à un montant maximum de 12,9 millions d'euros, le bénéfice fiscal s'élevait à 11,9 millions euros et avait conduit à la comptabilisation d'un impôt au taux de droit commun de près de 4 millions d'euros, associé à une contribution exceptionnelle de 0,1 million d'euros.

En 2015, avec un résultat fiscal déficitaire de près de 5 millions d'euros, aucune charge d'impôt n'a été constatée. La société a imputé une partie de son déficit fiscal sur le résultat de l'exercice précédent, générant ainsi une créance d'impôt (carry back) de 0,3 million d'euros.

Le montant des déficits fiscaux reportables, après imputation réalisée au titre de l'exercice 2015, s'élève à 41 millions d'euros. Ce report déficitaire n'est pas limité dans le temps. La Société ne pouvant déterminer de façon suffisamment fiable à quel horizon elle pourra résorber son déficit cumulé, elle ne reconnaît pas d'actif d'impôt différé relatif à ce déficit.

Résultat net :

Le bénéfice net de l'année 2015 s'élève à 12,6 millions d'euros, comparé à une perte nette l'an dernier de 20,7 millions d'euros en 2014. Le gain net par action s'établit ainsi à 1,8 euro, pour une perte nette l'an dernier de 3,3 euros par action.

9.2.2 Principaux éléments bilanciaux

Actif courant :

Les actifs courants se sont élevés à 50,8 millions d'euros et 86 millions d'euros aux 31 décembre 2014 et 2015.

- Le poste « Trésorerie et équivalents de trésorerie » est passé de 49,8 millions d'euros au 31 décembre 2014 à 72,1 millions d'euros au 31 décembre 2015. Cette augmentation de plus de 22 millions d'euros résulte du placement privé réalisé en mars 2015 pour un montant net après frais de 30 millions d'euros, des versement effectués par Lilly au titre du contrat de collaboration et du premier paiement d'étape reçu en fin d'année à hauteur de 10 millions de dollars.
- Les autres actifs courants sont passés de 0,7 million d'euros au 31 décembre 2014 à 8,7 millions d'euros au 31 décembre 2015. Cette hausse de 8 millions s'explique essentiellement par le changement de la situation fiscale de la Société.

En effet, en 2015, ce poste comprend le Crédit d'impôt Recherche généré sur les dépenses de l'année 2015 et dont la demande de remboursement sera effectuée en 2016 à hauteur de 6,8 millions d'euros. L'an dernier, le résultat de la Société étant bénéficiaire, le Crédit d'impôt

Recherche avait été intégralement imputé sur l'impôt société, le montant net résiduel de dettes apparaissant donc au passif sur la ligne impôt société (et non plus en créances d'impôt).

Passifs non courants :

Les passifs non courants sont composés de trois postes : « dettes financières à long terme », « provisions à long terme » et « autres passifs non courants ». Les montants des passifs non courants à la clôture des exercices 2014 et 2015 se sont élevés respectivement à 30,7 millions d'euros et 20,6 millions d'euros.

- Le poste « autres passifs non courants » intègre la partie long terme du solde restant à amortir du paiement initial (*up-front payment*) non remboursable reçu de Lilly à hauteur de 50 millions de dollars (40,7 millions d'euros). En norme IFRS, ce montant est comptabilisé en chiffre d'affaires de manière linéaire sur la durée anticipée du programme de développement clinique, tel qu'anticipé au moment de la signature du contrat. Une partie de ces 40,7 millions d'euros a donc été reconnu en chiffre d'affaires en 2014 (à hauteur de 0,4 million d'euros) et en 2015 (à hauteur de 10,7 millions d'euros). Le solde de 29,6 millions d'euros a été comptabilisé en autres passifs courants (partie à moins d'1 an pour 10,8 millions d'euros) et autres passifs non courants (partie à plus d'1 an pour 18,8 millions d'euros).
- Le poste « dettes financières long terme » correspond aux avances remboursables accordées par Bpifrance et par la COFACE. Celles-ci sont évaluées au bilan au coût amorti en norme IFRS à la clôture de chacun des exercices 2014 et 2015 pour 0,7 million d'euros.
- Les provisions à long terme regroupent principalement les provisions pour indemnités de départ à la retraite qui se situent pour l'exercice 2014 à hauteur de 0,4 million d'euros et 1 million d'euros pour l'exercice 2015.

Passifs courants :

Les passifs courants se sont établis à 19,3 millions d'euros pour l'exercice 2014 et à 20,4 millions d'euros pour l'exercice 2015. Ils sont constitués :

- des dettes fournisseurs et comptes rattachés pour 2,6 millions d'euros en 2014 et 5,5 millions d'euros en 2015,
- les dettes financières à court terme pour 0,1 million d'euros en 2015 contre 1,6 million d'euros sur 2014 ; ce poste intégrait en 2014 l'avance remboursable reçue de Bpifrance qui a été soldée au cours de l'exercice 2015 avec une partie reconnue en subvention (1,05 million d'euros) et une partie remboursée (0,5 million d'euros),
- des autres passifs courants pour 15 millions d'euros en 2014 et 2015, dont 10,8 millions d'euros correspondent à la partie court terme de l'amortissement du paiement initial (*up-front payment*) reçu de Lilly.

10 TRÉSORERIE ET CAPITAUX

10.1 Informations sur les capitaux, liquidités et sources de financement de la Société

Les lecteurs sont invités à consulter les notes 3.9 et 3.10 des annexes aux comptes consolidés établis en normes IFRS pour les exercices clos les 31 décembre 2014 et 2015 présentes au paragraphe 20.1 du présent document de référence.

10.1.1 Financement par le capital :

Les variations nettes des capitaux propres ont été dépendantes, en majeure partie, de l'enregistrement des déficits de chacun des exercices 2014 et 2015, compensés par des augmentations de capital.

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

- 11.999.999,97 euros levés à l'occasion de la première levée de fonds réalisée en octobre 2007 et complété en décembre 2007,
- 9.023.548,80 euros levés à l'occasion d'une augmentation de capital en date du 2 novembre 2009,
- 4 976 665,44 euros levés sur divers exercices de bons de souscription d'actions au cours des exercices 2009 et 2010, et
- 27.362.288,08 euros levés lors de l'introduction en bourse de la Société réalisée en février 2012 moyennant une offre au public en France et un placement institutionnel en France et dans certains pays d'Europe, portant dans chaque cas, sur des actions nouvelles,
- 31 964 991,80 euros levés fin mars 2015, à l'occasion d'un placement privé de 621 887 actions de la Société auprès d'investisseurs spécialisés dans le domaine de la santé, notamment américains, portant sur des actions nouvelles.

(montants en milliers d'euros)	Capital social		Primes liées au capital	Réserves	Résultat	Autres éléments du résultat global (OCI)	Total capitaux propres
	Nombre d'actions	Montants					
Solde au 31/12/2013	6 211 876	621	48 810	-26 136	-4 293	128	19 130
Résultat de l'exercice 2014					-20 715		-20 715
Gains et (pertes) actuariels sur avantages au personnel						-69	-69
Ecart de conversion							0
Résultat global de la période	0	0	0	0	-20 715	-69	-20 783
Affectation du résultat 2013				-4 293	4 293		0
Augmentation de capital							0
Frais d'augmentation de capital							0
Exercice des instruments de capitaux propres	4 200	0	0			12	12
Paiement fondé sur des actions				3 328			3 328
Contrat de liquidité							
- neutralisation des actions propres			288	531			819
Total des relations avec les actionnaires	4 200	0	287	-435	4 293	12	4 158
Solde au 31/12/2014	6 216 076	622	49 097	-26 571	-20 715	71	2 505
Résultat de l'exercice 2015					12 553		12 553
Gains et (pertes) actuariels sur avantages au personnel						-629	-629
Ecart de conversion							0
Résultat global de la période	0	0	0	0	12 553	-629	11 924
Affectation du résultat 2014				-20 715	20 715		0
Augmentation de capital	621 887	62	31 903				31 965
Frais d'augmentation de capital			-2 152				-2 152
Exercice des instruments de capitaux propres (BSA/BSPCE)	8 400	1	33				34
Paiement fondé sur des actions				2 903			2 903
Contrat de liquidité							
- neutralisation des actions propres			-211	84			-127
Total des relations avec les actionnaires	630 287	63	29 573	-17 728	20 715	0	32 623
Solde au 31/12/2015	6 846 363	685	78 670	-44 299	12 553	-558	47 052

10.1.2 Financement par l'emprunt :

Au titre de ses recherches, la Société a bénéficié, à la date du présent document de référence, d'aides remboursables obtenues auprès de Bpifrance et de la COFACE, qui ne portent pas intérêt, pour un montant global de 3,6 millions d'euros.

Au 31 décembre 2015, le montant restant dû au titre de ces avances est de 0,9 million d'euros.

Le détail de chacune des avances remboursables reçues et les modalités de remboursement figurent au paragraphe 22.1 du présent document de référence.

Par ailleurs, la Société a recours à d'autres passifs financiers pour financer l'acquisition de matériel de laboratoire ainsi qu'un véhicule de fonction. Les obligations futures au titre de ces contrats de crédit-bail sont de 89 milliers d'euros au 31 décembre 2015.

10.1.3 Engagements hors bilan :

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

10.2 Flux de trésorerie

Le tableau de variation de la trésorerie nette entre les exercices clos au 31 décembre 2014 et 2015 est représenté ci-après :

(normes IFRS en milliers d'euros)	Exercice 2015 (12)	Exercice 2014 (12 mois)
Flux net de trésorerie généré par l'activité	(6 216)	30 561
Flux net de trésorerie lié aux opérations d'investissement	(1 304)	(174)
Flux net de trésorerie lié aux opérations de financement	29 782	
VARIATION DE LA TRESORERIE NETTE	22 262	30 386
Trésorerie et équivalents à l'ouverture	49 800	19 415
Trésorerie et équivalents à la clôture	72 062	49 800

10.2.1 Flux net de trésorerie générés par l'activité

Pour l'exercice 2015, le flux net de trésorerie dédié aux opérations s'est élevé à 6,2 millions d'euros. Il intègre les remboursements par Lilly des dépenses internes et externes supportées par Adocia sur le projet BioChaperone Lispro, ainsi que le versement du premier paiement par étape prévu au contrat de licence (9,2 millions d'euros reçus en décembre 2015). Retraité de ce dernier élément, la consommation de trésorerie nécessaire à l'exploitation s'est élevée à 15,4 millions d'euros en 2015. L'an dernier, le versement par Lilly du paiement initial de près de 41 millions d'euros (50 millions de dollars) au titre du contrat de licence signé le 18 décembre avait permis de générer un cash-flow positif de 30,6 millions d'euros.

10.2.2 Flux net de trésorerie liés aux activités d'investissement

La consommation de trésorerie liée aux opérations d'investissement s'élève à 0,8 million d'euros au 31 décembre 2015. Au cours de l'année 2015, la Société a intensifié ses investissements en matériels et aménagements pour accompagner sa croissance.

10.2.3 Flux net de trésorerie liés aux opérations de financement

En 2015, le flux net de trésorerie liée aux opérations de financement résulte principalement de l'opération de placement privé a permis de générer un flux de trésorerie de près de 30 millions d'euros (net de frais), partiellement compensé par le remboursement du solde de l'avance remboursable Bpifrance pour 0,5 million d'euros.

10.3 Restriction à l'utilisation des capitaux

Néant.

10.4 Sources de financement nécessaires à l'avenir

Avec près de 72 millions d'euros en trésorerie et équivalents de trésorerie au 31 décembre 2015, La Société estime avoir les ressources nécessaires au financement de ses dépenses opérationnelles pendant, au moins, les 24 prochains mois à partir de la date de dépôt du présent document de référence.

Le montant des avances remboursables Bpifrance s'élevant à 0,8 million d'euros à fin décembre 2015 (se référer aux paragraphes 22.1, 22.2 et 22.3 du présent document de référence pour un détail de ces différentes avances remboursables), la trésorerie nette de la Société s'élève donc à 71,2 millions d'euros.

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

11.1 Politique d'innovation

La mission de la Société est de créer et développer des inventions qui seront ensuite licenciées.

Les inventions concernent des traitements thérapeutiques innovants basés sur la combinaison de ses technologies propriétaires (BioChaperone et DriveIn) et d'agents thérapeutiques (protéines, agents cytotoxiques) approuvés en Europe et aux Etats-Unis. Des inventions basées sur la combinaison de protéines thérapeutiques avec des petites molécules propriétaires ou non ont également été réalisées. Le développement d'une nouvelle invention portant sur des nanoparticules comprenant un agent cytotoxique et un copolymère (technologie DriveIn), réalisé en 2013, a par ailleurs été poursuivi.

Depuis sa création, Adocia a créé, grâce à sa technologie BioChaperone, des inventions dans plusieurs domaines thérapeutiques tels que la cicatrisation des plaies chroniques ou le traitement du diabète par l'insulino-thérapie. Grâce à sa technologie DriveIn, la Société est désormais aussi engagée dans le domaine de l'oncologie.

La politique d'innovation de la Société est composée par l'ensemble des dispositions prises par la Société pour assurer cette démarche. Le recrutement des cadres et des techniciens, la formation du personnel ainsi que les méthodes de travail sont orientés par la mission innovante de la Société.

De plus, les inventions développées par Adocia sont transversales et couvrent différents domaines scientifiques, chimie, physico-chimie, analyse et biologie. Pour faire face à ce défi, des équipes d'experts dans chaque discipline ont été constituées. La coordination de ces différentes équipes est assurée lors de réunions de travail régulières par projet. De plus, un reporting des avancées scientifiques est réalisé par chaque cadre scientifique toutes les deux semaines sous la forme d'un rapport bimensuel.

Monsieur Gérard Soula a une forte expérience du management de la recherche et de l'innovation avec plus de 30 ans d'expérience dans ce domaine. Monsieur Olivier Soula, Directeur Général délégué et Directeur de la R&D, possède 10 ans d'expérience dans la direction de la R&D, au sein de Flamel Technologies puis au sein d'Adocia.

Adocia a mis en place une politique incitative de rétribution des inventions afin de favoriser l'innovation au sein de la Société. A cet égard, une note interne définit les conditions dans lesquelles les salariés auteurs d'une invention bénéficient de la rémunération supplémentaire prévue par le Code de la propriété industrielle, en prévoyant le paiement d'une rémunération incitative forfaitaire fixe lors de l'extension de la demande de brevet prioritaire et la délivrance du brevet en Europe ou aux Etats-Unis d'Amérique, ainsi que d'une rémunération variable progressive en fonction du chiffre d'affaires généré par l'invention concernée.

Par ailleurs, concernant Monsieur Gérard Soula, celui-ci a cédé à la Société sans contrepartie financière l'intégralité des droits dont il était titulaire jusqu'à la date de dépôt du présent document de référence sur les inventions dont il est inventeur relevant du domaine d'activité de la Société. Des actes de cession sont signés chaque fois que la réglementation d'un Etat l'impose (notamment aux Etats-Unis d'Amérique et au Canada). De même, Monsieur Gérard Soula s'est engagé à céder dans le futur à la Société, également sans contrepartie financière, tous nouveaux droits de propriété intellectuelle relevant du domaine d'activité de la Société dont il viendrait à être titulaire pendant la durée de ses fonctions au sein de la Société.

11.2 Brevets et demandes de brevets

11.2.1 Politique de protection de la propriété industrielle

Le succès de la Société dépend, au moins en partie, de sa capacité à protéger ses inventions, notamment par l'obtention et le maintien en vigueur de brevets en Europe, aux Etats-Unis d'Amérique et dans le reste du monde. Une politique active est donc poursuivie pour, à la fois, protéger les produits en cours de développement clinique (stratégie offensive), mais également protéger des solutions alternatives (stratégie alternative), et encore d'envisager des solutions défensives (stratégie défensive). Les demandes de brevet sont respectivement qualifiées de (i) protection cœur de métier, (ii) protection de solutions alternatives, et (iii) dépôts défensifs.

Depuis le 16 mars 2013, les dépôts prioritaires sont uniquement effectués en France, le dépôt aux Etats-Unis d'Amérique n'étant désormais plus nécessaire pour entrer dans l'état de l'art américain. Avant l'entrée en vigueur, le 16 mars 2013, d'une nouvelle réglementation aux Etats-Unis d'Amérique, les dépôts prioritaires étaient effectués simultanément en France et aux Etats-Unis d'Amérique pour entrer dans l'état de l'art américain au plus tôt.

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

Le portefeuille fait l'objet d'une analyse périodique et les demandes portant sur des inventions qui ne font plus l'objet de développement et qui ne peuvent pas être cédées sont abandonnées pour maîtriser les coûts.

Un formulaire de déclaration d'invention a été mis en place afin de décrire l'invention concernée et de désigner le ou les inventeurs, en faisant état de leur contribution respective.

Les brevets déposés par la Société sont, et ceux en cours de dépôt seront, la propriété de la Société dans la mesure où leurs inventeurs sont tous salariés à l'exception de Monsieur Gérard Soula dont l'intégralité des droits sur les inventions dont il est inventeur (i) ont été cédés à la Société conformément aux termes du pacte signé entre les principaux actionnaires de la Société le 15 décembre 2009, étant précisé que ledit pacte est devenu caduc à compter de l'admission des actions aux négociations sur le marché réglementé d'Euronext Paris le 20 février 2012 et (ii) sont depuis cette date, cédés à la Société conformément à un contrat de cession de droits de propriété intellectuelle mis en place entre la Société et Monsieur Gérard Soula à cet effet. S'agissant des salariés, chaque contrat de travail comportant une mission inventive, les inventions appartiennent de droit à la Société en vertu de l'article L.611-7 du Code de la propriété intellectuelle. Pour chaque invention, des actes de cession sont en outre systématiquement signés chaque fois que la réglementation d'un Etat l'impose.

A ce jour, 30 inventions sont protégées par des dépôts de demandes de brevets constituant 30 familles distinctes. Le portefeuille d'ADOCIA est ainsi constitué de plus de 150 brevets et demandes de brevets appartenant à la Société, dont la plupart (106) sont encore en cours d'examen.

11.2.2 Nature et couverture des brevets et demandes de brevet détenus par la Société

Le cœur du portefeuille brevet détenu par la Société est constitué des brevets et demandes de brevets protégeant les molécules BioChaperone (polymères, oligomères et petites molécules organiques), capables d'interagir avec les protéines/peptides thérapeutiques pour améliorer leurs propriétés. Les brevets et demandes de brevet au nom d'ADOCIA protégeant des familles de polymères, d'oligomères ou de petites molécules organiques sont mentionnés dans le tableau ci-dessous (tableau à jour au 31 décembre 2015)

Familles protégeant des polymères, des oligomères et des petites molécules organiques		
Famille	1^{ère} Priorité*	Titre
F03	26/09/2006	Dextran fonctionnalisé par des amino-acides hydrophobes
F13	06/10/2008	Polysaccharides comportant des groupes fonctionnels carboxyles substitués par un dérivé d'alcool hydrophobe
F29	23/12/2009	Polysaccharides anioniques fonctionnalisés par un dérivé d'acide hydrophobe
F30	09/02/2010	Polysaccharides comportant des groupes fonctionnels carboxyles substitués par un dérivé hydrophobe porté par un spacer au moins trivalent
F35	10/05/2011	Oligosaccharides fonctionnalisés
F43	13/11/2012	Composés anioniques substitués constitués d'un squelette formé d'un nombre discret d'unités saccharidiques

Le deuxième volet du portefeuille de la Société concerne les brevets et demandes de brevet protégeant les complexes formés par l'interaction entre les molécules BioChaperone et les protéines d'intérêt. Ces complexes moléculaires peuvent être mis en évidence par diverses méthodes. La formation des complexes permet d'améliorer les propriétés d'intérêt de la protéine. Les brevets et demandes de brevet au nom d'ADOCIA protégeant des familles de complexes sont mentionnés dans le tableau ci-dessous (tableau à jour au 31 décembre 2015) :

Familles protégeant des complexes		
Famille	1^{ère} Priorité*	Titre
F01	26/09/2005	Complexe polymère amphiphile-PDGF
F05	27/07/2007	Complexe entre un polymère amphiphile et une protéine ostéogénique appartenant à la famille des BMPs
F12	26/09/2008	Complexe constitué d'un polysaccharide et d'une HBP

Les brevets et demandes de brevet protégeant des formulations des molécules BioChaperone ou d'autres petites molécules organiques propriétaires ou non avec les protéines/peptides thérapeutiques ou des complexes constitue le troisième pan du portefeuille d'ADOCIA, étant précisé que tous les produits en développement clinique sont couverts par des brevets/demandes de brevets.

* La date de priorité du brevet est la date qui correspond au premier dépôt effectué en France et/ou aux Etats-Unis d'Amérique (ou par voie PCT pour la famille 39). Sous réserve de leur délivrance, les brevets sont délivrés pour une durée de 20 ans à compter de leur date de dépôt respective (c'est-à-dire à compter de la date de dépôt de la demande nationale, européenne ou internationale correspondant, étant précisé que les demandes de brevet européen et demandes internationales doivent nécessairement être déposées dans un délai de 12 mois suivant la date de dépôt de la demande de brevet servant de priorité). En outre, lorsque les produits sont enregistrés (i.e. obtention d'une autorisation de mise sur le marché) les brevets sont susceptibles de bénéficier d'une prolongation de leur durée de protection de 5 ans et 6 mois au maximum, (correspondant, le cas échéant, à l'obtention d'un Certificat Complémentaire de Protection et d'une prolongation de 6 mois pour usage pédiatrique).

Les brevets et demandes de brevet au nom d'ADOCIA protégeant des formulations sont mentionnés dans le tableau ci-dessous (tableau à jour 31 décembre 2015) :

Famille protégeant des formulations		
Famille	1 ^{ère} Priorité*	Titre
F18	19/11/2008	Nouvelle forme d'administration de complexes de protéines ostéogéniques
F21	27/03/2009	Formulation à action rapide d'insuline recombinante humaine
F33	10/08/2011	Solution injectable à pH 7 comprenant au moins une insuline basale dont le pI est compris entre 5,8 et 8,5
F36	08/09/2014	Composition pharmaceutique stable comprenant du PDGF
F37	09/01/2012	Solution injectable à pH 7 comprenant au moins une insuline basale dont le pI est compris entre 5,8 et 8,5 et un co-polyaminoacide substitué
F39	18/09/2012	Composition pharmaceutique stable comprenant une solution aqueuse d'un anticorps-dérivé de protéine thérapeutiquement active
F40	10/08/2012	Procédé d'abaissement de la viscosité de solutions de protéines à concentration élevée
F42	10/09/2012	Solution aqueuse de protéine à concentration élevée de viscosité réduite
F44	13/11/2012	Formulation à action rapide d'insuline comprenant un composé anionique substitué
F45	02/11/2011	Formulation à action rapide d'insuline comprenant un oligosaccharide
F46	12/02/2013	Solution injectable à pH7 comprenant au moins une insuline basale dont le pI est compris entre 5,8 et 8,5 et un composé anionique porteur de charges carboxylates et de radicaux hydrophobes
F47	12/02/2013	Solution injectable à pH7 comprenant au moins une insuline basale dont le pI est compris entre 5,8 et 8,5 et un polymère anionique hydrophobisé
F50	14/05/2014	Formulation à action rapide d'insuline comprenant un composé anionique substitué et un composé polyanionique
F51	14/05/2014	Composition à action rapide d'insuline comprenant un composé anionique substitué et un composé polyanionique
F52	14/05/2014	Composition aqueuse comprenant au moins une protéine et un agent solubilisant, sa préparation et ses utilisations
F54	16/11/2015	Composition à action rapide d'insuline comprenant un composé anionique substitué et un composé polyanionique
F56	16/11/2015	Composition à action rapide d'insuline comprenant un composé anionique
F57	19/11/2015	Composition à action rapide d'insuline comprenant un composé anionique
F58	28/12/2015	Composition à action rapide d'insuline comprenant un composé anionique

* La date de priorité du brevet est la date qui correspond au premier dépôt effectué en France et/ou aux Etats-Unis d'Amérique (ou par voie PCT pour la famille 39). Sous réserve de leur délivrance, les brevets sont délivrés pour une durée de 20 ans à compter de leur date de dépôt respective (c'est-à-dire à compter de la date de dépôt de la demande nationale, européenne ou internationale correspondant, étant précisé que les demandes de brevet européen et demandes internationales doivent nécessairement être déposées dans un délai de 12 mois suivant la date de dépôt de la demande de brevet servant de priorité). En outre lorsque les produits sont enregistrés (i.e. obtention d'une autorisation de mise sur le marché) les brevets sont susceptibles de bénéficier d'une prolongation de leur durée de protection de 5 ans et 6 mois au maximum, (correspondant, le cas échéant, à l'obtention d'un Certificat Complémentaire de Protection et d'une prolongation de 6 mois pour usage pédiatrique).

Enfin, les brevets et demandes de brevet protégeant des nanoparticules comprenant un agent cytotoxique et un copolymère (technologie DriveIn) constituent le quatrième volet du portefeuille d'ADOCIA. Les brevets et demandes de brevet au nom d'ADOCIA protégeant des familles de nanoparticules sont mentionnés dans le tableau ci-dessous (tableau à jour au 31 décembre 2015) :

Familles protégeant des nanoparticules		
Famille	Priorité*	Titre
F48	24/12/2013	Nanoparticules comprenant un copolymère dibloc HA-PLA
F55	25/06/2015	Nanoparticules comprenant un copolymère dibloc HA-PLA

Actuellement, ADOCIA intervient essentiellement dans 4 domaines thérapeutiques :

- la cicatrisation des plaies (wound healing), en particulier dans le cadre du traitement des ulcères du pied diabétique, les polymères BioChaperone permettent une amélioration remarquable des traitements à base de PDGF-BB. Le produit BioChaperone PDGF-BB a été évalué dans un essai clinique de phase II et est à présent évalué dans une étude clinique de phase III ;
- le traitement du diabète avec :
 - des insulines à action rapide employées avant chaque repas. Les polymères, les oligomères, et les petites molécules organiques BioChaperone permettent l'augmentation de la vitesse d'action de ces insulines à action rapide, l'insuline humaine ou des analogues rapides de l'insuline ; et
 - une combinaison de la meilleure insuline à action lente, l'insuline glargine, avec une insuline à action rapide ;
- les traitements thérapeutiques à base d'anticorps monoclonaux ; et
- le traitement de cancers avec des nanoparticules comprenant un agent cytotoxique et un copolymère.

Les agents thérapeutiques (protéines ; agents cytotoxiques) utilisés dans ces programmes peuvent avoir fait l'objet de brevets déposés par des tiers. Certains de ces agents thérapeutiques sont dans le domaine public alors que d'autres sont encore couverts par des brevets en cours de validité. L'état de la protection des agents thérapeutiques est détaillé dans le descriptif de chaque programme (cf. ci-dessous). En ce qui concerne les agents thérapeutiques qui bénéficient encore à ce jour d'une protection par un brevet, aucun produit issu du programme de la Société ne peut être mis sur le marché par un tiers autre que le propriétaire dudit brevet, ou sans son autorisation, avant que l'agent thérapeutique ne soit tombé dans le domaine public.

Les diagrammes ci-après illustrent les différents niveaux de protection par des brevets mis en place par ADOCIA autour de chacun de ces programmes de recherche phare.

11.2.2.1 Programme Cicatrisation des Plaies Chroniques



Ce programme vise à développer des traitements permettant d'améliorer la cicatrisation des plaies chroniques telles que les ulcères du pied diabétique. Les compositions thérapeutiques en développement comprennent :

- un polymère BioChaperone compris dans la portée des brevets et demandes de brevets de la famille 03 de la Société ; et
- une protéine régénératrice de la peau, le PDGF-BB.

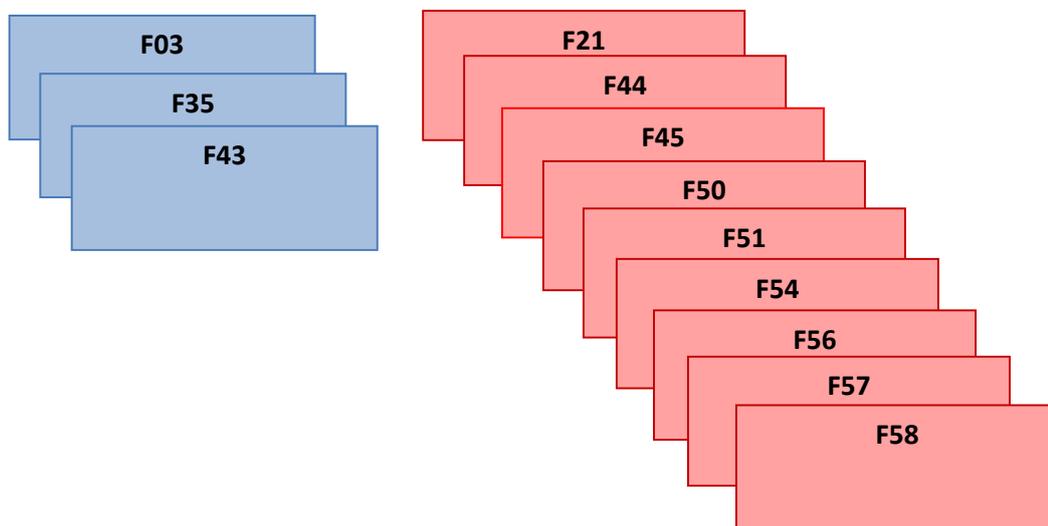
Grâce à la formation d'un complexe, le polymère confère des propriétés remarquables à la protéine, stabilité de la protéine à température ambiante sur au moins 3 mois, résistance aux enzymes présentes dans la plaie, augmentation de l'activité biologique. Les compositions issues de ce programme bénéficient d'une triple protection brevet conférée par les brevets et demandes de brevet de polymères de la famille F03, les brevets et demandes de brevet de complexes de la famille F01 et les demandes de brevet de formulation de la famille F36.

Un brevet US et un brevet Européen ont notamment été délivrés pour la famille de complexes F01 protégeant plus particulièrement le complexe lead du programme en développement. Un brevet US a également été délivré pour la famille de polymères F03 dont la portée couvre le polymère BioChaperone lead, et un avis de délivrance du brevet Européen a récemment été émis pour cette même famille. La demande de brevet protégeant la formulation lead du programme en développement a été étendue par voie PCT récemment.

S'agissant de la protéine, le PDGF-BB en tant que produit a été breveté par un tiers, étant précisé que la plupart des brevets y afférents sont dans le domaine public depuis 2010.

11.2.2.2 Programme Traitement du Diabète par l'Insuline

11.2.2.2.1 Insuline à Action Rapide



Brevets de polymères et d'oligomères

Brevets de formulations

Ce programme vise à développer des formulations à action rapide d'insuline recombinante humaine ou de ses analogues, dans lesquelles l'utilisation de polymères BioChaperone particuliers compris dans la portée des brevets et demandes de brevets des familles F03 et F35, ou d'oligomères BioChaperone particuliers compris dans la portée des brevets et demandes de brevets de la famille F43 de la Société qui, permet d'accélérer le passage de l'insuline dans le sang et de réduire ainsi significativement le temps de début d'action. Les formulations découlant de ce programme bénéficient d'une double protection brevet conférée par les brevets et demandes de brevets de polymères (familles F03 et F35), les brevets et demandes de brevet d'oligomères (famille F43) et les brevets et demandes de brevet de formulations (familles F21, F44, F45, F50, F51, F54, F56, F57 et F58) de la Société. Les brevets et demandes de brevet de formulations de la famille F21 protègent des formulations impliquant l'utilisation de polymères BioChaperone. Les demandes de brevet de formulations des familles F44 et F50 protègent des formulations impliquant l'utilisation d'oligomères BioChaperone. Les demandes de brevet de formulations des familles F51, F054, et F056 protègent des formulations impliquant l'utilisation de petites molécules organiques BioChaperone. Les familles F57 et F58 concernent des formulations impliquant l'utilisation de petites molécules organiques particulières.

Les brevets EP et US ont d'ores et déjà été délivrés pour la famille de polymères F03.

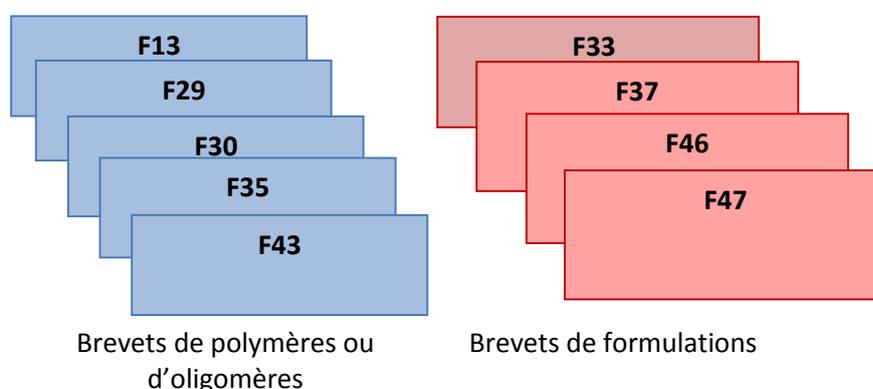
Un brevet US a par ailleurs récemment été délivré pour la famille de formulations F21, et un avis de délivrance du brevet Européen a récemment été émis pour cette même famille.

Un brevet US a été délivré en avril 2015 pour la famille de polymères F035.

L'insuline humaine est d'ores et déjà dans le domaine public. En ce qui concerne les analogues à action rapide commerciaux, ils sont au nombre de trois :

- Humalog (insuline Lispro), breveté par Eli Lilly, qui est tombé dans le domaine public en 2013 ;
- NovoLog (insuline Aspart), breveté par Novo Nordisk, qui est tombé dans le domaine public en décembre 2014 ; et
- Apidra (insuline Glulisine), breveté par Sanofi qui tombera dans le domaine public en 2017.

11.2.2.2 Combinaison d'une Insuline à Action Lente avec une Insuline à Action Rapide



Le programme vise à développer des formulations d'insulines permettant une administration conjointe d'une insuline prandiale à action rapide et de la plus performante insuline basale, l'insuline glargine, par une injection unique de produit. Une telle combinaison était jusqu'à ce jour impossible en raison de la nécessité de formuler les produits à des pH différents. L'utilisation des formulations proposées

par ADOCIA permet de résoudre ce problème de compatibilité et permet ainsi aux patients diabétiques de réduire le nombre des injections journalières d'insuline.

Ces formulations bénéficient d'une double protection brevet conférée par les brevets et demandes de brevets :

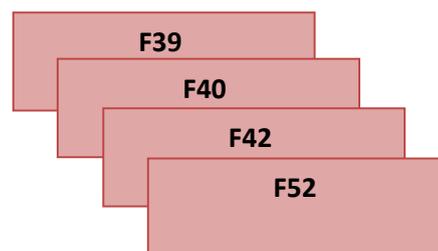
- de polymères BioChaperone (familles F13, F29, F30 et F35) et d'oligomères BioChaperone (famille F43) de la Société, qui rendent désormais possible le mélange de l'insuline glargine avec des insulines prandiales du commerce ; et
- de formulations (familles F33, F37, F46 et F47) de la Société. Les brevets et demandes de brevet de formulations des familles F33, F37, et F47 protègent des formulations impliquant l'utilisation de polymères BioChaperone. Les demandes de brevet de formulations de la famille F46 protègent des formulations impliquant l'utilisation d'oligomères et de petites molécules organiques BioChaperone.

Un brevet US et un brevet Européen ont notamment été délivrés pour la famille de produits F13 protégeant plus particulièrement le produit principal du programme en développement.

Dans la famille F33, protégeant plus particulièrement les formulations en développement, un brevet US a été délivré en juillet 2015, et un avis de délivrance d'un brevet Européen a par ailleurs récemment été émis.

L'insuline glargine est actuellement l'objet d'une protection brevet par Sanofi. La plupart des brevets et de leurs prolongations expirent en 2015. S'agissant des insulines à action rapide, les dates de fin de protection sont indiquées dans la partie « insuline à action rapide » (cf. ci-dessus).

11.2.2.3 Programme Formulations d'Anticorps Monoclonaux



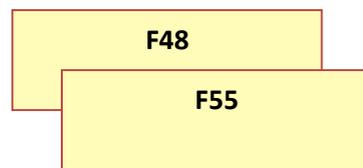
Brevets de formulations

Ce programme vise à développer des compositions pharmaceutiques stables et/ou à viscosité réduite d'anticorps monoclonaux (mAb) en solution à des concentrations élevées. Les compositions proposées par la Société comprennent des petites molécules organiques qui permettent d'atteindre des solutions à forte concentration en anticorps monoclonaux tout en maintenant la stabilité physique et chimique, et tout en réduisant leur viscosité. Les compositions pharmaceutiques stables issues de ce programme bénéficient d'une protection brevet conférée par les familles de demandes de brevet de formulations F39 et F52 de la Société. Les compositions pharmaceutiques à viscosité réduite issues de ce programme bénéficient d'une protection brevet conférée par les familles de brevets et demandes de brevets formulations F40 et F42 de la Société.

Une notification de délivrance a été émise le 7 décembre 2015 pour la demande F40 aux Etats-Unis.

La plupart des anticorps monoclonaux sont des protéines propriétaires encore sous protection par brevets détenus par des tiers.

11.2.2.4 Programme Nanoparticules

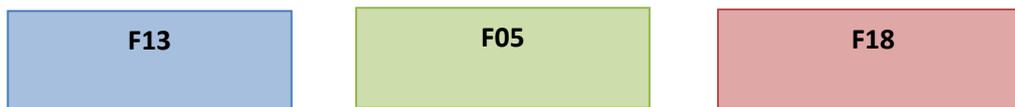


Brevet de nanoparticules

Ce programme vise à développer des nanoparticules comprenant un agent cytotoxique et un copolymère pour le traitement de cancers. Les premières nanoparticules découlant de ce programme bénéficient d'une protection brevet conférée par la demande de brevet F48 de la Société. Ces nanoparticules comprennent un agent cytotoxique (e.g. doxorubicine ; docétaxel) et un copolymère spécifique.

Une demande de brevet a été déposée en juin 2015 pour la famille F55. Cette demande est relative à la protection des nanoparticules spécifiques.

11.2.2.5 Programme de régénération osseuse



Brevet de polymères

Brevet de complexes

Brevet de formulations

Ce programme vise à développer des formulations pharmaceutiques à base d'un facteur de croissance appartenant à la famille des BMPs, notamment destinées à la régénération *in vivo* des tissus osseux. Les formulations proposées par la Société comprennent des polymères BioChaperone particuliers qui, en se complexant au facteur de croissance appartenant à la famille des BMPs, améliorent la solubilité de celle-ci à pH physiologique ainsi que sa stabilité. Les formulations découlant de ce programme bénéficient d'une triple protection brevet conférée par les familles F13 (brevet de polymères), F05 (brevet de complexes) et F18 (brevet de formulations) de la Société.

Ce facteur de croissance appartenant à la famille des BMPs a été breveté par un tiers et la plupart des brevets la protégeant en tant que produit ont expiré en 2012.

Ce programme n'est actuellement plus développé par la Société.

11.2.3 Brevets actuellement exploités

A ce jour, aucun brevet n'est exploité.

11.2.4 Territoires protégés

Les couvertures territoriales sont étudiées en fonction de l'importance des inventions et trois stratégies prédéterminées ont été mises en place par la Société avec des choix d'Etats dans lesquels

les entrées en phase nationale des demandes PCT sont effectuées (au plus tard 30 mois après le dépôt de la demande prioritaire).

Les trois stratégies prédéterminées sont :

- Stratégie 1 pour les dépôts défensifs : Etats-Unis et Europe ;
- Stratégie 2 pour les solutions alternatives : Etats-Unis, Europe, Chine, Inde, ainsi éventuellement que Brésil, Canada, Japon, Australie et/ou Israël ;
- 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.

Ces stratégies prédéterminées sont des aides à la décision qui permettent à la Société d'être réactive en fonction des résultats obtenus et des contacts initiés avec des partenaires, et également de maîtriser le budget des entrées en phase nationale. Le tableau ci-dessous indique les pays dans lesquels les inventions de la Société sont protégées par un brevet/ont fait l'objet de demandes de brevet étant précisé que « X » signifie « demande de brevet déposée », « D » signifie « brevet délivré (obtenu) », « r » signifie « demande de brevet retirée ou abandonnée » et « V » signifie « brevet européen délivré et validé dans certains pays membres de la Convention sur le Brevet Européen (CBE) » :

Brevets protégeant des polymères, des oligomères et des petites molécules organiques		Territoires couverts																		
Famille	Priorités*	FR	US	PCT	EP	AU	CA	CN	EA	IL	IN	JP	BR	KR	MX	RU	SA	SG	ZA	
F03	PCT/IB2006/002 666 (26/09/2006) FR07.02316 (29/03/2007)	D	D	x	V	D	x	D		D	x	D	x	D	D	D			D	D
F13	FR08.05506 (06/10/2008)	r	D	x	V	D	x	D		x	x	D	x	x	D	D			D	D
F29	PCT/IB2009/007 899 (23/12/2009) FR10.01439 (07/04/2010)	D	x	x	x															

* La date de priorité du brevet est la date qui correspond au premier dépôt effectué en France et/ou aux Etats-Unis d'Amérique. Sous réserve de leur délivrance, les brevets sont délivrés pour une durée de 20 ans à compter de leur date de dépôt respective (c'est-à-dire à compter de la date de dépôt de la demande nationale, européenne ou internationale correspondant, étant précisé que les demandes de brevet européen et demandes internationales doivent nécessairement intervenir dans un délai de 12 mois suivant la date de dépôt de la demande de brevet servant de priorité). En outre, lorsque les produits sont enregistrés (i.e. obtention d'une autorisation de mise sur le marché) les brevets sont susceptibles de bénéficier d'un prolongement de leur durée de protection allant de 5 ans au maximum (correspondant, le cas échéant, à l'obtention d'un Certificat Complémentaire de Protection et d'un prolongement de 6 mois pour usage pédiatrique).

F30	PCT/IB2010/029 70 (19/11/2010) FR10.01474 (08/04/2010) FR10.00537 (09/02/2010)	D	D	x	x				D x			x	x	x					x	
F35	FR11.58885 (30/09/2011) FR11.54039 (10/05/2011)	D	D	x	x															
F43	FR12.60808 (13/11/2012) FR12.60855 (14/11/2012) FR13.51199 (12/02/2013)	D	x	x	x	x	x	x	x		x	x	x	x	x	x		x	x	x
Brevets protégeant des complexes				Territoires couverts																
Famille	Priorité*	FR	US	PCT	EP	AU	CA	CN	EA	IL	IN	JP	BR	KR	MX	RU	SA	SG	ZA	
F01	FR05.09803 (26/09/2005)	r	D	x	V	D	D	x		D	x	D	x	D	D	D		D	D	
F05	FR07.05536 (27/07/2007)	r	D	x	x	r	r	r		r	r	r	r	r	r	r		r	r	
F12	FR08.05321 (26/09/2008)	r	D	x	x	r	r	r		r	r	r	r	r	r	D		r	r	

Brevets protégeant des formulations				territoires couverts																
Famille	Priorité*	FR	US	PCT	EP	AU	CA	CN	EA	IL	IN	JP	BR	KR	MX	RU	SA	SG	ZA	
F18	FR09.03803 (31/07/2009)	D	D	x	x	r	r	r		r	r	r	r	r	r	r		r	r	
F21	FR09.01478 (27/03/2009)	D	D	x	x	r	r	r		r	r	r	r	r	r	r		r	r	
F33	FR11.577291 (10/08/2011) FR11.62445 (23/12/2011)	D	D	x	x	x	x	x		x	x	x	x	x	D	x		D	x	
F36	FR14.58417 (08/09/2014)	x		x																
F37	FR12.50224 (09/01/2012) F12.50223 (09/01/2012)	x	D	x	x			x			x		x							
F39	PCT/IB2012/054 950 (18/09/2012)		x	x	x															
F40	FR12.57775 (10/08/2012)	D	x	x	x															
F42	FR12.58494 (10/09/2012)	D	x	x	x															
F44	FR12.60855 (14/11/2012) FR12.60808 (13/11/2012)	x	x	x	x	x	x	x	x		x	x	x	x	x	x		x	D	x

F45	US13/287793 (02/11/2011)		x	x	x															
F46	FR13.51199 (12/02/2013)	D	x	x	x															
F47	FR13.51200 (12/02/2013)	D	x	x	x															
F50	FR14.54315 (14/05/2014)	x	x	x																
F51	FR14.54313 (14/05/2014)	r	x	x																
F52	FR14.54314 (14/05/2014)	x	x	x																
F54	PCT/EP2015/076 727 (16/11/2015)			x																
F56	FR15.61017 (16/11/2015)	x																		
F57	FR15.61168 (19/11/2015)	x																		
F58	FR15.63380 (28/12/2015)	x																		
Brevets protégeant des nanoparticules				territoires couverts																
Famille	Priorité*	FR	US	PCT	EP	AU	CA	CN	EA	IL	IN	JP	BR	KR	MX	RU	SA	SG	ZA	
F48	FR13.63550 (24/12/2013)	x		x																
F55	FR15.55866 (25/06/2015)	x																		

Un brevet US et un brevet Européen ont notamment été délivrés pour la famille de produits F13 protégeant plus particulièrement le produit principal du programme de développement sur la combinaison d'une Insuline à action lente avec une insuline à action rapide. Pour la famille F33 protégeant plus particulièrement les formulations en développement, un avis de délivrance d'un brevet Européen a par ailleurs été émis et un brevet US a été délivré. Un brevet US et un brevet Européen ont également d'ores et déjà été délivrés pour la famille de complexes F01 protégeant plus particulièrement le complexe principal du programme de développement sur la cicatrisation des plaies chroniques.

S'agissant du programme insuline rapide plusieurs brevets US et un brevet EP ont déjà été délivrés.

Cinq nouvelles demandes de brevet ont été déposées en 2015 (au 31 décembre), quatre relatives à des formulations et une relative à des nanoparticules.

11.2.5 Litiges

Aucun litige n'est à déclarer.

11.3 Contrats de collaboration et contrats de licence accordés par la Société ou concédés à cette dernière

11.3.1 Contrats de collaboration

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

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

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

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

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

La garantie de confidentialité sur l'existence même de ces contrats ayant été demandée par les sociétés partenaires, ni l'objet des collaborations ni l'identité des partenaires ne peuvent être divulgués dans le cadre du présent document de référence.

Le 14 décembre 2011, la Société a signé un accord de licence et de collaboration avec le groupe pharmaceutique américain Eli Lilly and Company (ci-après « **Eli Lilly** »). ADOCIA et Eli Lilly ont pris la décision de mettre un terme à l'accord de licence et de collaboration en juillet 2013. ADOCIA a ainsi regagné ses droits sur le développement d'insuline analogue ultra-rapide.

11.3.2 Contrats de licence concédés par ADOCIA

Le 14 décembre 2011, la Société avait 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 Humalog avec la technologie BioChaperone (« **BioChaperone Humalog** »). La Société avait accordé à Eli Lilly les droits exclusifs mondiaux de BioChaperone pour le développement, la fabrication et la commercialisation de BioChaperone Humalog. Cet accord couvrait toutes les indications potentielles de BioChaperone Humalog. Les droits de licence concédés étaient basés sur les demandes de brevets et brevets des familles F03 et F21. ADOCIA et Eli Lilly ont pris la décision de mettre un terme à l'accord de licence et de collaboration en juillet 2013. ADOCIA a ainsi regagné ses droits sur le développement d'insuline analogue ultra-rapide.

Le 19 décembre 2014, Adocia et Eli Lilly ont annoncé la mise en place d'un nouveau partenariat en signant un accord de licence global portant sur le développement d'une insuline ultra-rapide, Humalog® (produit commercial d'Eli Lilly, insuline Lispro) avec la technologie BioChaperone® (« BioChaperone Lispro »).

Dans le cadre de ce contrat, Adocia et Eli Lilly développeront BioChaperone Lispro dans le but d'optimiser le contrôle du taux de glycémie pendant et après les repas. Les bénéfices attendus de BioChaperone Lispro pour les patients diabétiques incluent une plus grande flexibilité du moment

d'injection de l'insuline, une plus faible variabilité des élévations de glycémie post-prandiales, un plus faible taux d'hypoglycémie et un meilleur contrôle général de la glycémie.

Au titre de ce contrat, Eli Lilly sera responsable des futurs développements, de la production et de la commercialisation de BioChaperone Lispro. L'ensemble des paiements (initial et d'étapes) pourrait atteindre 570 millions de dollars ; Adocia a reçu un paiement initial total de 50 millions de dollars, ainsi qu'un paiement d'étape de 10 millions de dollars en décembre 2015, et pourrait recevoir d'autres paiements d'étape pouvant atteindre 280 millions de dollars si le produit atteint certains jalons de développement clinique et réglementaires, et jusqu'à 240 millions de dollars supplémentaires s'il atteint certains objectifs de vente. Adocia pourrait également recevoir des royalties à des taux progressifs sur les ventes. Lilly remboursera à Adocia certaines dépenses de recherche et développement pendant la durée du contrat. Une formulation concentrée de BioChaperone Lispro fait aussi partie de l'accord. Adocia conserve le droit de développer et de licencier ses programmes à base d'insuline non liés à l'insuline prandiale à action ultra-rapide. Les droits de licence concédés sont basés sur les demandes de brevets et brevets des familles F03, F21, F43 et F44.

11.3.3 Acquisition d'une licence exclusive sur une nanotechnologie (*DriveIn*[®])

Le 9 décembre 2013, Adocia a signé un accord de licence exclusif et mondial avec le CNRS, l'Université de Bordeaux I, l'Institut Polytechnique de Bordeaux et Aquitaine Science Transfert (SATT Aquitaine) portant sur une technologie d'Adocia, appelée *DriveIn*. Cette licence est accordée à la Société jusqu'à l'échéance de la durée de protection du dernier des brevets de la famille de brevets concédée, soit a priori le 30 octobre 2029 (20 ans à compter de la date de dépôt du PCT), sous réserve de leur délivrance, étant précisé que les demandes de brevets sont en cours d'examen.

Dans le cadre de cet accord, Adocia a obtenu le droit d'exploiter, directement ou indirectement, la demande de brevet déposée par Monsieur Sébastien Lecommandoux et détenue par les sociétés signataires de cet accord (et copropriétaires desdits brevets), et ce dans le domaine de la santé humaine ou animale, excluant les applications relevant des domaines de la cosmétique, de la dermatologie à visée non thérapeutique, et des compléments alimentaires.

La demande de brevet licenciée à Adocia protège une technologie nanoparticulaire de *drug delivery*. Cette demande couvre des polymères innovants composés d'acide hyaluronique, polymère naturel hydrophile, et d'un polymère hydrophobe à base d'acide aminé. Elle protège également les systèmes nanoparticulaires formés par ces polymères, tels que les vésicules. Cette demande de brevet est actuellement en cours d'examen et Adocia a pris en charge la procédure et en assume les frais à hauteur de 50%.

En contrepartie des droits ainsi acquis, Adocia s'est engagée à verser une redevance annuelle portant sur un pourcentage du chiffre d'affaires qui serait réalisé, directement ou indirectement, par Adocia.

ADOCIA entend adopter une stratégie duale pour développer cette technologie. D'une part, ADOCIA anticipe de développer des nanoparticules propriétaires à base de doxorubicine et de docétaxel, 2 agents cytotoxiques anticancéreux très utilisés qui pourraient grandement bénéficier d'une meilleure pénétration dans les cellules des tumeurs solides. D'autre part, ADOCIA entend proposer à des sociétés pharmaceutiques sa technologie *DriveIn* pour optimiser l'efficacité de leurs molécules propriétaires.

11.4 Marques, demandes de marque et noms de domaine

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

- « Adocia », enregistrée en classes 1, 5 et 42 en France, au sein de l'Union Européenne, en Chine, au Japon, aux Etats-Unis et en Inde ;

- « BioChaperone », enregistrée en classes 1, 5 et 42, en France, au sein de l'Union européenne, en Chine, et au Japon, et aux Etats-Unis, et déposée en ces mêmes classes en Inde ;
- « Hinbet », enregistrée en classes 1 et 5 en France, au sein de l'Union européenne, en Chine, au Japon, aux Etats-Unis, et en Inde ;
- « Betin », enregistrée en classes 1 et 5 en France ;
- « Transidex », enregistrée en France en classes 1, 5 et 42 ;
- « DriveIn » et « Drive-In », enregistrées en France en classes 1, 5 et 42. « DriveIn », enregistrée également en classes 1, 5 et 42 au sein de l'Union Européenne, aux Etats-Unis, en Australie, en Chine, en Corée du Sud, au Japon, au Mexique, et en Fédération de Russie, et déposée en ces mêmes classes au Canada, en Inde, et en Israël.

La Société procède à l'enregistrement de ses marques par le biais de dépôts nationaux, communautaires ou internationaux. Les enregistrements de marques sont en général accordés pour une durée de dix ans et sont renouvelables indéfiniment. Un certain nombre de conditions peuvent affecter la validité des marques dans certains droits nationaux, telles que la condition d'usage effectif des marques.

La Société défend ses droits de marque en formant des oppositions à l'encontre des dépôts de marques identiques ou similaires effectués par des tiers. La procédure d'opposition intentée par la Société en France à l'encontre de la demande d'enregistrement de marque « Adoxia » par la société THL Concept SARL est devenue sans objet en raison du retrait des produits et services contre lesquels l'opposition était dirigée. La procédure d'opposition intentée par la Société en Inde à l'encontre de la demande d'enregistrement de marque « Audacia » par la société M/S Ajanta Pharma Limited est quant à elle toujours en cours.

En France, le dépôt par la Société de la demande d'enregistrement « Betins » a fait l'objet d'une procédure d'opposition à l'initiative de la société Astellas Pharma Inc. La Société a retiré sa demande d'enregistrement, a procédé à un nouveau dépôt sous la forme « Betin », et s'est engagée à ne pas utiliser cette marque pour des produits et/ou services relatifs au traitement des maladies urologiques.

11.4.1 Noms de domaine

La Société est titulaire des 6 noms de domaine suivants :

- adocia.com, adocia.fr, adocia.eu, adocia.net, adocia.biz ;
- biochaperone.com.

12 TENDANCES

Se référer au paragraphe 6.3 « Les technologies concurrentes » du présent document de référence où sont présentées les données épidémiologiques des pathologies visées par la plateforme technologique BioChaperone ainsi que, pour certaines d'entre elles, les évolutions et les tailles de marché attendues.

Sur les premiers mois de l'année 2016, les informations suivantes ont été communiquées par la société :

12.1 Communiqué du 29 janvier 2016

Lyon et Indianapolis, le 29 janvier 2016 – Adocia (Euronext Paris : ADOC) et Eli Lilly and Company (NYSE: LLY) annoncent aujourd’hui le lancement d’une étude clinique de phase 1b évaluant BioChaperone Lispro, une formulation d’insuline Lispro ultra-rapide licenciée à Lilly. Cette formulation utilise BioChaperone, la technologie propriétaire d’Adocia qui est conçue pour accélérer l’absorption de l’insuline.

Cette étude, réalisée dans le cadre du partenariat entre Adocia et Lilly, a pour but de comparer les profils pharmacocinétique et pharmacodynamique de BioChaperone Lispro à ceux de Humalog® (insuline Lispro d’origine rDNA) chez 15 sujets sains japonais.

« Le Japon, comme d’autres pays asiatiques, est confronté à une épidémie de diabète qui s’étend rapidement et les patients ont besoin de nouvelles options de traitement. » commente Simon Bruce, le directeur médical d’Adocia. « Cette étude a pour objectif de permettre l’inclusion de patients diabétiques japonais dans le programme de Phase 3, ce qui est en ligne avec notre objectif de préparer un plan d’enregistrement mondial pour le produit. »

Dans cette étude croisée sur trois périodes, randomisée et menée en double aveugle, 15 sujets sains japonais placés sous clamp euglycémique recevront trois administrations d’une dose unique, espacées de 1 à 14 jours. Chaque sujet sera attribué de manière aléatoire à un groupe de traitement recevant soit trois doses uniques de BioChaperone Lispro U100 (0,1, 0,2 et 0,4 U/kg) ou une dose unique de Humalog U100 (0,2 U/kg) et deux doses uniques de BioChaperone Lispro U100 (0,1 et 0,2 ou 0,2 et 0,4 U/kg) à l’occasion de trois visites séparées.

L’étude a également pour objectif d’évaluer la sécurité de BioChaperone Lispro et la tolérance au traitement chez ces patients.

Adocia est le promoteur de cette étude, qui est réalisée par Profil Neuss en Allemagne. Cet essai (EudraCT 2015-004829-13) est enregistré et apparaît sur clinicaltrials.gov.

12.2 Communiqué du 16 février 2016

Lyon, le 16 février 2016 - ADOCIA (Euronext Paris : FR0011184241 – ADOC) annonce ce jour son chiffre d’affaires 2015 ainsi que sa position de trésorerie pour l’exercice clos au 31 décembre 2015.

Situation de trésorerie et endettement

Au 31 décembre 2015, la trésorerie et équivalents de trésorerie se situent à 72 millions d’euros comparé à un montant de 49,8 millions d’euros au 31 décembre 2014.

Cet accroissement de trésorerie de 22,3 millions d’euros est notamment lié à l’augmentation de capital de près de 30 millions d’euros (net de frais) réalisée en mars 2015 auprès d’investisseurs spécialisés dans le domaine de la santé. La position de trésorerie de fin d’année intègre également l’encaissement d’un paiement d’étape de 10 millions de dollars (9,2 millions d’euros) reçu d’Eli Lilly suite aux résultats positifs obtenus dans une étude pilote de bioéquivalence comparant BioChaperone lispro U200 à BioChaperone U100.

Sur l’année 2015, la consommation nette de trésorerie nécessaire au financement des opérations s’est élevée à 15,3 millions d’euros, comparé à 10,6M€ sur la même période l’an dernier.

Les dettes financières à fin décembre 2015, s’élèvent à 0,8 millions d’euros et sont constituées principalement des avances remboursables reçues de Bpifrance Financement sur le projet insuline.

Détail du chiffre d'affaires 2015

<i>En millions d'euros – Normes IFRS</i>	2015	2014	Var. valeur
Revenus des licences	19,9	0,4	+ 19,5
Contrats de recherche et de collaboration	17,0	0,3	+ 16,7
Chiffre d'affaires (a)	36,9	0,7	+ 36,2
Subventions, financements publics et crédit d'impôt recherche (b)	7,8	3,5	+4,3
Produits opérationnels (a)+(b)	44,7	4,2	+40,5

Les produits opérationnels consolidés au 31 décembre 2015 sont en très forte augmentation par rapport à ceux enregistrés sur la même période en 2014, avec respectivement 44,7 millions d'euros comparé à 4,2 millions d'euros.

Le chiffre d'affaires d'un montant de près de 37 millions d'euros au 31 décembre 2015 résulte principalement du contrat de collaboration et de licence signé avec Lilly fin 2014 pour le développement d'une formulation d'insuline ultra-rapide grâce à la technologie BioChaperone, propriété d'Adocia.

Les revenus de licences de l'année 2015 qui s'élèvent à 19,9 millions d'euros comprennent :

- L'amortissement comptable à hauteur de 10,7 millions d'euros du paiement initial (*up-front payment*) de 50 millions de dollars reçu de Lilly fin décembre 2014. En normes IFRS, ce paiement est comptabilisé en revenu de licence de manière linéaire sur la durée de développement prévue au contrat.
L'an dernier, cet amortissement avait faiblement impacté les comptes (0,4 millions d'euros) compte tenu de la date de signature du contrat au 18 décembre 2014.
- Le paiement d'étape de 10 millions de dollars, soit 9,2 millions d'euros, reçu de Lilly suite à la réussite de l'étude clinique pilote de bioéquivalence. Il s'agit du premier paiement d'étape reçu au titre du contrat qui prévoit un montant potentiel de 520 millions de dollars de jalons de développement et de jalons commerciaux.

Les revenus issus des contrats de recherche et de collaboration qui s'établissent pour l'année à 17 millions d'euros, reflètent principalement la prise en charge par Lilly de toutes les dépenses internes et externes engagées par Adocia dans le cadre du développement du projet licencié.

L'an dernier, sur la même période, les revenus de 0,3 millions d'euro étaient constitués uniquement des contrats de faisabilité portant sur la formulation des anticorps monoclonaux.

Au cours de l'année 2015, ces contrats se sont poursuivis et ont généré un montant de 0,2 million d'euros.

Les autres produits opérationnels sont constitués du Crédit d'Impôt Recherche à hauteur de 6,8 millions d'euros pour l'exercice 2015 comparé à 3,5 million d'euros pour l'année 2014. L'accroissement significatif de ce poste reflète la forte augmentation de l'activité pour soutenir le développement des projets du portefeuille.

Par ailleurs, l'avance remboursable de Bpi France Financement pour le projet de reconstruction osseuse (ostéoporose) d'un montant initial de 2,25 millions d'euros a été soldée au cours de l'exercice.

Suite à l'échec partiel de ce projet constaté en 2015, un montant de 1,050 million d'euros a ainsi fait l'objet d'un abandon de créances par Bpi et a été porté en subvention. Le solde non remboursé de l'avance (0,5 million d'euros) a été réglé par Adocia versé au 30 septembre 2015.

« Adocia a consolidé sa position de trésorerie grâce à son partenariat actif avec Eli Lilly et la levée de fonds réalisée en mars 2015. Avec 72 millions d'euros et une gestion rigoureuse et maîtrisée de ses dépenses, la Société entend poursuivre son plan de développement ambitieux » commente Valérie Danaguezian directeur Financier d'Adocia.

Détail du chiffre d'affaires trimestriel

<i>En millions d'euros - Normes IFRS</i>	2015				2014			
	T4	T3	T2	T1	T4	T3	T2	T1
Revenus des licences	11,8	2,7	2,7	2,7	0,4	-	-	-
Contrats de recherche et de collaboration	6,2	3,5	4,1	3,2	0,1	0,1	0,1	0,1
Chiffre d'affaires	18,0	6,2	6,8	5,9	0,4	0,1	0,1	0,1

12.3 Communiqué du 14 mars 2016

Lyon et Indianapolis, le 14 mars 2016 – Adocia (Euronext Paris : ADOC) et Eli Lilly and Company (NYSE: LLY) annoncent aujourd'hui les résultats principaux positifs d'une étude clinique de Phase 1b, réalisée dans le cadre du partenariat Adocia-Lilly, évaluant BioChaperone Lispro, une formulation d'insuline lispro ultra-rapide licenciée à Lilly. Cette formulation utilise BioChaperone, la technologie propriétaire d'Adocia conçue pour accélérer l'absorption de l'insuline.

Cette étude était la première étude ambulatoire de 14 jours comparant les effets d'injections quotidiennes multiples de BioChaperone Lispro et de Humalog® (insuline lispro d'origine rDNA) sur le contrôle glycémique post-prandial à la suite de l'administration de repas solides standardisés chez 36 patients diabétiques de type 1. L'étude s'intéressait également aux effets du moment de l'administration, le traitement étant injecté soit au moment du repas, soit 15 minutes avant, soit 15 minutes après le début d'un repas solide. Les insulines analogues rapides commercialisées sont généralement injectées avant le repas. Une insuline ultra-rapide permettrait une injection au moment du repas, ou même après le début du repas, dans le but de réduire l'ampleur des excursions glycémiques.

« Nous sommes très satisfaits de confirmer que BioChaperone a délivré un contrôle glycémique post-prandial supérieur à celui d'Humalog de manière constante, en particulier après un repas solide administré dans des conditions correspondant à la vie réelle. BioChaperone a conservé une performance robuste tout au long de l'étude » commente Simon Bruce, M.D., Ph.D., Directeur Médical d'Adocia. « Nous avons également observé d'excellents résultats préliminaires d'innocuité dans un cadre ambulatoire, sans différence entre les traitements sur cet aspect. »

Dans cette étude croisée sur deux périodes, randomisée et menée en double aveugle, 36 patients diabétiques de type 1 utilisaient des doses quotidiennes individualisées de BioChaperone Lispro ou Humalog comme insuline à action rapide dans le cadre de leur régime d'insulinothérapie à injections multiples, sur deux périodes de 14 jours chacune. Au début et à la fin de chaque période, les patients étaient soumis à un test de tolérance au repas (« meal tolerance test ») à l'hôpital, afin de comparer les profils post-prandiaux de glycémie après des injections bolus identiques immédiatement avant le repas de BioChaperone Lispro ou Humalog, en réponse à un repas solide standard. Au début de l'étude,

lorsque les traitements étaient injectés au moment du repas, BioChaperone Lispro a montré une réduction statistiquement significative de 31% de l'excursion glycémique pendant les deux premières heures relativement à Humalog. Après 14 jours de traitement, BioChaperone Lispro a aussi démontré une réduction statistiquement significative de 42% de l'excursion glycémique pendant les deux premières heures relativement à Humalog quand les traitements étaient injectés au moment du repas. Ce dernier résultat démontre la robustesse de la performance de BioChaperone Lispro sur une période de 2 semaines.

« Il s'agit d'une étude importante, qui nous offre notre première expérience avec des doses répétées de cette formulation ultra-rapide d'insuline dans un cadre ambulatoire, » commente Thomas Hardy, M.D., Ph.D., Directeur Médical Senior, Lilly Research Laboratoires. « Nous sommes encouragés par ces résultats et sommes impatients de découvrir les résultats issus des autres études en cours. »

BioChaperone Lispro et Humalog ont été similairement bien tolérés tout au long des 14 jours. Aucun effet indésirable nouveau ou inattendu n'a été observé durant cette étude et aucune réaction locale n'a été observée sur le site d'administration quel que soit le traitement.

Le registre concernant cet essai sur clinicaltrials.gov (NCT02528396) a été actualisé.

12.4 Communiqué du 16 mars 2016

Lyon, le 16 mars 2016 - ADOCIA (Euronext Paris : FR0011184241 – ADOC) annonce aujourd'hui ses résultats financiers annuels pour l'année 2015. Les comptes ont été arrêtés par le conseil d'administration le 15 mars 2016 et seront présentés à l'approbation des actionnaires lors de la prochaine assemblée générale du 21 juin 2016.

« L'année 2015 a été marquée par de nombreux succès cliniques sur nos projets. Ces bons résultats surviennent l'année de nos 10 ans et témoignent de la maturité de l'entreprise. Au-delà des avancées de nos projets, Adocia est devenu un centre d'excellence dans l'innovation en diabétologie, grâce à son équipe de recherche qui compte plus de 40 docteurs en sciences (Ph.D.). La création de la filiale aux Etats-Unis nous permet également d'accéder aux meilleurs experts mondiaux ainsi qu'au marché financier américain. » commente Gérard Soula, Président Directeur Général d'Adocia. « Nous disposons aujourd'hui des ressources financières pour travailler plusieurs années avec sérénité, et nous avons confiance en la valeur de nos produits sur la base des résultats cliniques. »

**Une conférence téléphonique se tiendra le jeudi 17 mars 2016 à 18h
au numéro suivant : 01 70 77 09 27**

Un fichier audio et une retranscription en anglais seront disponibles sur le site internet de la société
www.adocia.com

Principaux éléments financiers

Le tableau suivant résume les comptes annuels établis aux normes IFRS pour les exercices se terminant au 31 décembre 2015 et 2014 :

(normes IFRS en milliers d'euros)	Exercice 2015 (12 mois)	Exercice 2014 (12 mois)
Chiffre d'affaires	36 936	704
Subventions et crédit d'impôt recherche	7 818	3 459
Produits opérationnels	44 753	4 163
Dépenses de Recherche et développement	(28 625)	(17 006)
Frais administratifs et frais généraux	(6 025)	(4 319)
Charges opérationnelles	(34 651)	(21 324)
RESULTAT OPERATIONNEL / (perte)	10 103	(17 161)
RESULTAT FINANCIER	2 118	524
impôts	333	(4 078)
RESULTAT NET / (perte)	12 553	(20 715)

Les états financiers consolidés au 31 décembre 2015 ainsi que des explications détaillées sur l'évolution des comptes sont présentés en annexe.

Les résultats de la Société pour l'année 2015 se caractérisent par :

- **Le renforcement de la position de trésorerie à 72 millions** d'euros, comparé à 49,8 millions d'euros au 31 décembre 2014, suite notamment au placement privé de 30 millions d'euros (net de frais) réalisé en mars 2015 et à l'encaissement du paiement d'étape de 10 millions de dollars (9,2 millions d'euros) reçus de Eli Lilly and Company (Lilly) en décembre.

Sur l'année 2015, la consommation nette de trésorerie nécessaire au financement des opérations s'est élevée à 15,3 millions d'euros, comparé à 10,6 millions d'euros sur la même période l'an dernier.

- **Un résultat net positif de 12,6 millions d'euros**, comparé à une perte nette l'an dernier de 20,7 millions d'euros, constitué principalement par :
 - Un chiffre d'affaires de près de 37 millions d'euros en 2015 (comparé à 0,7 million d'euros en 2014) qui provient principalement de l'accord de licence et de collaboration avec Lilly :
 - 10,7 millions d'euros au titre de l'amortissement du paiement initial (non cash) reçu en décembre 2014 à la signature du contrat,
 - 9,2 millions d'euros relatif au paiement d'étape pour BioChaperone Lispro U200,
 - 17 millions d'euros au titre de la prise en charge des dépenses liées au projet par le partenaire,
 - Des autres produits opérationnels de 7,8 millions d'euros, dont le crédit d'impôt recherche de 6,8 millions d'euros calculé sur les dépenses 2015,
 - Des charges opérationnelles de 34,7 millions d'euros (comparé à 21,3 millions d'euros en 2014) qui sont dédiées à plus de 82% aux activités de recherche et développement. L'augmentation des dépenses porte principalement sur les dépenses externes qui progressent de 11,8 millions entre 2015 et 2014 pour couvrir la préparation et à la conduite des essais cliniques menés dans l'année. L'augmentation des dépenses de personnel de 1,6 million d'euros entre 2014 et 2015 résulte de l'augmentation des effectifs et des dépenses de personnel (incluant les paiements en actions)

- Un résultat fiscal déficitaire (en normes françaises) conduisant à l'absence de charge d'impôt.

« Au cours de l'année 2015, nous avons maîtrisé nos dépenses, avec un ratio de 82% affecté à la R&D, tout en développant de façon soutenue nos projets et en renforçant notre organisation. Par ailleurs, la forte progression de nos revenus ainsi que le placement privé sont venus renforcer notre situation de trésorerie qui atteint près de 72 millions d'euros à fin 2015. Cette solide situation financière nous permet de maintenir la dynamique de développement de la société » commente Valérie Danaguezian, directeur financier d'Adocia.

Faits marquants de l'année 2015

➤ Une activité intense dans le cadre du partenariat avec Lilly

L'année 2014 s'était achevée avec la signature d'un accord de licence majeur avec Lilly pour le développement de BioChaperone Lispro, une formulation ultra-rapide de l'insuline lispro utilisant la technologie BioChaperone®.

L'année 2015 a été marquée par une activité intense dans le cadre de ce partenariat, avec, dès le 20 janvier, le lancement d'un essai clinique portant sur l'effet de l'insuline ultra-rapide BioChaperone Lispro sur le contrôle de la glycémie après le repas. Après la publication des résultats positifs de cet essai fin juin 2015, trois autres essais cliniques ont été lancés au cours du second semestre :

- Une étude de phase 1b sur l'administration répétée de BioChaperone Lispro chez des patients diabétiques de type 1
- Une étude de phase 1b sur l'administration répétée de BioChaperone Lispro chez des patients diabétiques de type 2,
- Une étude de phase 1b réalisée sur des patients diabétiques de type 1 utilisant une pompe à insuline.

Les premiers résultats positifs de la première étude ont été publiés lundi 14 mars 2016 et les résultats des deux autres études sont attendus au cours du premier semestre 2016.

En parallèle de la formulation U100, une formulation deux fois plus concentrée, U200, a été comparée à la formulation U100 dans une étude pilote de bioéquivalence. Les résultats positifs de cet essai, publiés en décembre 2015, ont permis à Adocia de recevoir un paiement d'étape de 10 millions de dollars de la part de Lilly. Il s'agit du premier paiement d'étape reçu au titre du contrat de licence qui prévoit un montant total potentiel de 520 millions de dollars, si le produit atteint certains jalons de développements cliniques, réglementaires et certains objectifs de vente.

➤ Des avancées cliniques majeures sur l'ensemble du portefeuille

L'année 2015 a été également marquée par des avancées importantes pour les projets développés sur fonds propres par Adocia :

- BioChaperone Combo, la combinaison unique de l'insuline lente glargine et de l'insuline rapide lispro, avec deux essais cliniques réalisés au cours de l'année 2015 : l'un sur 28 patients diabétiques de type 1 comparant BioChaperone Combo avec Humalog Mix 75/25 et l'autre chez 24 patients diabétiques de type 2 en comparaison avec Humalog Mix 75/25 et la double injection de Lantus® et d'Humalog®.

Les résultats positifs de ces études ont conforté la valeur de BioChaperone Combo par rapport aux Premix et au régime basal bolus. Adocia poursuit activement le développement clinique de BioChaperone Combo avec de nouvelles études cliniques prévues en 2016.

- BioChaperone insuline humaine (HinsBet) : les résultats de l'étude clinique de phase 2a publiés en février 2015 ont démontré que l'action d'HinsBet était significativement plus rapide qu'Humulin® et comparable à celle d'Humalog dans la première heure (critique pour le contrôle de la glycémie). Forts de ses résultats, la société a poursuivi le développement et prépare la prochaine étude dont le lancement est prévu début 2016.
- BioChaperone PDGF-BB : l'essai clinique de phase 3 s'est poursuivi tout au long de l'année 2015 avec le recrutement et le traitement de 252 patients. Les résultats sont attendus pour le premier semestre 2016.

Par ailleurs, la Société a continué à collaborer avec des grands acteurs de la pharmacie en réalisant des études de faisabilité portant sur des formulations innovantes d'anticorps monoclonaux et a poursuivi ses recherches sur la plateforme DriveIn.

➤ **Un renforcement de l'organisation et la pérennisation de son implantation**

Sur le plan de l'organisation, Adocia a franchi une nouvelle étape dans son développement avec le recrutement de 25 personnes en France et la création d'une filiale aux Etats-Unis. Les embauches ont porté principalement sur des postes en R&D pour soutenir l'avancée des projets. La filiale américaine compte un General Manager, Steve Daly, et un Chief Medical Officer, Dr Simon Bruce.

En 2015, la Société a étendu ses locaux et aménagé près de 700 m² supplémentaires de laboratoires et de bureaux portant ainsi son installation sur 2 709 m².

Avec l'objectif de pérenniser son implantation sur ce site, en plein centre de Lyon, la Société a signé un compromis de vente en janvier 2016 pour l'acquisition de cet ensemble immobilier de 7 120 m². Le prix d'acquisition de l'ensemble est de 5 millions d'euros, hors TVA et hors frais d'enregistrements. La Société prévoit de financer cette acquisition par emprunt bancaire. La signature de l'acte de vente devrait intervenir au cours des prochaines semaines.

Perspectives 2016 :

Concernant notre projet en partenariat avec Lilly, BioChaperone Lispro, nous attendons au cours de cette année les résultats des études cliniques lancées en 2015 (étude de Phase 1b chez les diabétiques de type 1 utilisant une pompe à insuline et étude de Phase 1b d'administration répétée chez les diabétiques de type 2) et en Janvier 2016 (étude de phase 1 évaluant BioChaperone Lispro chez des sujets sains Japonais). La suite du programme est confidentielle.

Pour BioChaperone Combo, Adocia a prévu d'intensifier le développement et d'avancer le produit jusqu'à l'entrée en phase 3. Sur 2016, deux études cliniques sont prévues sur le premier semestre :

- une étude de Phase 1b/2a sur des patients diabétiques de type 2 sous insuline basale, dans le but d'évaluer la performance de BioChaperone Combo injecté une fois par jour, après plusieurs jours de traitement (« steady-state »)
- une étude de Phase 1b/2a sur des patients diabétiques de type 2 dans le but de comparer l'effet de BioChaperone Combo et d'un prémix sur le contrôle glycémique après le repas.

Sur le projet HinsBet, une première étude clinique de phase 1b/2a sur patients diabétiques de type 1 pour mesurer le contrôle de la glycémie au moment du repas est en préparation. Son lancement est prévu dans les prochaines semaines.

Pour le projet sur la cicatrisation de l'ulcère du pied diabétique, Adocia poursuit une stratégie duale. En Inde, les résultats de l'étude clinique de Phase 3 en cours sont attendus mi-2016. En Europe et aux Etats-Unis, l'objectif est de préparer au cours du second semestre 2016 deux études cliniques de phase 3 avec un PDGF répondant aux normes de qualité européennes et américaines, cGMP.

Enfin, Adocia explore activement de nouvelles opportunités d'application de sa plateforme BioChaperone dans différents domaines thérapeutiques.

12.5 Communiqué du 21 mars 2016

Lyon, le 21 mars 2016 – ADOCIA (Euronext Paris: FR0011184241 – ADOC), une société biopharmaceutique au stade clinique spécialisée dans le développement de formulations innovantes de protéines thérapeutiques déjà approuvées, annonce aujourd'hui la formation de son nouveau Conseil Médical sur le Diabète (CMD), constitué d'éminents endocrinologues basés aux Etats-Unis et en Europe.

Le CMD sera une ressource stratégique clé au service d'ADOCIA pour soutenir dans la durée le développement de son portefeuille croissant de traitements contre le diabète. A court terme, le CMD s'intéressera en priorité au développement de BioChaperone Combo, une combinaison unique de l'insuline basale glargine et de l'insuline prandiale lispro, actuellement en étude clinique de Phase 2.

« Nous sommes extrêmement fiers et honorés d'accueillir ces experts de renommée internationale au sein de notre Conseil Médical. » commente Olivier Soula, Directeur Général Délégué et Directeur de la R&D d'ADOCIA. « Les domaines de compétence spécifiques et l'immense expertise de chacun des membres contribueront à grandement enrichir notre vision du secteur. Nous sommes en particulier impatients de consolider la valeur de BioChaperone Combo et d'optimiser les prochaines études cliniques pour faire progresser ce programme-clé vers les phases avancées de développement. »

Le comité est initialement composé de neuf membres et est présidé par le Dr Jay Skyler, Professeur de Médecine, Pédiatrie et Psychologie à l'Université de Miami (Etats-Unis).

« Je suis ravi de prendre la fonction de Président du Conseil Médical sur le Diabète d'ADOCIA et de participer au développement de sa formidable gamme de produits innovants. » indique le Dr Jay Skyler, Professeur à l'Université de Miami « Je suis particulièrement satisfait de l'expertise et du leadership dans le domaine du diabète incarnés par les membres du Conseil, et je suis impatient de contribuer au développement de BioChaperone Combo, une option de traitement au potentiel prometteur pour de nombreux patients souffrant de diabète qui ont besoin d'une insulinothérapie intensive. »

Les membres du Conseil Médical inaugural D'ADOCIA sont:

Dr Jay Skyler, MD, Président du Conseil Médical sur le Diabète d'ADOCIA: Dr Skyler est Professeur de Médecine, Pédiatrie et Psychologie à l'Université de Miami (USA), dans la Division Endocrinologie, Diabète et Métabolisme du Département de Médecine, dont il fut le Directeur de 2000 à 2004. Il est également Directeur Associé des Programmes Académiques du Diabetes Research Institute.

Dr Vanita Aroda, MD, est Médecin Investigateur à l'Institut de Recherche MedStar Health (MHRI), Hyattsville (USA). Le Dr Aroda est également Directrice Scientifique du MedStar Community Clinical Research Center.

Dr. Bruce Bode, MD, est Professeur Clinicien Associé au Département de Médecine de l'Université Emory, Atlanta (USA). Il exerce également en tant que spécialiste du diabète au sein d'Atlanta Diabetes Associates.

Dr John Buse, MD, PhD, est Professeur à l'Université de Caroline du Nord, Ecole de Médecine à Chapel Hill (USA), où il occupe le poste de Directeur du Diabetes Care Center, Chef de la Division d'Endocrinologie et Principal Exécutif Associé de la Recherche Clinique.

Dr. William Cefalu, MD, est le Directeur Exécutif du Centre de Recherche Biomédicale Pennington de l'Université de l'Etat de Louisiane (USA). Il occupe également la Super Chaire George A. Bray en Nutrition.

Dr. Dan Einhorn, MD, est le Président de Diabetes and Endocrine Associates, ainsi que Professeur Clinicien de Médecine à l'Université de Californie, San Diego (USA). Il occupe également le poste de Directeur Médical du Scripps Whittier Diabetes Institute.

Dr. Vivian Fonseca, MD, est Professeur de Médecine au sein de la Chaire Diabète des Alumni Tullis-Tulane, Section Endocrinologie, du Centre des Sciences de la Santé de l'Université de Tulane (USA).

Dr Chantal Mathieu MD, PhD, est actuellement Chef du Service d'Endocrinologie de l'Hôpital Universitaire de Louvain (Belgique). Elle est également Professeur d'Endocrinologie à l'Université de Louvain.

Dr. Denis Raccach, MD, PhD, est actuellement Professeur Universitaire et Praticien Hospitalier (PUPH) à l'Assistance Publique des Hôpitaux de Marseille (APHM) et Chef du Service de Nutrition, Maladies Métaboliques, Endocrinologie de l'Hôpital Sainte Marguerite et de l'Hôpital Conception (Marseille, France).

13 PREVISIONS OU ESTIMATIONS DU BENEFICE

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

14 ORGANES D'ADMINISTRATION, DE DIRECTION, DE SURVEILLANCE ET DE DIRECTION GENERALE

14.1 Dirigeants et administrateurs

Jusqu'au 24 octobre 2011, la Société était constituée sous forme de société par actions simplifiée.

L'assemblée générale du 24 octobre 2011 a approuvé la transformation de la Société en société anonyme à conseil d'administration et a adopté de nouvelles règles de gouvernance.

Un descriptif résumé des principales stipulations des statuts de la Société et des règlements intérieurs relatifs aux comités spécialisés figure respectivement aux paragraphes 21.3 « Acte constitutif et statuts » et 16.3 « Comités spécialisés – gouvernement d'entreprise » du présent document de référence.

14.1.1 Composition du conseil d'administration

A la date de dépôt du présent document de référence, le conseil d'administration de la Société est composé comme suit :

Nom	Mandat	Principales fonctions dans la Société	Principales fonctions hors de la Société	Date de début et de fin de mandat
Monsieur Gérard Soula	Président du conseil d'administration	Président Directeur général	Néant	1 ^{ère} nomination par l'assemblée générale du 24 octobre 2011. Renouvelé par l'assemblée générale mixte du 24 juin 2014 pour une durée de trois années expirant à l'issue de l'assemblée générale devant statuer sur les comptes de l'exercice clos le 31 décembre 2016. Renouvelé en qualité de président directeur général par le conseil d'administration du 21 mars 2014 pour la durée de son mandat d'administrateur
Monsieur Olivier Soula	Directeur général délégué, Administrateur	Directeur R&D – VP	Néant	1 ^{ère} nomination lors de l'assemblée générale du 24 octobre 2011. Renouvelé par l'assemblée générale mixte du 24 juin 2014 pour une durée de trois années expirant à l'issue de l'assemblée générale devant statuer sur les comptes de l'exercice clos le 31 décembre 2016. Renouvelé en qualité de directeur général par le conseil d'administration du 21 mars 2014 pour la durée de son mandat

Monsieur Olivier Martinez	Administrateur	Néant	Directeur d'investissements chez Bpifrance Investissement (ex CDC Entreprises)	1 ^{ère} nomination lors de l'assemblée générale du 24 octobre 2011. Renouvelé par l'assemblée générale mixte du 24 juin 2014 pour une durée de trois années expirant à l'issue de l'assemblée générale devant statuer sur les comptes de l'exercice clos le 31 décembre 2016
Bpifrance Investissement (ex CDC Entreprises) représenté par Monsieur Laurent Arthaud	Administrateur	Néant	Directeur général délégué de Bpifrance Investissement (ex CDC Entreprises)	1 ^{ère} nomination lors de l'assemblée générale du 24 octobre 2011. Renouvelé par l'assemblée générale mixte du 24 juin 2014 pour une durée de trois années expirant à l'issue de l'assemblée générale devant statuer sur les comptes de l'exercice clos le 31 décembre 2016
Madame Dominique Takizawa	Administrateur (*)	Néant	Secrétaire général auprès de l'Institut Mérieux	1 ^{ère} nomination lors de l'assemblée générale du 24 octobre 2011. Renouvelée par l'assemblée générale mixte du 24 juin 2014 pour une durée de trois années expirant à l'issue de l'assemblée générale devant statuer sur les comptes de l'exercice clos le 31 décembre 2016
Madame Ekaterina Smirnyagina	Administrateur (*)	Néant	Directeur d'investissement chez Capricorn Venture Partners	Nommée par l'assemblée générale du 18 juin 2013 pour une durée de trois années expirant à l'issue de l'assemblée générale devant statuer sur les comptes de l'exercice clos le 31 décembre 2015

* Administrateur indépendant

Le président directeur général et le directeur général délégué ont pour adresse professionnelle le siège social de la Société.

Les adresses professionnelles des autres administrateurs sont les suivantes :

- Monsieur Olivier Martinez est domicilié chez Bpifrance Investissement, 6-8 boulevard Hausman, 75009 Paris ;
- Monsieur Laurent Arthaud est domicilié chez Bpifrance Investissement, 6-8 boulevard Hausman, 75009 Paris ;
- Madame Dominique Takizawa est domiciliée chez Institut Mérieux, 17 rue Bourgelat, 69002 Lyon ;
- Madame Ekaterina Smirnyagina est domiciliée chez Capricorn Venture Partners, De Jonge Saint Jacob, Lei 19/1-B-3000 Leuven – Belgique ;

L'expertise et l'expérience en matière de gestion de ces personnes résultent de différentes fonctions salariées et de direction qu'elles ont précédemment exercées (se reporter au paragraphe 14.1.3 « Biographies des administrateurs »).

Il n'existe aucun lien familial entre les personnes listées ci-dessus, à l'exception du lien de parenté unissant Messieurs Gérard Soula et Olivier Soula, tous deux membres du conseil d'administration.

En outre, à la date du présent document de référence, aucun dirigeant ou membre du conseil d'administration, au cours des 5 dernières années :

- n'a fait l'objet de condamnation pour fraude ;
- n'a été associé en sa qualité de dirigeant ou administrateur à une faillite, mise sous séquestre ou liquidation ;
- n'a fait l'objet d'une interdiction de gérer ; et
- n'a fait l'objet d'incriminations ou de sanctions publiques officielles prononcées par des autorités statutaires ou réglementaires.

14.1.2 Autres mandats sociaux

Autres mandats en cours des administrateurs

Nom	Nature du mandat	Société(*)
Monsieur Gérard Soula	Administrateur	GLOWBL
Monsieur Olivier Soula	Président du conseil d'administration	GLOWBL
Monsieur Olivier Martinez	Administrateur Membre du conseil de surveillance Membre du comité de direction Administrateur Censeur Censeur	POXEL GENTICEL FAB PHARMA ALIZE PHARMA INNATE PHARMA CERENIS THERAPEUTICS
Monsieur Laurent Arthaud	Membre du Conseil de surveillance Censeur Membre du Conseil de surveillance Administrateur	KURMA PARTNERS TxCell EMERTEC GESTION SA CELLECTIS SA
Madame Dominique Takizawa	Représentant permanent et membre du comité d'audit Administrateur et présidente du comité d'audit Administrateur, présidente du comité d'audit et membre du comité d'investissement Administrateur et comité d'audit Administrateur Administrateur Administrateur et vice présidente Administrateur	TRANSGENE (**) MERIEUX NUTRISCIENCES (USA) (**) APRIL GROUP (FRANCE) ABL Inc. (USA) (**) ElsaLys (**) Platine (**) Lyon Place Financière Lyon Pôle Bourse
Madame Ekaterina Smirnyagina	Administrateur Administrateur Administrateur	Nexstim Oy (FINLANDE) iSTAR Medical SA (BELGIQUE) ConfoTherapeutics NV (BELGIQUE)

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

(**) groupe Institut Mérieux

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

Nom	Nature du mandat	Société
-----	------------------	---------

Monsieur Gérard Soula	Président du conseil d'administration et directeur général Administrateur	BIODEX LIFE CYCLE PHARMA A/S
Monsieur Olivier Soula	Administrateur	BIODEX
Monsieur Olivier Martinez	Administrateur Membre du conseil de surveillance	CERENIS THERAPEUTICS CYTHERIS
Monsieur Laurent Arthaud	Administrateur Membre du conseil de surveillance Président	SCYNEXIS INC BIOAM GESTION ORGANIBIO
Madame Dominique Takizawa	Administrateur Administrateur	MACSF EPARGNE RETRAITE AVESTHAGEN (INDE)
Madame Ekaterina Smirnyagina	Administrateur Administrateur Administrateur	Innate Pharma SA Cerenis Therapeutics SA Kiadis Pharma NV (Pays Bas)

14.1.3 Biographies des administrateurs

Gérard Soula PhD, 71 ans, est Docteur en Chimie Organique, diplômé de l'IAE (Aix Marseille).

Il est le fondateur de Flamel Technologies (1990), société spécialisée dans le Drug Delivery cotée sur le marché Nasdaq. Il en a occupé les postes de président directeur général et de directeur des recherches jusqu'en juin 2005. Au moment de son départ, Flamel Technologies employait 250 personnes et avait une valeur boursière de \$500 M. Le succès de Flamel Technologies était basé sur les performances de ses plateformes Micropump et Medusa.

Gérard Soula a une longue expérience des négociations des contrats de licence des innovations technologiques avec les grands groupes biopharmaceutiques (Novo Nordisk, Bristol Myers Squibb, GlaxoSmithKline, etc.).

Olivier Soula PhD, 46 ans, est Docteur en Physico-Chimie des Polymères, diplômé de l'ENSIC Mulhouse et titulaire d'un MBA de l'IAE de Lyon.

Il a commencé sa carrière chez Flamel Technologies où il est resté 8 ans, notamment comme directeur de la Recherche en Nanotechnologies. Il a dirigé le développement de Medusa, plateforme de libération prolongée de protéines thérapeutiques et a mené avec succès des études cliniques pour trois de ces projets. Il est co-auteur de plus de 40 brevets.

Olivier Martinez, 45 ans, est Directeur d'Investissements Senior au sein de la Division de l'Innovation de Bpifrance Investissement.

De 1992 à 1997, Olivier Martinez a été étudiant-chercheur à l'Institut Pasteur puis à l'Institut Curie dans le domaine de la biologie cellulaire. Après une formation en management, il a rejoint le groupe Sciences de la vie de Gemini Consulting où, pendant deux ans, il s'est consacré aux projets des secteurs pharmaceutiques et santé. En 2000, il rejoint Bioam Gestion en tant que chargé d'affaires et est nommé directeur d'investissement et membre du Directoire en 2004. Suite à l'absorption de Bioam Gestion par CDC Entreprises en juillet 2010, Olivier Martinez a rejoint l'équipe Sciences de la Vie de CDC Entreprises qui gère les fonds InnoBio et Bioam et conseille le Fonds Stratégique d'Investissement (FSI) pour ses investissements dans les entreprises de biotechnologies. CDC Entreprises et le FSI sont désormais regroupés au sein de Bpifrance, la banque publique

d'investissement.

Olivier Martinez est ancien élève de l'Ecole Normale Supérieure (Ulm), titulaire d'un Doctorat de Biologie cellulaire de l'Université de Paris XI, ainsi que d'un MBA du Collège des Ingénieurs.

Laurent Arthaud, 53 ans, est diplômé de l'Ecole Polytechnique et de l'Ecole Nationale de la Statistique et de l'Administration Economique (ENSAE).

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

Dominique Takizawa, 59 ans, occupe depuis 2006 la fonction de Secrétaire Général de l'Institut Mérieux. Elle a rejoint le Groupe Mérieux en 2001 et a été notamment impliquée dans son développement stratégique, en particulier lors des opérations de fusion-acquisition, dans les relations avec les actionnaires et les investisseurs. Elle a notamment accompagné l'introduction en bourse de la société bioMérieux. Auparavant, elle a occupé les fonctions de Directeur Financier auprès de différentes sociétés : Pasteur-Mérieux Connaught (aujourd'hui Sanofi Pasteur), Rhône Mérieux/Mérial, etc..., Elle est administrateur de plusieurs filiales du Groupe Mérieux : Mérieux NutriSciences Corporation (USA), ABL Inc (USA) et siège au Conseil d'Administration de Transgène. Elle est également Administrateur et Présidente du Comité d'Audit du Groupe April. Dominique Takizawa est diplômée d'HEC – Ecole de Management et titulaire du DECF (Diplôme d'Etudes Comptables et Financières).

Ekaterina SMIRNYAGINA, 49 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.

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

Le président et les administrateurs sont actionnaires, directement ou indirectement de la Société (se référer au chapitre 18 « Principaux actionnaires »).

Il n'existe pas de conventions entre apparentés.

Il n'existe pas, à la connaissance de la Société, de pacte ou d'accord quelconque conclu avec des actionnaires, clients, fournisseurs ou autres aux termes duquel l'un des administrateurs ou des dirigeants de la Société a été nommé.

A la connaissance de la Société, il n'existe, à la date de dépôt du présent document de référence, aucune autre restriction acceptée par les personnes visées au paragraphe 14.1. « Dirigeants et

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

A la connaissance de la Société, il n'existe aucun conflit d'intérêt actuel ou potentiel entre les devoirs, à l'égard de la Société, et les intérêts privés et/ou autres devoirs des personnes composant les organes d'administration, de direction et de la direction générale, telles que visées au paragraphe 14.1 « Dirigeants et administrateurs » ci-dessus.

15 REMUNERATIONS ET AVANTAGES

15.1 Rémunérations des mandataires sociaux

La Société, constituée initialement sous la forme juridique d'une société par actions simplifiée dont la gouvernance était assurée par un président, un conseil d'administration et un comité d'audit a été transformée en société anonyme par décision de l'assemblée générale en date du 24 octobre 2011.

L'information est établie en se référant au Code de gouvernement d'entreprise pour les valeurs moyennes et petites tel qu'il a été publié en décembre 2009 par MiddleNext. L'ensemble des tableaux figurant dans les Positions recommandations AMF n° 2014-14 et n°2009-16 sont présentés ci-dessous.

15.1.1 Tableau de synthèse des rémunérations, des options et actions gratuites attribuées à chaque dirigeant mandataire social (tableau 1)

(en euros)	Exercice 2015	Exercice 2014
Gérard Soula - Président Directeur Général		
Rémunérations dues au titre de l'exercice	633 389	570 268
Valorisation des bons de parts de créateurs d'entreprise (BSPCE) attribués au cours de l'exercice	2 220 440	620 000
Valorisation des actions attribuées gratuitement au cours de l'exercice	<i>néant</i>	<i>néant</i>
TOTAL	2 853 829	1 190 268

(en euros)	Exercice 2015	Exercice 2014
Olivier Soula - Directeur Général Délégué		
Rémunérations dues au titre de l'exercice	431 282	360 302
Valorisation des options attribués au cours de l'exercice	<i>néant</i>	1 395 000
Valorisation des options attribués gratuitement au cours de l'exercice	14 758	<i>néant</i>
TOTAL	446 040	1 755 302

15.1.2 Tableau récapitulatif des rémunérations de chaque dirigeant mandataire social (tableau 2)

Les tableaux suivants présentent les rémunérations dues aux mandataires sociaux dirigeants au titre des exercices clos les 31 décembre 2014 et 2015 et les rémunérations perçues par ces mêmes personnes au cours de ces mêmes exercices.

(en euros)	Exercice 2015		Exercice 2014	
Gérard Soula - Président Directeur Général	Montants dus (1)	Montants versés (2)	Montants dus (1)	Montants versés (2)
Rémunération fixe	300 001	300 001	236 899	236 899
Rémunération variable *	225 000	225 000	225 000	50 000
Rémunération exceptionnelle *	100 000	100 000	100 000	<i>néant</i>
Jeton de présence	<i>néant</i>	<i>néant</i>	<i>néant</i>	<i>néant</i>
Avantage en nature *	8 388	8 388	8 369	8 369
TOTAL	633 389	633 389	570 268	295 268

(en euros)

Olivier Soula - Directeur Général Délégué

	Exercice 2015		Exercice 2014	
	Montants dus (1)	Montants versés (2)	Montants dus (1)	Montants versés (2)
Rémunération fixe	208 182	208 182	158 402	158 402
Rémunération variable *	120 000	120 000	120 000	40 000
Rémunération exceptionnelle *	100 000	80 000	80 000	néant
Primes d'invention	3 100	500	1 900	1 900
Jeton de présence	néant	néant	néant	néant
Avantage en nature *	néant	néant	néant	néant
TOTAL	431 282	408 682	360 302	200 302

(1) au titre de l'exercice (2) au cours de l'exercice

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

- La partie fixe est la rémunération de référence du dirigeant. Elle rémunère sa responsabilité, son niveau d'expérience, ses compétences techniques et managériales.

- La partie variable est liée aux performances atteintes. Elle est calculée en fonction du salaire fixe et peut atteindre jusqu'à 100% en cas d'atteinte de l'ensemble des objectifs qualitatifs définis pouvant être liés à la signature de contrat de licence, au développement des collaborations, au lancement d'essais cliniques, à la signature de contrats de 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, comme, en ce qui concerne l'exercice 2014, la signature d'un contrat de licence majeur avec Eli Lilly, prévoyant notamment un versement immédiat non remboursable de 50M\$ à la signature.

15.1.3 Tableau sur les jetons de présence et les autres rémunérations perçues par les mandataires sociaux non dirigeants (tableau 3)

Tableau sur les jetons de présence et les autres rémunérations perçues par les mandataires sociaux non dirigeants		
Mandataires sociaux non dirigeants	Montants versés au cours de l'exercice 2015	Montants versés au cours de l'exercice 2014
M. Olivier Martinez - Administrateur		
Jetons de présence (*)	0	0
Autres rémunérations	0	0
Bpifrance Investissement représenté par Monsieur Laurent Arthaud – Administrateur		
Jetons de présence (*)	0	0
Autres rémunérations	0	0

Mme Dominique Takizawa – Administrateur		
Jetons de présence (*)	26.000	24.000
Autres rémunérations	0	0
Mme Ekaterina Smirnyagina- Administrateur		
Jetons de présence (*)	16.000	14.000
Autres rémunérations	0	0
TOTAL	42.000	38.000

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

15.1.4 BSPCE attribués durant l'exercice à chaque dirigeant mandataire social (tableau 4)

Nom du dirigeant mandataire social	N° et date du plan	Valorisation des BSPCE selon la méthode retenue pour les comptes consolidés	Nombre de 'BSPCE attribués durant l'exercice	Prix d'exercice	Fin de période d'exercice
Gérard Soula	Plan 2015 ^{dirigeants} CA du 16/12/2015	2.220.440	40.000	74,60€	Déc. 2025

15.1.5 Options de souscription ou d'achat d'actions levées durant l'exercice par chaque dirigeant mandataire social (tableau 5)

Néant.

15.1.6 Actions attribuées gratuitement à chaque mandataire social (tableau 6)

Nom du mandataire social	N° et date du plan	Nombre d'options attribuées durant l'exercice	Valorisation des actions gratuites selon la méthode retenue pour les comptes consolidés	Date d'acquisition définitive	Date de disponibilité	Conditions de performance
Olivier Soula, directeur général délégué	Plan 2015 ^{dirigeants} CA du 16/12/2015	5.000	383.700	16/12/2016	16/12/2017	OUI (cf note 15.1.10)

15.1.7 Actions attribuées gratuitement devenues disponibles pour chaque mandataire social (tableau 7)

Néant.

15.1.8 Historique des attributions d'options de souscription ou d'achat d'actions pour chaque mandataire social (tableau 8)

	BSA₁₂₋₂₀₁₃
Date d'assemblée	18/06/2013
Date décision du conseil d'administration	13/12/2013
Nombre de BSPCE ou BSA autorisés	20 000
Nombre de BSPCE ou BSA s émis	20 000
Nombre total d'actions pouvant être souscrites (1)	20 000
<i>Dont le nombre pouvant être souscrits par les mandataires sociaux</i>	20 000
Nom des bénéficiaires mandataires sociaux	Dominique Takizawa Ekaterina Smirnyagina
Point de départ d'exercice	(1)
Date d'expiration	13/12/2023
Prix d'émission	0,588
Prix d'exercice	5,88€
Modalités d'exercice	(1)
Nombre d'actions souscrites à la date de dépôt du présent document de référence	0
Nombre cumulé d'options caduques ou annulés à la date de dépôt du présent document de référence	0
Options restantes à la date de dépôt du présent document de référence	20 000
Nombre total d'actions pouvant être souscrites à la date de dépôt du présent document de référence	20 000

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

15.1.9 Historique des attributions de BSPCE pour chaque mandataire social (tableau 9)

BSPCE dirigeants 2014	BSPCE dirigeants 2015
------------------------------	------------------------------

Date d'assemblée	24/6/2014	12/11/2015
Date décision du conseil d'administration	25/9/2014	16/12/2015
Nombre de BSPCE ou BSA autorisés	65 000	40 000
Nombre de BSPCE ou BSA s émis	65 000	40 000
Nombre total d'actions pouvant être souscrites (1)	65 000	40 000
<i>Dont le nombre pouvant être souscrits par les mandataires sociaux</i>	65 000	40 000
Nom des bénéficiaires mandataires sociaux	Gérard Soula Olivier Soula	Gérard Soula
Point de départ d'exercice	Vesting immédiat suite à la réalisation des conditions, validées par le CA du 23/12/2014	Vesting immédiat suite à la réalisation des critères de performance associés et validés par le CA du 16/12/2015
Date d'expiration	24/9/2024	16/12/2025
Prix d'émission	gratuit	Gratuit
Prix d'exercice	34,99€	74,60€
Modalités d'exercice	-	-
Nombre d'actions souscrites à la date de dépôt du présent document de référence	0	0
Nombre cumulé d'options caduques ou annulés à la date de dépôt du présent document de référence	0	0
Options restantes à la date de dépôt du présent document de référence	65 000	40 000
Nombre total d'actions pouvant être souscrites à la date de dépôt du présent document de référence	65 000	40 000

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

Options de souscription ou d'achat d'actions consenties aux dix premiers salariés non mandataires sociaux attributaires et options levés par ces derniers	Nombre total d'options attribuées/d'actions souscrites ou achetées	Prix moyen pondéré	Plan SO 2015 n°1	Plan SO 2015 n°2
Options de souscription d'actions consenties durant l'exercice	24.000	58,22€	20.000	4.000
Options levées durant l'exercice	<i>néant</i>	<i>néant</i>	<i>néant</i>	<i>Néant</i>

15.1.11 Historique des attributions gratuites d'actions aux mandataires dirigeants et mandataires non dirigeants (tableau 11)

	Plan 2015 dirigeant
Date du conseil d'administration	16/12/2015
Nombre total d'actions attribuées gratuitement	5.000
Bénéficiaire	Olivier Soula
Date d'acquisition définitive des actions	16/12/2016
Date de fin de période de conservation	16/12/2017
Nombre d'actions souscrites à fin décembre 2015	0
Nombre cumulé d'actions annulées ou caduques	<i>Néant</i>
Actions attribuées gratuitement restantes en fin d'exercice	5.000

Les critères de performance validés par le conseil d'administration sont les suivants : 50% lié à la création de valeur sur le projet en collaboration avec Lilly, en particulier U200, 20% liée à la création de valeur sur le projet combo, 10% lié au lancement de nouveaux projets et 20% liés aux revenus réalisés sur l'année 2015.

15.1.12 Conditions de rémunération et autres avantages consentis aux dirigeants mandataires sociaux (tableau 12)

Dirigeants mandataires sociaux	Contrat de travail		Régime de retraite supplémentaire		Indemnités ou avantages dus ou susceptibles d'être dus à raison de la cessation ou du changement de fonction		Indemnités relatives à une clause de non-concurrence	
	Oui	Non	Oui	Non	Oui	Non	Oui	Non
Gérard Soula Président directeur général		X		X		X		X

Dirigeants mandataires sociaux	Contrat de travail		Régime de retraite supplémentaire		Indemnités ou avantages dus ou susceptibles d'être dus à raison de la cessation ou du changement de fonction		Indemnités relatives à une clause de non-concurrence	
					Oui	Non	Oui	Non
<i>Date début mandat :</i>	1 ^{ère} nomination lors du conseil d'administration du 24 octobre 2011, renouvelé par assemblée générale mixte du 24 juin 2014							
<i>Date fin mandat :</i>	Assemblée générale ordinaire des actionnaires statuant sur les comptes de l'exercice clos le 31 décembre 2016							
	Oui	Non	Oui	Non	Oui	Non	Oui	Non
Olivier Soula Directeur général délégué	X			X		X		X
<i>Date début mandat :</i>	1 ^{ère} nomination lors du conseil d'administration du 19 décembre 2012, renouvelé par assemblée générale mixte du 24 juin 2014							
<i>Date fin mandat :</i>	Assemblée générale ordinaire des actionnaires statuant sur les comptes de l'exercice clos le 31 décembre 2016							

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

Au 31 décembre 2015, la Société a provisionné au titre du versement des indemnités de retraite un montant de 82 005 euros pour Olivier Soula.

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

15.3 Actions attribuées gratuitement, bons de souscription d'actions et options de souscription d'actions attribués aux mandataires sociaux

15.3.1 Attribution de BSA du 13 décembre 2013

Faisant usage de la délégation consentie lors de l'assemblée générale du 18 juin 2013, le Conseil d'administration du 13 décembre 2013 a décidé l'émission de 20.000 BSA₁₂₋₂₀₁₃ au bénéfice de deux administrateurs indépendants du Conseil d'administration, en fonction à ce jour, n'ayant pas la qualité de dirigeants ou de salariés de la Société, dans les proportions ci-après :

- Madame Dominique Takizawa à concurrence de 10.000 BSA ;
- Madame Ekaterina Smirnyagina à concurrence de 10.000 BSA.

Le tableau détaillant les caractéristiques des BSA₁₂₋₂₀₁₃ figure au paragraphe 15.1.8 du présent document de référence.

15.3.2 Attribution des bons de souscription de parts de créateurs d'entreprise (BSPCE) du 25 septembre 2014

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

L'attribution des BSPCE 2014 Dirigeants a concerné :

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

Le tableau détaillant les caractéristiques des BSPCE figure au paragraphe 15.1.9 du présent document de référence.

15.3.3 Attribution des bons de souscription de parts de créateurs d'entreprise (BSPCE) du 16 décembre 2015

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

Le tableau détaillant les caractéristiques des BSPCE figure au paragraphe 21.1.8 du présent document de référence.

15.3.4 Attribution gratuite d'actions du 16 décembre 2015

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

Le tableau détaillant les caractéristiques des actions figure au paragraphe 21.1.7 du présent document de référence.

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

Personnes concernées	Nature de l'opération	Date de l'opération	Montant de l'opération en euros
Bpifrance Investissement	Cession	03/09/2015	326 436,66
Bpifrance Investissement	Cession	28/08/2015	28 143
Bpifrance Investissement	Cession	27/08/2015	87 526,50
Bpifrance Investissement	Cession	18/08/2015	641 398,68
Bpifrance Investissement	Cession	18/08/2015	797 780,62
Bpifrance Investissement	Cession	17/08/2015	177 092
Bpifrance Investissement	Cession	14/08/2015	79 065,91
Bpifrance Investissement	Cession	13/08/2015	387 694,41

Personnes concernées	Nature de l'opération	Date de l'opération	Montant de l'opération en euros
Bpifrance Investissement	Cession	6/08/2015	1 098 998,98
Bpifrance Investissement	Cession	6/08/2015	6 948 993,25
Bpifrance Investissement	Cession	5/08/2015	455 533,01
Bpifrance Investissement	Cession	5/08/2015	455 533,01
Bpifrance Investissement	Cession	29/07/2015	923 099,82
Bpifrance Investissement	Cession	29/07/2015	923 099,82
Bpifrance Investissement	Cession	28/07/2015	651 571,76
Bpifrance Investissement	Cession	28/07/2015	651 571,76
Bpifrance Investissement	Cession	27/07/2015	252 826,39
Bpifrance Investissement	Cession	27/07/2015	252 826,39
Bpifrance Investissement	Cession	24/07/2015	598 237,19
Bpifrance Investissement	Cession	24/07/2015	598 237,19
Bpifrance Investissement	Cession	23/07/2015	557 439,04
Bpifrance Investissement	Cession	23/07/2015	557 439,04
Bpifrance Investissement	Cession	28/01/2015	139 306,11
Bpifrance Investissement	Cession	27/01/2015	556 342,73
Bpifrance Investissement	Cession	26/01/2015	527 799,28
Bpifrance Investissement	Cession	19/01/2015	200 316,71
Bpifrance Investissement	Cession	12/01/2015	352 770,93
Bpifrance Investissement	Cession	12/01/2015	196 698,60
Bpifrance Investissement	Cession	9/01/2015	100 812,19
Olivier Soula	Cession	8/01/2015	599 691,00
Rémi Soula	Cession	8/01/2015	299 500,00

16 FONCTIONNEMENT DES ORGANES D'ADMINISTRATION ET DE DIRECTION

16.1 Direction de la Société

Par décision de l'assemblée générale extraordinaire réunie le 24 octobre 2011, la Société a été transformée de société par actions simplifiée en société anonyme. La composition détaillée du conseil d'administration figure au paragraphe 14.1 « Dirigeants et administrateurs ».

Au cours de l'exercice clos le 31 décembre 2015, le conseil d'administration de la Société s'est réuni 12 fois. Le taux de présence moyen des membres du conseil d'administration s'est élevé à 93%.

Exercice de la direction générale de l'entreprise

Par décision en date du 24 octobre 2011, le conseil d'administration a choisi d'associer les fonctions de président et directeur général. Ainsi, la Société est représentée à l'égard des tiers par Monsieur Gérard Soula en tant que président du conseil d'administration et directeur général.

Il est assisté dans ses fonctions par un directeur général délégué, Monsieur Olivier Soula, depuis le 19 décembre 2012.

16.2 Informations sur les contrats liant les dirigeants et la Société

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

16.3 Conseil d'administration et comités spécialisés – gouvernement d'entreprise

16.3.1 Conseil d'administration

16.3.1.1 Composition

La composition et les informations relatives aux membres du conseil d'administration font l'objet des développements présentés aux chapitres 14 « Organes d'administration, de direction, de surveillance et de direction générale » et 21.2 « Acte constitutif et statuts » du présent document de référence.

Un règlement intérieur a été adopté le 24 octobre 2011 afin de préciser, notamment, le rôle et la composition du conseil, les principes de conduite et les obligations des membres du conseil d'administration de la Société. Chaque membre du conseil d'administration s'engage notamment à maintenir son indépendance d'analyse, de jugement et d'action et à participer activement aux travaux du conseil. Il informe le conseil des situations de conflit d'intérêt auxquelles il pourrait se trouver confronté. En outre, il rappelle la réglementation relative à la diffusion et à l'utilisation d'informations privilégiées en vigueur et précise que ses membres doivent s'abstenir d'effectuer des opérations sur les titres de la Société lorsqu'ils disposent d'informations privilégiées. Chaque membre du conseil d'administration est tenu de déclarer à la Société et à l'AMF les opérations sur les titres de la Société qu'il effectue directement ou indirectement.

La Société considère qu'elle dispose, d'ores et déjà, en les personnes de Mme Dominique Takizawa et Mme Ekaterina Smirnyagina, de deux administrateurs indépendants, au sens des dispositions du Code de gouvernement d'entreprise pour les valeurs moyennes et petites tel qu'il a été publié en décembre 2009 par MiddleNext et validé en tant que code de référence par l'AMF dans la mesure où Mme Dominique Takizawa et Mme Ekaterina Smirnyagina :

- Ne sont ni salariées ou mandataires de la Société, ni salariées ou mandataires sociaux de l'une de ses filiales et ne l'ont pas été au cours des trois dernières années ;

- Ne sont pas clients, fournisseurs ou banquiers significatifs de la Société, ou dont la Société représenterait une part significative de l'activité ;
- Ne sont pas actionnaires de référence de la Société ;
- N'ont pas de lien familial proche avec un mandataire social ou un actionnaire de référence ; et
- N'ont pas été auditeurs de la Société au cours des trois dernières années.

Le recrutement d'un ou de plusieurs autres administrateurs indépendants est néanmoins envisagé par la Société dans le cadre de l'amélioration de sa gouvernance d'entreprise à la suite de l'admission des actions de la Société aux négociations sur le marché réglementé d'Euronext à Paris.

16.3.2 Comités spécialisés

Le Société dispose de deux comités spécialisés : un comité d'audit et un comité des rémunérations.

16.3.2.1 Comité d'audit

16.3.2.1.1 Composition

La Société a mis en place, par décision du conseil d'administration du 6 juin 2008, un comité d'audit pour une durée illimitée. Les membres ont adopté un règlement intérieur tel que décrit ci-dessous.

Le comité d'audit est, si possible, composé au minimum de deux membres désignés par le conseil d'administration après avis du comité des rémunérations. Les membres du comité d'audit sont choisis parmi les membres du conseil d'administration et, dans la mesure du possible, deux tiers d'entre eux sont des membres indépendants, dont un disposant de compétences particulières en matière financière ou comptable, étant précisé que tous les membres possèdent des compétences minimales en matière financière et comptable.

A la date de dépôt du présent document de référence, les membres du comité d'audit sont :

- Madame Dominique Takizawa, membre indépendant et disposant de compétences financières et comptables, et
- Monsieur Olivier Martinez,

Madame Dominique Takizawa assure la présidence de ce comité.

Il est précisé que Madame Takizawa est le membre du Conseil « ayant des compétences spécifiques en matière financière ou comptable », du fait de son expérience de près de 25 ans dans l'industrie pharmaceutique et des postes de direction générale qu'elle a tenus auprès de Sanofi Pasteur, Biomérieux et Institut Mérieux.

16.3.2.1.2 Attributions

La mission du comité d'audit est, avec indépendance par rapport aux dirigeants de la Société, d'assister le conseil d'administration et veiller à la sincérité des états financiers, à la qualité du contrôle interne, à la pertinence de l'information fournie ainsi qu'au bon exercice par les commissaires aux comptes de leur mission.

Le comité d'audit est chargé notamment :

- d'assurer le suivi du processus d'élaboration de l'information financière ;
- d'assurer le suivi de l'efficacité des systèmes de contrôle interne et de gestion des risques ;

- d'assurer le suivi du contrôle légal des comptes annuels, et le cas échéant, des comptes consolidés par les commissaires aux comptes ;
- d'émettre une recommandation sur les commissaires aux comptes proposés à la désignation par l'assemblée générale et de revoir les conditions de leur rémunération ;
- d'assurer le suivi de l'indépendance des commissaires aux comptes ;
- d'examiner les conditions d'utilisation des produits dérivés ;
- de prendre connaissance périodiquement de l'état des contentieux importants ; et
- de manière générale, d'apporter tout conseil et formuler toute recommandation appropriée dans les domaines ci-dessus.

Le règlement intérieur du comité d'audit, adopté le 24 octobre 2011 après approbation par le conseil d'administration, précise les missions du comité d'audit ainsi que ses modalités d'organisation, notamment le nombre minimum de réunions annuelles du comité. Il précise également que le comité peut entendre tout membre du conseil d'administration de la Société et procéder à la réalisation de tout audit interne ou externe sur tout sujet qu'il estime relever de sa mission. Le président du comité d'audit en informe au préalable le conseil d'administration. En particulier, le comité d'audit a la faculté de procéder à l'audition des personnes qui participent à l'élaboration des comptes ou à leur contrôle (vice-président finance, directeur administratif et financier et principaux responsables de la direction financière). Il dispose d'un droit de consultation directe, indépendant et confidentiel, des commissaires aux comptes.

16.3.2.1.3 *Fonctionnement*

Le comité d'audit se réunit au moins deux fois par an, selon un calendrier fixé par son président, pour examiner les comptes annuels, semestriels et, le cas échéant, trimestriels, sur un ordre du jour arrêté par son président et adressé aux membres du comité d'audit sept jours au moins avant la date de la réunion. Il se réunit aussi à la demande de son président, de deux de ses membres, ou du président du conseil d'administration de la Société.

Le comité d'audit peut entendre tout membre du conseil d'administration de la Société et procéder à la réalisation de tout audit interne ou externe sur tout sujet qu'il estime relever de sa mission. Le président du comité d'audit en informe au préalable le conseil d'administration. En particulier, le comité d'audit a la faculté de procéder à l'audition des personnes qui participent à l'élaboration des comptes ou à leur contrôle (directeur administratif et financier et principaux responsables de la direction financière).

Le comité d'audit procède à l'audition des commissaires aux comptes. Il peut les entendre en dehors de tout représentant de la Société.

16.3.2.1.4 *Rapports*

Le président du comité d'audit fait en sorte que les comptes rendus d'activité du comité au conseil d'administration permettent à celui-ci d'être pleinement informé, facilitant ainsi ses délibérations.

Le rapport annuel comportera un exposé sur l'activité du comité au cours de l'exercice écoulé.

Si, au cours de ses travaux, le comité d'audit détecte un risque significatif qui ne lui paraît pas être traité de façon adéquate, le président en alerte sans délai le président du conseil d'administration.

16.3.2.2 *Comité des rémunérations*

16.3.2.2.1 *Composition*

Le comité des rémunérations, mis en place le 6 juin 2008, dont les membres ont adopté un règlement intérieur tel que décrit ci-dessous est, si possible, composé d'au moins deux membres du conseil d'administration désignés par le conseil d'administration.

Il est précisé en tant que de besoin qu'aucun membre du conseil d'administration exerçant des fonctions de direction au sein de la Société ne peut être membre du comité des rémunérations.

A la date de dépôt du présent document de référence, les membres du comité des rémunérations sont :

- Madame Ekaterina Smirnyagina, membre indépendant, et
- Monsieur Laurent Arthaud.

Monsieur Laurent Arthaud assure la présidence de ce comité.

16.3.2.2.2 *Attributions*

Le comité des rémunérations est notamment chargé :

- d'examiner les principaux objectifs proposés par la direction générale en matière de rémunération des dirigeants non mandataires sociaux de la Société, y compris les plans d'actions gratuites et d'options de souscription ou d'achat d'actions ;
- d'examiner la rémunération des dirigeants non mandataires sociaux, y compris les plans d'actions gratuites et d'options de souscription ou d'achat d'actions, les régimes de retraite et de prévoyance et les avantages en nature ;
- de formuler, auprès du conseil d'administration, des recommandations et propositions concernant :
 - la rémunération, le régime de retraite et de prévoyance, les avantages en nature, les autres droits pécuniaires, y compris en cas de cessation d'activité, des membres du conseil d'administration. Le comité propose des montants et des structures de rémunération et, notamment, des règles de fixation de la part variable prenant en compte la stratégie, les objectifs et les résultats de la Société ainsi que les pratiques du marché, et
 - les plans d'actions gratuites, d'options de souscription ou d'achat d'actions et tout autre mécanisme similaire d'intéressement et, en particulier, les attributions nominatives aux membres du conseil d'administration ;
- d'examiner le montant total des jetons de présence et leur système de répartition entre les membres du conseil d'administration, ainsi que les conditions de remboursement des frais éventuellement exposés par les membres du conseil d'administration,
- de préparer et de présenter les rapports, le cas échéant, prévus par le règlement intérieur du conseil d'administration, et
- de préparer toute autre recommandation qui pourrait lui être demandée par le conseil d'administration en matière de rémunération.

De manière générale, le comité des rémunérations apporte tout conseil et formule toute recommandation appropriée dans les domaines ci-dessus.

16.3.2.2.3 *Modalités de fonctionnement*

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

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

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

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

16.3.2.2.4 *Rapports*

Le président du comité des rémunérations fait en sorte que les comptes rendus d'activité du comité au conseil d'administration permettent à celui-ci d'être pleinement informé, facilitant ainsi ses délibérations.

Le rapport annuel comportera un exposé sur l'activité du comité au cours de l'exercice écoulé.

Le comité des rémunérations examine notamment le projet de rapport de la Société en matière de rémunération des dirigeants.

16.4 Déclaration relative au gouvernement d'entreprise

Dans un souci de transparence et d'information du public, la Société a engagé une réflexion d'ensemble relative aux pratiques du gouvernement d'entreprise.

Afin de se conformer aux exigences de l'article L. 225-37 du Code de commerce, la Société a désigné le Code de gouvernement d'entreprise pour les valeurs moyennes et petites tel qu'il a été publié en décembre 2009 par MiddleNext comme code de référence.

La Société s'est conformée à l'ensemble des recommandations du Code de gouvernement d'entreprise pour les valeurs moyennes et petites, et répond notamment aux objectifs suivants :

- le conseil d'administration est composé d'au moins deux membres indépendants dans la mesure où il est composé de plus de cinq membres au total ;
- le comité d'audit, dont la composition actuelle est conforme aux dispositions de l'article L.823-19 du Code de commerce, répond aux recommandations du Code de gouvernement d'entreprise pour les valeurs moyennes et petites selon lesquelles le comité d'audit devrait être composé d'au moins deux membres indépendants.

Il est en outre précisé qu'à la date du présent document de référence, la Société ne se conforme pas à :

- la 13^{ème} recommandation du code publié par MiddleNext, dans la mesure où le nombre de 4 réunions par an préconisé pour les comités spécialisés par ladite recommandation n'est pas à

ce jour estimé nécessaire par la Société au regard de sa taille et du rôle dévolu à chacun de ces comités ;

- la 14^{ème} recommandation du code publié par MiddleNext, qui recommande que la répartition des jetons de présence soit arrêtée par le conseil d'administration en fonction de l'assiduité des administrateurs et du temps qu'ils consacrent à leur fonction, dans la mesure où le conseil d'administration de la Société a décidé d'accorder des jetons de présence uniquement aux administrateurs indépendants (voir paragraphe 15.1.3 du présent document de référence) ; et
- la 15^{ème} recommandation du code publié par MiddleNext dans la mesure où la Société n'a pas encore mis en place de procédures d'évaluation des travaux du conseil d'administration, étant précisé qu'elle entend le faire au cours de l'année 2016.

16.5 Rapport du président sur le contrôle interne

Conformément aux dispositions de l'article 222-9 I du règlement général de l'Autorité des marchés financiers et en application des dispositions de l'article L. 225-37 du Code de commerce, le président du conseil d'administration rend compte dans un rapport annuel de la composition, des conditions de préparation et d'organisation des travaux du conseil d'administration ainsi que des procédures de contrôle interne et de gestion des risques mises en place par la Société. Le rapport du président pour l'année 2015 figure en annexe I du présent document de référence.

Dans le cadre de son développement, la Société se réfère en matière de contrôle interne au guide de mise en œuvre pour les valeurs moyennes et petites du cadre de référence relatif aux dispositifs de gestion des risques et de contrôle interne publié par l'AMF le 22 juillet 2010.

16.6 Informations requises par l'article L. 225-100-3 du code de commerce

16.6.1 Structure du capital de la Société

Voir le chapitre 18 du présent document de référence.

16.6.2 Restrictions statutaires à l'exercice des droits de vote et aux transferts d'actions ou les clauses portées à la connaissance de la Société en application de l'article L. 233-11 du code de commerce

Néant.

16.6.3 Participations directes ou indirectes dans le capital de la Société dont elle a connaissance en vertu des articles L. 233-7 et L. 233-12 du code de commerce

Voir le chapitre 18 du présent document de référence.

16.6.4 Liste des détenteurs de tous titres comportant des droits de contrôle spéciaux et la description de ceux-ci

La Société n'a pas connaissance de l'existence de droits de contrôle spéciaux.

16.6.5 Mécanismes de contrôle prévus dans un éventuel système d'actionnariat du personnel, quand les droits de contrôle ne sont pas exercés par ce dernier

La Société n'a pas mis en place de système d'actionnariat du personnel susceptible de contenir des mécanismes de contrôle lors que les droits de contrôle ne sont pas exercés par le personnel.

16.6.6 Accords entre actionnaires dont la Société a connaissance et qui peuvent entraîner des restrictions aux transferts d'actions et à l'exercice des droits de vote

Néant

16.6.7 Règles applicables à la nomination et au remplacement des membres du conseil d'administration ainsi qu'à la modification des statuts

Les règles applicables en cette matière sont statutaires et sont conformes à la loi.

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

L'assemblée générale de la Société du 27 mai 2015 a renouvelé l'autorisation donnée au conseil d'administration de mettre en œuvre, pour une durée de dix-huit mois à compter de l'assemblée, un programme de rachat des actions de la Société dans le cadre des dispositions des articles L. 225-209 et suivants du code de commerce et des pratiques de marché admises par l'Autorité des marchés financiers (voir les paragraphes 18.1, 18.2 et 21.1.4 du présent document de référence).

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

Néant.

16.6.10 Accords prévoyant des indemnités pour les membres du conseil d'administration ou les salariés, s'ils démissionnent ou sont licenciés sans cause réelle ou sérieuse ou si leur emploi prend fin en raison d'une offre publique

Néant.

17 SALARIES

17.1 Ressources humaines

17.1.1 Principaux salariés clés

Les principaux managers de la Société bénéficient d'une grande expérience dans le management de l'innovation technologique et le partenariat avec des grands groupes biopharmaceutiques aussi bien dans le *Drug Delivery* de protéines thérapeutiques que dans le développement de dispositifs médicaux.

Leurs expériences sont résumées ci-après, à l'exception de celles des mandataires sociaux dirigeants (Messieurs Gérard et Olivier Soula) qui figurent au paragraphe 14.1.3 « Biographies des administrateurs » du présent document de référence :

Dr. Rémi Soula : Directeur du Business Development et Conseiller Scientifique

Rémi Soula est Docteur en Chimie des Polymères, diplômé de CPE Lyon. Il a effectué son Post-Doctorat au *Max-Planck Institute* à Berlin. Il a commencé sa carrière chez Flamel Technologies en tant que Chercheur Senior, où, pendant trois ans, il a acquis une solide expérience dans la synthèse de nouveaux polymères. Il est co-auteur trente brevets et de six publications scientifiques.

Mme Valérie Danaguezian : Directeur Administratif & Financier

Valérie Danaguezian est diplômée de l'ISC et a commencé sa carrière dans l'audit et le conseil en finance d'entreprise au sein du cabinet Calan Ramonilo et Associés - membre de Deloitte & Touche - chez lequel elle est restée quatre ans. Elle a ensuite rejoint le groupe Aventis Pasteur à Lyon, où pendant 12 ans, elle a tout d'abord été responsable de la consolidation financière du groupe, puis Directeur du Contrôle de Gestion des dépenses de Recherche & Développement du groupe. Elle a ensuite rejoint la société Flamel Technologies comme directeur administratif & financier. Spécialisée dans la gestion financière des projets innovants de recherche et développement, Valérie Danaguezian a acquis une expérience riche en termes de contrôle de gestion, normes internationales et contrôle interne.

Mme Géraldine Favre Soula : Directeur du Développement des Ressources Humaines

Géraldine Favre Soula est diplômée d'un Master 2 de Management des Ressources Humaines (Université de Droit et de Sciences Politiques de Dijon) après un Master 1 de Gestion des Ressources Humaines au sein de l'Institut de Gestion Sociale. Elle a commencé sa carrière chez Bouygues en tant que Responsable de la Formation Professionnelle, puis a poursuivi chez Pasteur Mérieux (Sanofi Pasteur) et chez Alptis Gestion en occupant des postes de Généraliste de la fonction RH. Elle a ensuite été Responsable du Développement des Ressources humaines à Flamel Technologies pendant neuf ans, au cours desquels l'effectif est passé de 50 à 300 personnes et où elle a développé un département et une équipe RH sur deux sites (Lyon et Bordeaux). Elle travaille chez Adocia depuis sa création.

Dr. Martin Gaudier : Directeur Scientifique

Martin Gaudier est Ingénieur Polytechnicien et Docteur en Biologie Structurale et Biochimie des Protéines. Il a effectué sa thèse dans le domaine de la Virologie structurale, puis un post-doc de quatre ans à *Cancer Research UK* à Londres sur les interactions protéines-ADN. Il est co-auteur de huit publications scientifiques et deux brevets.

Dr. José Correia : Directeur du Département Préclinique et Clinique et Directeur HSQE et Chef Projet

José Correia est Docteur Ingénieur en Biomatériaux, diplômé de l'Université Paris-Nord. Il a été le président directeur général de la société BIODEX de 2002 à 2006 et en a dirigé le développement chimique et pharmaceutique pendant neuf ans. Il est co-auteur de quatre brevets et trois publications scientifiques.

Dr. Bertrand Alluis : Directeur du Département Analyse et Chef Projet

Bertrand Alluis est Docteur en Chimie. Il a effectué sa thèse dans le laboratoire des Polyphénols du CNRS au sein de l'Université Lyon I et a étudié le pouvoir complexant et antioxydant des flavonoïdes. Il a eu ensuite une expérience de 3 ans chez Diatos S.A. dans le domaine de l'oncologie et de la vectorisation en tant que responsable du département de chimie thérapeutique. Il a rejoint ensuite la société Flamel Technologies, où, pendant trois ans en tant que Chercheur Senior, il s'est spécialisé dans le développement et la validation des méthodes analytiques visant à caractériser des protéines et leur formulation avec des polymères. Il est co-auteur d'un brevet et de quatre publications scientifiques.

Dr. David Duracher : Directeur du Développement Pharmaceutique et du Département Physico-Chimie

David Duracher est Docteur en Physico-Chimie des Polymères. Il a effectué sa thèse financée par BioMérieux dans le domaine du diagnostic biomédical à l'interface entre la science des polymères et la biologie. Après un Post-Doctorat au *Key Centre for Polymer Colloids* à l'Université de Sydney et une expérience de deux années dans le domaine des biopuces au sein de la société Apibio, il a travaillé chez Flamel Technologies sur la formulation à libération prolongée de protéines thérapeutiques. Il est co-auteur de cinq brevets et de seize publications scientifiques.

Dr. Grégory Meiffren : Directeur du Département Biologie et chef projet

Grégory Meiffren est un ancien Elève de l'Ecole Normale Supérieure de Lyon et Docteur en Biologie Cellulaire. Il a effectué sa thèse sur les voies de transduction dans les cellules immunitaires dans divers contextes pathologiques dans le Centre d'Etudes et de Recherches en Virologie et Immunologie de Lyon et a également collaboré avec le Dana-Farber Cancer Institute et le Brigham and Women's Hospital à Boston. Il est co-auteur de 6 publications scientifiques.

Dr. Richard Charvet : Directeur du Département Chimie

Richard Charvet est Docteur en Chimie Organique et Polymères, diplômé de l'Université d'Etat de Caroline du Nord, Raleigh (USA). Il a effectué un post-doc de deux ans et demi au *Erato Nanospace Project* à Tokyo, puis une année à l'Université de Wuppertal. Il a ensuite rejoint le National Institute for Materials Science (NIMS) à Tsukuba (Japon) en tant que chercheur associé sur les nanostructures organiques photoconductrices par auto-assemblage supramoléculaire. Il est co-auteur de deux brevets et de quatorze publications scientifiques.

17.1.2 Nombre et répartition des effectifs

A la clôture des périodes considérées, l'effectif de la Société, a évolué comme suit :

EFFECTIFS	31/12/2015	31/12/2014
R&D	89	63
SG&A	20	17
Effectif total	109	80

Au 31 décembre 2015, la Société comptait 109 salariés (à temps plein ou à temps partiel) dont 1 employé, 50 techniciens et 58 cadres. Parmi ces salariés, 40 sont titulaires d'un doctorat en science, médecine ou pharmacie, soit plus du tiers du personnel de la Société.

17.1.3 Représentation du personnel

La Société disposait de deux délégués du personnel, un titulaire et un suppléant, élus le 15 décembre 2011 pour une durée de quatre ans. Compte tenu du franchissement des seuils d'effectifs légaux fin 2012, une Délégation Unique du Personnel (DUP) et un comité de l'hygiène, de la sécurité et des conditions de travail (CHSCT) ont été mis en place en mars 2013 (voir paragraphe 17.7 ci-après).

17.2 Instruments financiers donnant accès au capital de la Société consentis aux dix premiers salariés non mandataires sociaux attributaires

17.2.1 Actions gratuites

Le tableau ci-dessous récapitule le nombre d'actions gratuites attribuées :

	Dates des Conseils d'administration ayant décidé l'attribution				
	23/01/2008	06/06/2008	15/12/2009	05/03/2010	07/12/2010
Nombre d'actions gratuites attribuées	42 000	5 600	5 600	5 600	5 600
Actions annulées	2 100	0	0	0	0
Actions acquises et disponibles	39 900	5 600	4 200	2 800	2 800
Actions cédées	11 600		410	200	0
Actions acquises et restant disponibles	28 300	5 600	3 790	2 600	2 800
Actions acquises en cours de conservation	0	0	1 400	2 800	2 800
Actions attribuées mais non encore acquises	0	0	0	0	0
Fin de période d'acquisition	<i>terminée</i>	<i>terminée</i>	<i>terminée</i>	<i>terminée</i>	<i>terminée</i>
Fin de période de conservation	<i>terminée</i>	<i>terminée</i>	1 400 actions : déc. 2016	1 400 actions : mars 2016 1 400 actions : mars 2017	1 400 actions : déc 2016 1 400 actions : déc 2017

	Dates des Conseils d'administration ayant décidé l'attribution			TOTAL
	10/12/2015	16/12/2015	16/12/2015	
Nombre d'actions gratuites attribuées	39 150	5 000	12 600	121 150
Actions annulées	0	0	0	2 100
Actions acquises et disponibles	0	0	0	55 300
Actions cédées	0	0	0	12 210
Actions acquises et restant disponibles	0	0	0	43 090
Actions acquises en cours de conservation	0	0	0	7 000
Actions attribuées mais non encore acquises	39 150	5 000	12 600	56 750
Fin de période d'acquisition	39 150 actions : déc 2017	5 000 actions : déc 2016	3 150 actions : déc 2016 3 150 actions : déc 2017 3 150 actions : déc 2019 3 150 actions : déc 2020	
Fin de période de conservation	Pas de période de conservation compte tenu de la période d'acquisition de 2 ans	5 000 actions : déc 2017	3 150 actions : déc 2017 3 150 actions : déc 2018 3 150 actions : déc 2019 3 150 actions : déc 2020	

17.2.2 Bons de souscription de parts de créateur d'entreprise :

Conformément à la délégation de compétence accordée par l'assemblée générale ordinaire et extraordinaire de la Société :

a) En date du 18 juin 2013, le conseil d'administration a, lors de sa réunion du 13 décembre 2013, décidé d'émettre, à titre gratuit, un nombre total de 50.400 BSPCE au profit de certains salariés et dirigeants de la Société, donnant droit à la souscription de 50.400 actions nouvelles d'une valeur nominale de 0,10 euro.

Ce conseil a, dans ce cadre, décidé de mettre en place :

- **Plan de BSPCE n°1** s'appliquant, à concurrence de 28.000 BSPCE, aux bénéficiaires dont le contrat de travail conclu avec la Société ou la promotion sont antérieurs au 1er janvier 2013,
- **Plan de BSPCE n°2** s'appliquant, à concurrence de 22.400 BSPCE, aux salariés dont le contrat de travail conclu avec la Société ou la promotion sont postérieurs au 1er janvier 2013 ou à tout autre salarié sur proposition spécifique du management de la Société.

Pour chaque bénéficiaire, les BSPCE peuvent être exercés, au prix de 5,76 euros, par quart, chaque année au 1^{er} janvier, avec une première tranche exerçable soit le 1^{er} janvier 2014 (Plan n°1), soit le 1^{er} janvier 2015 (Plan n°2). Les BSPCE ne pourront plus être exercés à l'expiration d'une période de dix ans commençant à courir au jour de leur attribution, soit au plus tard le 13 décembre 2023. A l'issue du délai de dix ans suivant l'émission des BSPCE, les BSPCE qui n'auront pas été exercés seront caducs et ne pourront plus ouvrir droit à la souscription d'actions de la Société.

b) En date du 24 juin 2014, le conseil d'administration a, lors de sa réunion du 25 septembre 2014, décidé d'émettre, à titre gratuit, un nombre total de 119.600 BSPCE au profit de certains salariés de la Société, donnant droit à la souscription de 119.600 actions nouvelles d'une valeur nominale de 0,10 euro.

Ce conseil a, dans ce cadre, décidé de mettre en place :

- **Plan de BSPCE 2014 n°1** s'appliquant, à concurrence de 14.000 BSPCE, aux bénéficiaires liés à la Société par un contrat de travail dont la promotion est intervenue au cours de l'année 2014,
- **Plan de BSPCE 2014 n°2** s'appliquant, à concurrence de 5.600 BSPCE, aux bénéficiaires liés à la Société par un contrat de travail conclu au cours de l'année 2014,
- **Plan de BSPCE 2014 Dirigeants** s'appliquant, à concurrence de 100.000 BSPCE, aux bénéficiaires exerçant des fonctions de direction aux termes d'un mandat social ou d'un contrat de travail conclu avec la Société.

Pour chaque bénéficiaire, les BSPCE peuvent être exercés, au prix de 34,99 euros, par quart, chaque année au 1^{er} janvier, avec une première tranche exerçable soit le 1^{er} janvier 2015 (Plan 2014 n°1 et Plan 2014 Dirigeants), soit le 1^{er} janvier 2016 (Plan 2014 n°2). Les BSPCE ne pourront plus être exercés à l'expiration d'une période de dix ans commençant à courir au jour de leur attribution, soit au plus tard le 25 septembre 2024. A l'issue du délai de dix ans suivant l'émission des BSPCE, les BSPCE qui n'auront pas été exercés seront caducs et ne pourront plus ouvrir droit à la souscription d'actions de la Société.

Par exception aux modalités d'exercice précisées ci-avant, chaque bénéficiaire du Plan de BSPCE 2014 Dirigeants, pourra exercer par anticipation, l'intégralité des BSPCE dont il est titulaire en cas de signature par la Société d'un contrat significatif avec des groupes pharmaceutiques, qui garantirait un paiement initial (up-front payment) d'au moins 30 millions d'euros HT et prévoirait des paiements par étape (milestones payments) d'au moins 200 millions d'euros HT ; la réalisation

de cette condition devant être constatée par le Conseil d'administration. L'exercice anticipé des BSPCE ne pourra intervenir qu'après un délai minimal de 30 jours calendaires suivant l'information de la signature dudit contrat significatif au marché.

Le Conseil d'administration, lors de sa séance du 23 décembre 2014, a constaté la signature le 18 décembre 2014 d'un contrat de licence avec Eli Lilly et constaté qu'en conséquence la condition à laquelle était subordonnée l'accélération du calendrier des BSPCE 2014 Dirigeants était réalisée. Les BSPCE 2014 Dirigeants peuvent donc être exercés à tout moment et jusqu'à leur date d'expiration.

A la date de dépôt du présent document de référence, la Société a reçu l'ensemble des bulletins de souscription des salariés concernés pour l'ensemble des plans de BSPCE.

17.2.3 Options de souscription d'actions :

a) En date du 31 mars 2015, conformément à la délégation de compétence accordée par l'assemblée générale ordinaire et extraordinaire de la Société en date du 18 juin 2013, le conseil d'administration a décidé de consentir des options de souscription d'actions à deux salariés d'Adocia Inc. Un nombre total de 20.000 options de souscription d'actions ordinaires a été ainsi consentie, chacun des salariés recevant 10.000 options de souscription d'actions ordinaires.

Pour chaque bénéficiaire, les options de souscription peuvent être exercées, au prix de 55,64 euros, par quart, chaque année au 1^{er} janvier, avec une première tranche exerçable à compter du 1^{er} janvier 2016. Les options ne pourront plus être exercées à l'expiration d'une période de dix ans commençant à courir au jour de leur attribution, soit au plus tard le 31 mars 2025. A l'issue du délai de dix ans suivant l'émission des options de souscription d'actions, les options qui n'auront pas été exercées seront caduques et ne pourront plus ouvrir droit à la souscription d'actions de la Société.

b) En date du 16 décembre 2015, conformément à l'autorisation accordée par l'assemblée générale extraordinaire de la Société en date du 12 novembre 2015, le conseil d'administration a décidé de consentir des options de souscription d'actions à deux salariés d'Adocia Inc. Un nombre total de 4.000 options de souscription d'actions ordinaires a été ainsi consenti.

Pour chaque bénéficiaire, les options de souscription peuvent être exercées, au prix de 71,12 euros, par quart, chaque année au 1^{er} janvier, avec une première tranche exerçable à compter du 1^{er} janvier 2017. Les options ne pourront plus être exercées à l'expiration d'une période de dix ans commençant à courir au jour de leur attribution, soit au plus tard le 16 décembre 2025. A l'issue du délai de dix ans suivant l'émission des options de souscription d'actions, les options qui n'auront pas été exercées seront caduques et ne pourront plus ouvrir droit à la souscription d'actions de la Société.

17.3 Participations et stock-options des mandataires sociaux

Au 31 décembre 2015, la participation directe et indirecte des membres du conseil d'administration ainsi que le nombre de valeurs mobilières donnant accès au capital de la Société qu'ils détiennent sont les suivants :

Nom	Nombre d'actions détenues directement	Nombres d'actions détenues par les entités liées ⁽¹⁾	% du capital de la Société	Valeurs mobilières
Monsieur Gérard Soula	898 463	0	13,1%	60 000
Monsieur Olivier Soula	307 490	0	4,5%	50 000
Bpifrance Investissement représenté par Monsieur Laurent Arthaud ⁽²⁾	0	738 639 ⁽³⁾	10,8%	Néant
TOTAL	1 944 592		-	110 000

⁽¹⁾ Sont visées par les « entités liées » les entités avec lesquelles le membre entretient des relations de nature capitalistique, statutaire ou contractuelle (délégation de gestion par exemple).

⁽²⁾ Bpifrance Investissements est la société de gestion du fonds Innobio ainsi que du fonds Bioam 1b compartiment II, actionnaires de la Société à hauteur de 10,8 % (respectivement 9,1 % et 1,6 %).

⁽³⁾ En ce exclus les actions, le cas échéant, détenues au porteur.

17.4 Participation des salariés dans le capital de la Société

A la date de dépôt du présent document de référence, les salariés de la Société (incluant Olivier Soula et Rémi Soula) détiennent 650 250 actions, soit 9,49 % du capital et 13,40% des droits de vote de la Société.

17.5 Accord d'intéressement

Néant

17.6 Epargne salariale

Adocia a mis en place différents dispositifs d'épargne salariale. Véritables outils d'optimisation de la politique sociale de l'entreprise, ces dispositifs permettent de répondre à différents objectifs, notamment renforcer le lien entre la performance des salariés et les résultats de l'entreprise, fidéliser et motiver les salariés.

- La Participation mise en œuvre par un Accord signé le 11 décembre 2013 entre la Direction et les salariés représentés par la Délégation Unique du Personnel. Ce système obligatoire pour les entreprises de plus de 50 salariés permet la distribution d'une partie des bénéfices réalisés par la société. Cet accord a fait l'objet d'un Avenant n° 1 en date du 28 juillet 2014 signé dans les mêmes conditions. Cet avenant a pour objet de permettre le versement de participation sur un Plan d'Epargne Entreprise (P.E.E.) et/ou un Plan d'Epargne Retraite Collectif (P.E.R.C.O.).
Cet accord concerne tous les salariés bénéficiant d'une ancienneté de trois mois minimum dans l'entreprise à la date de clôture de l'exercice visé. La somme attribuée à l'ensemble des salariés bénéficiaires est appelée Réserve Spéciale de Participation, dont les modalités de calcul sont conformes à la formule de calcul légale.
Au 31 décembre 2015, compte tenu du résultat déficitaire sur l'exercice 2015, il n'y a pas eu de participation.
- Un Plan d'Epargne Entreprise (P.E.E.) et un Plan d'Epargne Retraite Collectif (P.E.R.C.O.) conclus le 28 juillet 2014 entre la Direction et les salariés représentés par la Délégation Unique du Personnel. Ces deux plans ont pour objectif de permettre aux salariés de l'entreprise, ayant au moins trois mois d'ancienneté (appréciée à la date du premier versement pour les

versements volontaires facultatifs), de participer, avec l'aide de celle-ci, à la constitution d'un portefeuille collectif de valeurs mobilières et de bénéficier des avantages fiscaux dont sont assorties ces formes d'épargne collective. Le P.E.R.C.O. offrant également un dispositif de financement complémentaire pour la retraite.

- Le Compte Epargne Temps (C.E.T.) mis en place par un Accord signé le 30 juin 2014 entre la Direction et les salariés représentés par la Délégation Unique du Personnel. Ce dispositif n'est pas obligatoire légalement, il s'agit d'un choix délibéré de la Société Adocia afin de permettre au personnel de l'entreprise, ayant au moins trois mois d'ancienneté, qui le souhaite, d'accumuler des droits en vue soit de se constituer une épargne temps à long terme, soit de se ménager une certaine souplesse dans la prise de congés, soit d'envisager une épargne par le transfert de droits du CET vers un P.E.E. ou un P.E.R.C.O.

17.7 Informations sociales requises par l'article R. 225-105-1 du code de commerce

17.7.1 Emploi :

La politique de développement des ressources humaines mise en œuvre chez Adocia s'attache principalement :

- à attirer, retenir et motiver les profils les plus compétents pour soutenir le développement de ses projets innovants et ambitieux,
- à favoriser l'accès à la formation des collaborateurs,
- à favoriser les mobilités internes et les promotions, afin d'élargir le champ d'activité des collaborateurs et leur permettre de développer de nouvelles compétences.

17.7.2 Effectifs

A fin décembre 2015, la Société compte 109 salariés (à temps plein et à temps partiel) dont 107 personnes travaillant en France dans la société mère et 2 travaillant aux Etats-Unis dans la filiale Adocia Inc. La société compte au total 1 employé, 50 techniciens et 58 cadres. Parmi eux, 94 bénéficient d'un contrat à durée indéterminée et 15 sont en contrat à durée déterminée (7 en contrat d'apprentissage et 8 en CDD de surcroît d'activité). Notons que les 2 salariés de la filiale US sont pris en compte dans l'indicateur « effectifs » au 31/12/2015, mais pas dans les autres indicateurs sociaux (non gérés par la Direction RH France). Ces 2 salariés sont exclus de façon permanente des indicateurs RH.

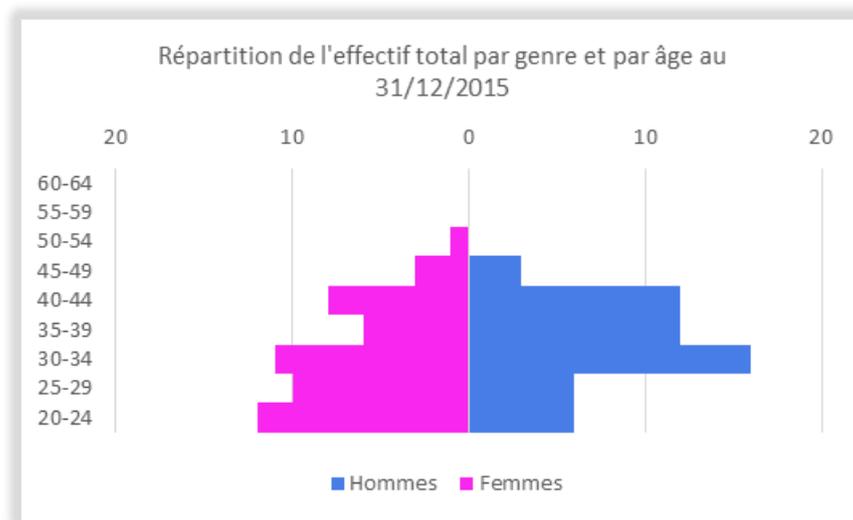
Les principaux managers de la Société bénéficient d'une grande expérience dans le management de l'innovation technologique et le partenariat avec des grands groupes biopharmaceutiques, aussi bien que dans la délivrance (*drug delivery*) de protéines thérapeutiques que dans le développement de dispositifs médicaux. L'ensemble du personnel de la Société mère est basé à Lyon, au siège social situé 115 avenue Lacassagne. Les salariés de la filiale Adocia Inc., sont basés en Californie.

La Société emploie, à fin décembre 2015, 40 chercheurs titulaires d'un doctorat en science, médecine ou pharmacie, soit plus d'un tiers du personnel total.

Au 31 décembre 2015, près de 80 % des effectifs sont affectés directement aux opérations de recherche et développement, le reste du personnel exerçant des fonctions support comme la comptabilité, les services généraux, la qualité et les ressources humaines.

Au 31 décembre 2015, l'âge moyen du personnel de la société mère était de 33 ans. Le taux de féminisation était de 47 %.

Le graphique ci-dessous reprend la répartition des salariés par tranche d'âge et par genre :



17.7.3 Mouvements du personnel au cours de l'année 2015

Nombre d'embauches et de départs sur les trois dernières années :

	2013	2014	2015
Nombre total d'embauches	16	27	54
Nombre total de sorties	13	20	23

Les départs de 23 personnes au cours de l'année 2015 résultent principalement de :

- fins de CDD (56%) dont 46% de contrats d'alternance,
- démissions (22%),
- fins de période d'essai à l'initiative de l'employeur (13%).

Aucune procédure de licenciement n'a été engagée au cours de cette année. Deux procédures de ruptures conventionnelles homologuées ont été réalisées.

En raison d'une politique d'embauche de la Société très sélective et d'un niveau d'exigence attendu très élevé, le taux de réussite d'intégration s'élève à 81 % (3 fins de période d'essai à l'initiative de l'employeur et 5 fins de CDD hors contrat saisonnier ou de remplacement).

La Société se doit d'être compétitive et attractive pour attirer et fidéliser les meilleurs. Elle pratique de ce fait une politique de rémunération ambitieuse qui se traduit notamment par une masse salariale de 6 410 milliers d'euros (normes françaises) pour 2015 et des augmentations annuelles significatives. Ainsi au cours des trois dernières années, les moyennes des augmentations générales et individuelles se sont situées dans une fourchette de 3% et 10% (hors management) et se sont accompagnées de primes liées aux performances collectives et individuelles.

L'attribution des augmentations et/ou des primes s'appuie sur des critères objectifs et sur le mérite individuel. L'égalité professionnelle est ainsi accordée aux collaborateurs sans distinction de race, de sexe, de couleur, de religion, de handicap, de situation de famille, d'orientation sexuelle, d'âge et d'origine ethnique...

17.7.4 Organisation du travail :

Les contrats de travail des salariés de la Société mère sont soumis à la Convention collective des industries pharmaceutiques.

Ceux de la filiale Adocia Inc., sont régis par le droit américain.

La Société a conclu avec les Délégués du Personnel le 22 juillet 2010 un accord sur l'aménagement du temps de travail, dont les modalités ont été prévues dans un esprit de souplesse et de flexibilité nécessaires à une activité de recherche. Cet accord a été validé par la Commission paritaire nationale de l'industrie pharmaceutique le 29 septembre 2010.

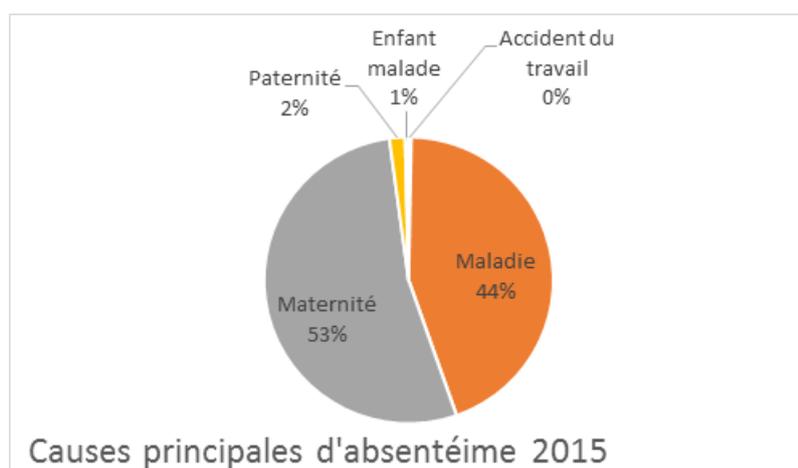
Dans le cadre de l'accord, les cadres (groupes VI à IX de la classification des emplois de la Convention Collective des Industries Pharmaceutiques) ont un temps de travail décompté en jours et les techniciens-employés (salariés des groupes I à V) ont leur temps de travail décompté en heures. Pour ces derniers, la durée du travail effective est de 35 heures par semaine, aménagée, avec attribution de jours de RTT.

Au cours de l'année 2015, 12 salariés ont travaillé à temps partiel dont 6 dans le cadre d'un congé parental d'éducation. Il s'agit uniquement de temps partiel choisi, par du personnel exerçant une responsabilité familiale.

Les principaux motifs d'absence sur l'année 2015 ont été la maladie et la maternité.

Le nombre de jours ouvrés d'absences pour maladie, accident du travail et enfant malade pour 2015 est de 1024 jours soit un taux d'absentéisme de 2,61 %. Les absences planifiées comme le congé maternité ou le congé paternité ne rentrent pas dans le calcul.

Le taux d'absentéisme est impacté en 2015 par un salarié en longue maladie.



17.7.5 Relations sociales :

Compte tenu du franchissement des seuils légaux en 2012, la Société avait décidé de mettre en place une délégation unique de représentation du personnel au cours de l'année 2013. Cette délégation unique réunit les attributions des délégués du personnel et du comité d'entreprise au sein d'une même délégation élue, en confiant les missions du comité d'entreprise aux délégués du personnel. La Délégation Unique du Personnel comprend en 2015 :

- 2 membres titulaires et 1 suppléant pour le collège Non Cadre (Démission en 2014 d'un membre suite à son départ de la société)
- 1 membre titulaire pour le collège Cadre. (Démission en 2015 d'un membre suite à son départ de la société)

La Société veille à ce que les droits et libertés des représentants des instances représentatives du personnel soient strictement respectés, et que ces derniers bénéficient des mêmes perspectives d'évolution et de formation que les autres salariés.

La Direction et les instances représentatives du personnel conviennent ensemble et librement des dispositions communes garantissant le développement d'une politique sociale de progrès et de qualité à travers le maintien d'un dialogue social permanent et constructif.

La Société respecte les conventions fondamentales de l'Organisation International du Travail relatives au respect de la liberté d'association et du droit de négociation collective, à l'élimination des discriminations en matière d'emploi et de profession, à l'élimination du travail forcé ou obligatoire et à l'abolition du travail des enfants.

17.7.6 Santé et sécurité :

La Société dispose d'un service Santé et Sécurité et Environnement composé de deux personnes. Onze personnes, réparties dans les différents services de la Société, sont Sauveteurs Secouristes du Travail. Les dispositifs de sécurité individuels et collectifs sont mis en place et font l'objet d'un contrôle régulier. Des exercices d'évacuation sont réalisés à fréquence définie. Les dispositifs de sécurité liés aux incendies et les installations électriques sont vérifiés annuellement par des organismes certifiés.

En 2013, la Société a procédé à l'élection des représentants du CHSCT. Suite à la démission de deux membres, une nouvelle élection a été organisée courant 2014 afin de nommer deux nouveaux représentants.

Le CHSCT est composé à fin décembre 2015 de 3 membres titulaires dont 2 pour le collège Non Cadre et 1 représentant le collège Cadre. 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 25 accidents, dont 52% consécutifs à des piqûres et des coupures aux mains. Ramené à l'effectif moyen 2015, le taux d'accident de travail est de 0.24 par salarié.

1 accident a donné lieu à arrêt de travail en 2015. Il s'agit d'un accident de trajet qui a entraîné 3 jours d'arrêt de travail.

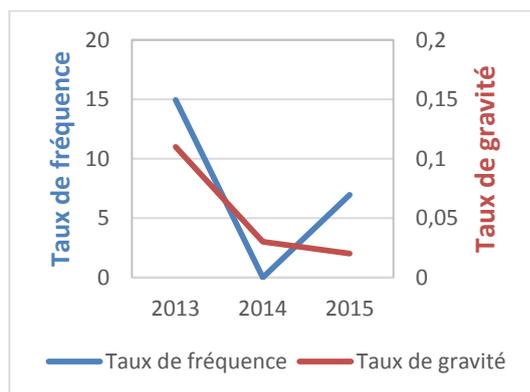
Par conséquent, le taux de fréquence pour l'année 2014 est de 0 et le taux de gravité 2014 de 0,03. En 2013, 2 accidents avaient donné lieu à arrêt de travail, les taux de fréquence et taux de gravité s'élevaient respectivement à 14,95 et 0,11.

Ces taux sont calculés selon les formules suivantes :

- Taux de fréquence (TF) = (nb d'accidents de travail et d'accidents de trajet avec arrêt de travail / heures travaillées) x 1 000 000
- Taux de gravité (TG) = (nb de journées perdues par incapacité temporaire consécutif à un accident de travail et accident de trajet/heures travaillées) x 1 000

	2013	2014	2015
Taux de fréquence	14,95	0	6.94

Taux de gravité 0,11 0,03 0,02



Aucune maladie professionnelle ou à caractère professionnelle n'a été déclarée en 2015 et sur les trois exercices antérieurs. La maladie professionnelle se définit comme celle résultant de l'exposition à un risque d'une personne à son poste de travail. Aucune incapacité permanente n'a été notifiée à la Société pour cet exercice et les exercices antérieurs.

La Société prend en charge une visite médicale pour l'ensemble de son personnel, avec des fréquences différentes selon la nature du poste : le personnel de laboratoire est examiné au moins les 18 mois, avec examen sanguin ; le personnel administratif est examiné au moins tous les deux ans.

A ce jour, aucun accord n'a été signé avec les organisations syndicales ou les représentants du personnel en matière de santé et de sécurité au travail.

17.7.7 Formation :

Le niveau de formation du personnel est élevé et la Société attache une importance particulière au maintien à haut niveau des connaissances et des compétences de chacun. La formation continue est surtout axée sur des formations scientifiques et techniques pour développer les compétences des personnels de laboratoires (chercheurs et techniciens de laboratoires) mais elle peut aussi concerner l'ensemble du personnel sur des thématiques telles que le management, la communication en anglais, l'utilisation de logiciels informatiques, les formations comptables et ressources humaines, les formations aux nouveaux outils et matériels, la veille réglementaire... Par ailleurs chaque année, l'ensemble des salariés bénéficient d'une formation générale pour rassembler l'ensemble du personnel sur un thème de réflexion dont la ligne conductrice est la même depuis plusieurs années « meilleure connaissance de soi, meilleure connaissance des autres ».

Le nombre total d'heures de formation s'élève à 1 598,50 heures pour l'année 2015. Sur ce volume d'heures de formation : 49 % correspondent à des formations faisant l'objet d'une convention de formation et sont dispensées par un organisme extérieur, les 51% restant correspondent à des formations internes ou des formations qui ne rentrent pas dans le cadre du Plan de formation.

Nombre de salariés formés en 2015	Hommes	Femmes	Total
Cadres	35	25	60
Non Cadres	19	31	50
Total	54	56	110

Nombre de salariés formés en 2015

Recherche & Développement	88
Fonctions support	22
TOTAL	110

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 2015, Adocia a participé à 21 congrès et séminaires scientifiques (38 participants).

17.7.8 Egalité de traitement :

Pour favoriser le recrutement de travailleurs handicapés, la Société a effectué des démarches en vue de leur embauche notamment en organisant des rencontres avec le CAP Emploi, réseau national de placement au service des personnes handicapées. Malgré ces actions, et le fait que tous les recrutements soient ouverts au personnel handicapé, peu de candidatures sont présentées (problème d'adéquation des compétences au profil du poste). A fin décembre 2015, la Société ne comptait dans ses effectifs aucun personnel ayant une reconnaissance RQTH.

La Société a recours à un Etablissement et Service d'Aide par le travail (ESAT) dans le cadre de prestations de fournitures de papeterie.

17.7.9 Plan d'action égalité homme/ femme

Après consultation de la Délégation Unique du Personnel en décembre 2013, un plan d'action est entré en vigueur au 1^{er} janvier 2014, conformément aux dispositions de l'article L. 2242-5-1 du Code du travail, et du Décret N°2011-822 du 7 juillet 2011 relatif à la mise en œuvre des obligations des entreprises pour l'égalité entre les hommes et les femmes (R. 2242-2 à R. 2242-8 du Code du travail).

Il est axé principalement sur trois points :

- Les effectifs : La Société va continuer à recruter ses salariés selon des critères objectifs de compétences et de mérite individuel en ayant toujours le souci de l'équilibre homme/femme en termes d'effectifs.
- La formation : La Société veille à ce que la formation, tant pour le développement des compétences professionnelles de chacun, que pour l'adaptation aux évolutions de l'entreprise, soit accessible et équilibrée tant pour les hommes que pour les femmes.
- La rémunération : La Société va poursuivre sa politique de rémunération équilibrée entre les hommes et les femmes

18 PRINCIPAUX ACTIONNAIRES

18.1 Evolution de la répartition du capital de la Société sur les 3 dernières années, sur une base non diluée

	Situation au 31 décembre 2015			Situation au 31 décembre 2014			Situation au 31 décembre 2013		
	Nombre d'actions	% du capital	% des droits de vote	Nombre d'actions	% du capital	% des droits de vote	Nombre d'actions	% du capital	% des droits de vote
Famille Soula	1 525 933	22,3%	31,8%	1 540 933	24,8%	32,0%	1 550 933	25,0%	29,7%
Gérard Soula	898 463	13,1%	18,8%	898 463	14,5%	18,6%	898 463	14,5%	16,9%
Olivier Soula	307 490	4,49%	6,32%	317 490	5,11%	6,60%	317 490	5,1%	6,2%
Rémi Soula	302 490	4,42%	6,32%	307 490	4,95%	6,40%	317 490	5,1%	6,2%
Laure Soula	17 490	0,3%	0,4%	17 490	0,3%	0,4%	17 490	0,3%	0,3%
Investisseurs financiers	1 166 639	17,0%	24,4%	1 831 650	29,5%	38,1%	2 916 042	46,9%	53,5%
Innobio (Bpifrance Investissement)	625 923	9,1%	13,1%	700 020	11,3%	14,6%	700 020	11,3%	13,6%
Fonds BioAM (Bpifrance Investissement)	112 716	1,6%	2,4%	286 256	4,6%	6,0%	341 820	5,5%	6,7%
<i>Sous total BPIfrance investissement</i>	<i>738 639</i>	<i>10,8%</i>	<i>15,4%</i>	<i>986 276</i>	<i>15,9%</i>	<i>20,5%</i>	<i>1 041 840</i>	<i>16,8%</i>	<i>20,3%</i>
Fonds IdInvest	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	683 710	11,0%	13,3%
Fonds Amundi	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	179 890	2,9%	3,5%
Fonds Viveris	67 439	1,0%	1,4%	364 754	5,9%	7,6%	364 754	5,9%	6,9%
Oréo Finance	40 561	0,6%	0,8%	81 561	1,3%	1,7%	191 343	3,1%	2,2%
Famille Délégée	0	0,0%	0,0%	17 090	0,3%	0,4%	68 360	1,1%	1,3%
SHAM (1)	320 000	4,7%	6,7%	381 969	6,1%	7,9%	386 145	6,2%	6,0%
Salariés clés	40 270	0,65%	0,76%	50 090	0,8%	0,9%	49 000	0,8%	0,7%
Comité Scientifique (BSA)	700	0,0%	0,0%	0	0,0%	0,0%	0	0,0%	0,0%
Administrateurs (BSA)	0	0,0%	0,0%	0	0,0%	0,0%	0	0,0%	0,0%
Autocontrôle	4 185	0,06%	0,0%	2 323	0,0%	0,0%	40 326	0,6%	0,0%
Autres actionnaires *	4 108 636	60,0%	43,1%	2 791 080	44,9%	29,1%	1 655 575	26,7%	16,2%
Total	6 846 363	100,0%	100,0%	6 216 076	100,0%	100,0%	6 211 876	100,0%	100,0%

*En ce compris les actions le cas échéant détenues au porteur par les investisseurs financiers historiques de la Société, ainsi que les celles détenues par les investisseurs ayant participé au placement privé réalisé en mars 2015 (KKR ayant notamment fait une déclaration de franchissement de seuil).

(1) SHAM : Société Hospitalière d'Assurance Mutuelles

A la date de dépôt du présent document de référence, la Société n'a pas connaissance d'évolution significative de son actionnariat depuis le 31 décembre 2015.

Franchissement de seuil de Monsieur Rémi Soula :

Par courrier reçu le 6 janvier 2015, complété notamment par un courrier reçu le 9 janvier 2015, Monsieur Rémi Soula a déclaré, à titre de régularisation, avoir franchi à la baisse, le 24 décembre 2014, par suite d'une cession d'actions Adocia sur le marché, le seuil de 5% du capital de la Société et détenir, à cette date et à ce jour, 307 490 actions Adocia représentant 614 980 droits de vote, soit 4,95% du capital et 6,38% des droits de vote ⁽¹⁾. À cette occasion, le groupe familial Soula n'a franchi aucun seuil et a précisé détenir, au 9 janvier 2015, 1 540 933 actions Adocia représentant 3 072 653 droits de vote, soit 24,80% du capital et 31,90% des droits de vote ⁽¹⁾, répartis comme suit :

	Actions	%	Droits de vote	% droits de vote
Gérard Soula ⁽²⁾	898 463	14,46%	1 787 713	18,56%
Olivier Soula	317 490	5,11%	634 980	6,59%
Rémi Soula	307 490	4,95%	614 980	6,38%
Laure Soula	17 490	0,28%	34 980	0,36%
Total	1 540 933	24,80%	3 072 653	31,90%

(1) Sur la base d'un capital composé de 6 213 276 actions représentant 9 632 145 droits de vote, en application du 2ème alinéa de l'article 223-11 du règlement général.

(2) En ce compris son épouse, madame Sylvie Soula.

Franchissement de seuil de Monsieur Olivier Soula :

Par courrier reçu le 15 janvier 2015, complété notamment par un courrier reçu le 16 janvier 2015, Monsieur Olivier Soula a déclaré, à titre de régularisation, avoir franchi en baisse, le 8 janvier 2015, par suite d'une cession d'actions Adocia sur le marché, le seuil de 5% du capital de la Société et détenir, à cette date et à ce jour, 307 490 actions Adocia représentant 614 980 droits de vote, soit 4,95% du capital et 6,31% des droits de vote de cette société ⁽¹⁾. À cette occasion, le groupe familial Soula **n'a franchi aucun seuil** et a précisé détenir, au 16 janvier 2015, 1 525 933 actions Adocia représentant 3 042 653 droits de vote, soit 24,55% du capital et 31,24% des droits de vote de cette Société ⁽¹⁾, répartis comme suit :

	Actions	%	Droits de vote	% droits de vote
Gérard Soula ⁽²⁾	898 463	14,45%	1 787 713	18,35%
Olivier Soula	307 490	4,95%	614 980	6,31%
Rémi Soula	302 490	4,87%	604 980	6,21%
Laure Soula	17 490	0,28%	34 980	0,36%
Total	1 525 933	24,55%	3 042 653	31,24%

⁽¹⁾ Sur la base d'un capital composé de 6 216 076 actions représentant 9 740 990 droits de vote, en application du 2^{ème} alinéa de l'article 223-11 du règlement général.

⁽²⁾ En ce compris son épouse, madame Sylvie Soula.

Franchissement de seuil de la société ACG Management :

Par courrier reçu le 19 janvier 2015, complété notamment par un courrier reçu le 21 janvier 2015, la société anonyme ACG Management ⁽¹⁾ (6 allées Turcat-Méry, 13008 Marseille), agissant pour le compte de fonds dont elle assure la gestion, a déclaré avoir franchi à la baisse, le 14 janvier 2015, le seuil de 5% du capital de la Société et détenir, pour le compte desdits fonds, 277 420 actions Adocia représentant 554 840 droits de vote, soit 4,46% du capital et 5,70% des droits de vote ⁽²⁾. Ce franchissement de seuil résulte d'une cession d'actions Adocia sur le marché.

⁽¹⁾ Anciennement dénommée Viveris Management. La société ACG Management est contrôlée au plus haut niveau par M. Wladimir Mollof et déclare agir indépendamment de la personne qui la contrôle, dans les conditions posées aux articles L. 239-9 II du code de commerce et 223-12 et 223-12-1 du règlement général.

⁽²⁾ Sur la base d'un capital composé de 6 216 076 actions représentant 9 740 990 droits de vote, en application du 2^{ème} alinéa de l'article 223-11 du règlement général.

Franchissement de seuil de la société ACG Management :

Par courrier reçu le 22 janvier 2015, la société anonyme ACG Management ⁽¹⁾ (6 allées Turcat-Méry, 13008 Marseille), agissant pour le compte de fonds dont elle assure la gestion, a déclaré avoir franchi à la baisse, le 19 janvier 2015, le seuil de 5% des droits de vote de la Société et détenir, pour le compte desdits fonds, 238 192 actions Adocia représentant 476 384 droits de vote, soit 3,83% du capital et 4,89% des droits de vote ⁽²⁾. Ce franchissement de seuil résulte d'une cession d'actions Adocia sur le marché.

⁽¹⁾ Anciennement dénommée Viveris Management. La société ACG Management est contrôlée au plus haut niveau par M. Wladimir Mollof et déclare agir indépendamment de la personne qui la contrôle, dans les conditions posées aux articles L. 239-9 II du code de commerce et 223-12 et 223-12-1 du règlement général.

⁽²⁾ Sur la base d'un capital composé de 6 216 076 actions représentant 9 740 990 droits de vote, en application du 2^{ème} alinéa de l'article 223-11 du règlement général.

Franchissement de seuil du groupe familial Soula :

Par courrier reçu le 20 février 2015, le groupe familial Soula a déclaré, à titre de régularisation, avoir franchi en hausse, le 31 mars 2014, par suite d'une diminution du nombre total de droits de vote de la Société, le seuil de 30% des droits de vote de la Société et détenir, à cette date, 1 550 933 actions Adocia représentant 3 092 653 droits de vote, soit 24,96% du capital et 30,92% des droits de vote ⁽¹⁾, répartis comme suit :

	Actions	%	Droits de vote	% droits de vote
Gérard Soula ⁽²⁾	898 463	14,46%	1 787 713	17,87%
Olivier Soula	317 490	5,11%	634 980	6,35%
Rémi Soula	317 490	5,11%	634 980	6,35%
Laure Soula	17 490	0,28%	34 980	0,35%
Total	1 550 933	24,96%	3 092 653	30,92%

Le déclarant a précisé détenir, au 20 février 2015, 1 525 933 actions représentant 3 042 653 droits de vote, soit 24,55% du capital et 32,61% des droits de vote ⁽³⁾, comme suit :

	Actions	%	Droits de vote	% droits de vote
Gérard Soula ⁽²⁾	898 463	14,45%	1 787 713	19.16%
Olivier Soula	307 490	4,95%	644 980	6,59%
Rémi Soula	302 490	4,87%	604 980	6,48%
Laure Soula	17 490	0,28%	34 980	0,37%
Total	1 525 933	24,55%	3 092 653	32,61%

⁽¹⁾ Sur la base d'un capital composé de 6 213 276 actions représentant 10 003 158 droits de vote, en application du 2^{ème} alinéa de l'article 223-11 du règlement général.

⁽²⁾ En ce compris son épouse, madame Sylvie Soula.

⁽³⁾ Sur la base d'un capital composé de 6 216 776 actions représentant 9 329 515 droits de vote, en application du 2^{ème} alinéa de l'article 223-11 du règlement général.

Franchissement de seuil de la société KKR & Co.L.P. :

Par courrier reçu le 30 mars 2015, la société KKR & Co. L.P. (9 West 57th Street, Suite 4200, New York 10019, Etats-Unis) a déclaré avoir franchi en hausse, le 26 mars 2015, indirectement, par l'intermédiaire des sociétés de son groupe, le seuil de 5% du capital de la Société et détenir indirectement 389 105 actions de la Société représentant autant de droits de vote, soit 5,68% du capital et 3,93% des droits de vote 1, répartis comme suit :

	Actions	%	Droits de vote	% droits de vote
KKR GMO II Holdings L.P ²	369 650	5,40%	369 650	3,74%
KKR Partners II (International) L.P ³	19 455	0,28%	19 455	0,20%
Total KKR & Co. L.P.	389 105	5,68%	389 105	3,93%

À cette occasion, la société KKR GMO II Holdings L.P. a franchi individuellement en hausse le même seuil. Ces franchissements de seuil résultent d'une augmentation de capital de la Société à la suite de la levée de fonds réalisés via un placement privé d'actions nouvelles ⁴.

¹ Sur la base d'un capital composé de 6 840 763 actions représentant 9 893 718 droits de vote, en application du 2^{ème} alinéa de l'article 223-11 du règlement général.

² Contrôlée au plus haut niveau par la société KKR & Co. L.P.

³ Contrôlée par la société KKR PI-II GP Limited, agissant en qualité de *General Partner*, elle-même contrôlée au plus haut niveau par la société KKR & Co. L.P.

⁴ Cf. notamment communiqué diffusé par la société le 27 mars 2015.

Franchissement de seuil de la société SHAM :

Par courrier reçu le 10 avril 2015, la société Hospitalière d'Assurances Mutuelles (18 rue Edouard Rochet, 69372 Lyon cedex 08) a déclaré, à titre de régularisation, avoir franchi en baisse, le 26 mars 2015, le seuil de 5% du capital de la société Adocia et détenir, à cette date et à ce jour, 320 000 actions Adocia représentant 640 000 droits de vote, soit 4,68% du capital et 6,47% des droits de vote de la Société ¹. Ce franchissement de seuil résulte d'un placement privé réalisé fin mars de la Société ².

¹ Sur la base d'un capital composé de 6 840 763 actions représentant 9 893 718 droits de vote, en application du 2^{ème} alinéa de l'article 223-11 du règlement général.

² Cf. notamment communiqué diffusé par la société le 27 mars 2015.

Franchissement de seuil de la société Bpifrance Investissement:

Par courrier reçu le 29 juillet 2015, la société Bpifrance Investissement ⁽¹⁾ (27-31 avenue du Général Leclerc - 94710 Maisons Alfort Cedex), agissant pour le compte des fonds Bioam 1bis Compartiment II et Innobio dont elle assure la gestion, a déclaré avoir franchi en baisse, le 23 juillet 2015, le seuil de 20% des droits de vote de la Société Adocia et détenir, pour le compte desdits fonds, 1 084 665 actions Adocia représentant 1 897 401 droits de vote, soit 15,85% du capital et 19,60% des droits de vote de cette société ⁽²⁾, répartis comme suit :

	Actions	%	Droits de vote	% droits de vote
Bioam 1bis Compartiment II	275 573	4,03%	388 289	4,01%
Innobio	809 092	11,82%	1 509 112	15,59%
Total	1 084 665	15,85%	1 897 401	19,60%

Ce franchissement de seuil résulte d'une diminution du nombre total de droits de vote de la Société Adocia par suite de la mise au porteur d'actions Adocia auxquelles étaient préalablement attachés des droits de vote double, ainsi que d'une cession d'actions Adocia sur le marché.

⁽¹⁾ Contrôlée conjointement au plus haut niveau à 50% par la Caisse des dépôts et consignations et à 50% par l'EPIC Bpi Groupe.

⁽²⁾ Sur la base d'un capital composé, à cette date, de 6 842 163 actions représentant 9 679 516 droits de vote, en application du 2^{ème} alinéa de l'article 223-11 du règlement général.

Franchissement de seuil de la société Bpifrance Investissement:

Par courrier reçu le 30 juillet 2015, la Caisse des dépôts et consignations (CDC) (56 rue de Lille, 75356 Paris) a déclaré avoir franchi en baisse, le 28 juillet 2015, indirectement, par l'intermédiaire de Bpifrance Participations SA, société dont elle détient le contrôle au travers de la société Bpifrance Groupe SA ⁽¹⁾, et de CDC Entreprises Valeurs Moyennes, le seuil de 20% des droits de vote de la Société Adocia et détenir indirectement 1 117 223 actions Adocia représentant 1 929 959 droits de vote, soit 16,33% du capital et 19,94% des droits de vote de cette société ⁽²⁾, répartis comme suit :

	Actions	%	Droits de vote	% droits de vote
CDC	0	0	0	0
Bpifrance Participations	0	0	0	0

CDC Entreprises Valeurs moyennes	65 732	0,96%	65 732	0,68%
Bpifrance Investissement	1 051 491	15,37%	1 864 227	19,26%
CDC	1 117 223	16,33%	1 929 959	19,94%

Ce franchissement de seuil résulte d'une cession d'actions Adocia sur le marché.

⁽¹⁾ Bpi Groupe SA est contrôlée conjointement à 50% par la Caisse des dépôts et consignations et à 50% par l'EPIC Bpi Groupe. Bpi Groupe SA détient 100% de Bpifrance Participations SA et cette dernière détient 100% de Bpifrance Investissement.

⁽²⁾ Sur la base d'un capital composé de 6 842 163 actions représentant 9 679 516 droits de vote, en application du 2ème alinéa de l'article 223-11 du règlement général.

Franchissement de seuil de la société Bpifrance Investissement:

Par courrier reçu le 7 août 2015, l'EPIC Bpi Groupe (27-37 avenue du Général Leclerc, 94710 Maisons Alfort Cedex), a déclaré avoir franchi, le 5 août 2015, en baisse indirectement, par l'intermédiaire de Bpifrance Investissement ⁽¹⁾ agissant pour le compte des fonds Innobio et Bioam 1bis Compartiment II dont elle assure la gestion, le seuil de 15% du capital de la Société Adocia et détenir, pour le compte desdits fonds, 1 021 177 actions Adocia représentant 1 833 913 droits de vote, soit 14,92% du capital et 18,95% des droits de vote de cette société ⁽²⁾, répartis comme suit :

	Actions	%	Droits de vote	% droits de vote
Innobio	777 348	11,36%	1 477 368	15,26%
Bioam 1bis Compartiment II	243 829	3,56%	356 545	3,68%
Total	1 021 177	14,92%	1 833 913	18,95%

Ce franchissement de seuil résulte d'une cession d'actions Adocia sur le marché.

⁽¹⁾ Contrôlée par Bpifrance SA laquelle est contrôlée conjointement à hauteur de 50% par la Caisse des dépôts et consignations et de 50% par l'EPIC Bpi Groupe.

⁽²⁾ Sur la base d'un capital composé de 6 842 163 actions représentant 9 679 516 droits de vote, en application du 2ème alinéa de l'article 223-11 du règlement général.

Franchissement de seuil de la société Bpifrance Investissement:

Par courriers reçus le 8 septembre 2015, la Caisse des dépôts et consignations (CDC) (56 rue de Lille, 75356 Paris) a déclaré, à titre de régularisation, avoir franchi en baisse, le 6 août 2015, indirectement, par l'intermédiaire de Bpifrance Investissement (1), société dont elle détient le contrôle au travers de la société Bpi Groupe SA(2), le seuil de 15% du capital de la Société Adocia et détenir, à cette date, indirectement, 997 507 actions Adocia représentant autant 1 810 243 droits de vote, soit 14,57% du capital et 18,74% des droits de vote de cette société (3), répartis comme suit :

	Actions	%	Droits de vote	% droits de vote
CDC	0	0	0	0
Bpifrance Participations SA	0	0	0	0
CDC Entreprises Valeurs moyennes	65.732	0,96%	65.732	0,68%
Bpifrance Investissement	931.775	13,61%	1.744.511	18,06%
Total CDC	997.507	14,57%	1.810.243	18,74%

Ce franchissement de seuil résulte d'une cession d'actions Adocia sur le marché.

Le déclarant a précisé détenir, au 8 septembre 2015, 969 001 actions Adocia représentant 1 707 640 droits de vote, soit 14,16% du capital et 17,80% des droits de vote de cette société⁽⁴⁾, répartis comme suit :

	Actions	%	Droits de vote	% droits de vote
CDC	0	0	0	0
Bpifrance Participations SA	0	0	0	0
CDC Entreprises Valeurs moyennes	65.732	0,96%	65.732	0,68%
Bpifrance Investissement	903.269	13,20%	1.641.908	17,11%
Total CDC	969.001	14,16%	1.707.640	17,80%

⁽¹⁾ Agissant en qualité de société de gestion du FCPI Innobio et du FCPI Bioam 1bis C2 (cf. notamment D&I 215C1207 du 7 août 2015).

⁽²⁾ Bpi Groupe SA est contrôlée conjointement à 50% par la Caisse des dépôts et consignations et à 50% par l'EPIC Bpi Groupe. Bpi Groupe SA détient 100% de Bpifrance Participations SA et cette dernière détient 100% de Bpifrance Investissement.

⁽³⁾ Sur la base d'un capital composé, à cette date, de 6 844 963 actions représentant 9 660 533 droits de vote, en application du 2ème alinéa de l'article 223-11 du règlement général.

⁽⁴⁾ Sur la base d'un capital composé de 6 844 963 actions représentant 9 595 649 droits de vote, en application du 2ème alinéa de l'article 223-11 du règlement général.

18.2 Répartition du capital et des droits de vote au 31 décembre 2015 sur une base pleinement diluée

	Situation au 31 décembre 2015 sur une base non diluée			Situation au 31 décembre 2015 sur une base pleinement diluée(1)		
	Nombre d'actions	% du capital	% des droits de vote	Nombre d'actions	% du capital	% des droits de vote
Famille Soula	1 525 933	22,3%	31,8%	1 673 933	23,4%	32,3%
Gérard Soula	898 463	13,1%	18,8%	958 463	13,4%	18,8%
Olivier Soula	307 490	4,5%	6,32%	357 490	5,0%	6,6%
Rémi Soula	302 490	4,4%	6,32%	340 490	4,8%	6,5%
Laure Soula	17 490	0,3%	0,4%	17 490	0,2%	0,4%
Investisseurs financiers	1 166 639	17,0%	24,4%	1 166 639	16,3%	23,6%
Innobio (Bpifrance Investissement)	625 923	9,1%	13,1%	625 923	8,8%	12,7%
Fonds BioAM (Bpifrance Investissement)	112 716	1,6%	2,4%	112 716	1,6%	2,3%
<i>Sous total Bpifrance investissement</i>	<i>738 639</i>	<i>10,79%</i>	<i>15,43%</i>	<i>738 639</i>	<i>10,3%</i>	<i>15,0%</i>
Fonds Viveris	67 439	1,0%	1,4%	67 439	0,9%	1,4%
Oréo Finance	40 561	0,6%	0,8%	40 561	0,6%	0,8%
Famille Deleage	0	0,0%	0,0%	0	0,0%	0,0%
SHAM (*)	320 000	4,67%	6,7%	320 000	4,48%	6,5%
Salariés clés	40 270	0,6%	0,76%	174 720	2,4%	2,1%
Comité Scientifique (BSA)	700	0,0%	0,0%	2 100	0,0%	0,0%
Administrateurs (BSA)	0	0,0%	0,0%	20 000	0,3%	0,2%
Autocontrôle	4 185	0,1%	0,0%	4 185	0,1%	0,0%
Autres actionnaires ⁽²⁾	4 108 636	60,0%	43,1%	4 108 636	57,5%	41,8%
TOTAL	6 846 363	100,0%	100,0%	7 150 213	100,0%	100,0%

(*) SHAM : Société Hospitalière d'Assurance Mutuelles

⁽¹⁾ A la date du présent document de référence, les instruments dilutifs émis par la Société consistent dans (i) 61.750 actions (après prise en compte de la division par 10 de la valeur nominale des actions décidée par l'assemblée générale du 24 octobre 2011) attribuées gratuitement par la Société à des salariés clés se trouvant en période d'acquisition tel que plus amplement décrit au paragraphe 21.1.7 du présent document de référence et (ii) 1.400 bons de souscription d'actions donnant droit à la souscription de 1.400 actions (après prise en compte de la division par 10 de la valeur nominale des actions décidée par l'assemblée générale du 24 octobre 2011) et (iii) 20 000 bons de souscription d'actions donnant droit à la souscription de 20 000 actions attribués aux administrateurs indépendants (iv) 196.700 bons de souscription de parts de créateur d'entreprise donnant droit à la souscription de 196.700 actions et (v) 24.000 options de souscription d'actions donnant droit à la souscription de 24.000 actions.

⁽²⁾ En ce compris les actions le cas échéant détenues au porteur par les investisseurs financiers historiques de la Société.

18.3 Actionnaires significatifs non représentés au conseil d'administration

Les Fonds Innobio et Bioam actionnaires significatifs de la Société à hauteur de 10,79% du capital et 15,43% des droits de vote au 31 décembre 2015 sont représentés au conseil d'administration par Bpifrance Investissements.

La société Hospitalière d'Assurance Mutuelles (SHAM) actionnaire de la Société à hauteur de 4,67% et la société KKR & Co.L.P., actionnaire de la Société à hauteur de 5,68% du capital et 3,93% des droits de vote (selon les déclarations de franchissement de seuil en date du 30 mars 2015 – voir paragraphe 18.1 du présent document de référence) ne sont pas représentées au conseil d'administration.

18.4 Droits de vote des principaux actionnaires

Un droit de vote double de celui conféré aux autres actions, eu égard à la quotité du capital social qu'elles représentent, est attribué à toutes les actions entièrement libérées (quelle que soit leur catégorie) pour lesquelles il sera justifié d'une inscription nominative depuis deux ans au moins au nom du même actionnaire, étant précisé que la conversion d'actions de préférence en actions ordinaires sera sans incidence sur le calcul du délai de détention.

Ce droit est conféré également dès leur émission en cas d'augmentation du capital par incorporation de réserves, bénéfices ou primes d'émission, aux actions nominatives attribuées gratuitement à un actionnaire à raison d'actions anciennes pour lesquelles il bénéficie déjà de ce droit.

18.5 Contrôle de la Société

A la date de dépôt du présent document de référence, aucun actionnaire ne détient à lui seul un pourcentage susceptible de faire présumer le contrôle de la Société au sens des dispositions de l'article L. 233-3 du Code de commerce.

La Société n'a donc pas eu à mettre en place de mesures en vue de s'assurer que ce contrôle ne soit pas exercé de manière abusive.

Aucun pacte liant les actionnaires n'est en vigueur à la date du présent document de référence, à l'exception de l'engagement collectif de conservation des titres de la Société, dit pacte « Dutreil », conclu par Gérard Soula, Olivier Soula, Rémi Soula et Laure Soula en application des dispositions de l'article 787 B du code général des impôts.

La Société a pour actionnaire de référence le groupe familial Soula, qui comprend actuellement Gérard Soula (président directeur général), Olivier Soula (directeur général délégué), Rémi Soula, Laure Soula et Sylvie Soula. Gérard Soula et Olivier Soula siègent au conseil d'administration de la Société, respectivement en qualité de président et d'administrateur, aux côtés de quatre autres

administrateurs (Olivier Martinez, Laurent Arthaud représentant Bpifrance Investissement, Dominique Takizawa et Ekaterina Smirnyagina). Le groupe familial Soula procède à des déclarations consolidées (voir le paragraphe 18.1 du présent document de référence) a déposé et obtenu une demande de dérogation à l'obligation de déposer une offre publique à la suite du dépassement du seuil des 30% par le groupe familial Soula.

18.6 Accords pouvant entraîner un changement de contrôle

Aucun élément particulier de l'acte constitutif, des statuts, d'une charte ou d'un règlement de l'émetteur ne pourrait avoir pour effet de retarder, de différer ou d'empêcher un changement de son contrôle.

18.7 Etat des nantissements d'actions de la Société

Néant.

19 OPERATIONS AVEC DES APPARENTES

Les conventions réglementées existant à ce jour sont mentionnées dans les rapports spéciaux des commissaires aux comptes présentés ci-dessous.

19.1 Convention intra-groupe

Un contrat annuel de prestations de services (« Services Agreement ») a été conclu entre Adocia et Adocia Inc, à partir de mars 2015. Ledit contrat prévoit la refacturation des coûts encourus par la Société dans le cadre de son activité, auquel s'ajoute une commission de 10%, permettant de couvrir les frais de fonctionnement de la filiale américaine.

L'impact lié à la création de cette nouvelle société sur les comptes au 31 décembre 2015 est limité, la filiale ayant 9 mois d'existence. Les dépenses qui s'élèvent à 0,9 million d'euros correspondent aux dépenses de personnel des 2 salariés et à leurs frais de déplacement et de représentation.

19.2 Opérations avec les apparentés

Néant

19.3 Rapport des commissaires aux comptes sur les conventions réglementées établis au titre de l'exercice clos le 31 décembre 2015

Adocia

Assemblée générale d'approbation des comptes de l'exercice
clos le 31 décembre 2015

**Rapport spécial des commissaires aux comptes
sur les conventions réglementés**

ODICEO
115, boulevard de Stalingrad
B.P. 52038
69616 Villeurbanne Cedex
S.A. au capital de € 275.000

Commissaire aux Comptes
Membre de la compagnie
régionale de Lyon

ERNST & YOUNG et Autres
Tour Oxygène
10-12, boulevard Marius Vivier Merle
69393 Lyon Cedex 03
S.A.S. à capital variable

Commissaire aux Comptes
Membre de la compagnie
régionale de Versailles

Adocia

Assemblée générale d'approbation des comptes de l'exercice clos le 31 décembre 2015

Rapport spécial des commissaires aux comptes sur les conventions réglementées

Aux Actionnaires,

En notre qualité de commissaires aux comptes de votre société, nous vous présentons notre rapport sur les conventions réglementées.

Il nous appartient de vous communiquer, sur la base des informations qui nous ont été données, les caractéristiques, les modalités essentielles ainsi que les motifs justifiant de l'intérêt pour la société des conventions dont nous avons été avisés ou que nous aurions découvertes à l'occasion de notre mission, sans avoir à nous prononcer sur leur utilité et leur bien-fondé ni à rechercher l'existence d'autres conventions. Il vous appartient, selon les termes de l'article R. 225-31 du Code de commerce, d'apprécier l'intérêt qui s'attachait à la conclusion de ces conventions en vue de leur approbation.

Par ailleurs, il nous appartient, le cas échéant, de vous communiquer les informations prévues à l'article R. 225-31 du Code de commerce relatives à l'exécution, au cours de l'exercice écoulé, des conventions déjà approuvées par l'assemblée générale.

Nous avons mis en œuvre les diligences que nous avons estimé nécessaires au regard de la doctrine professionnelle de la Compagnie nationale des commissaires aux comptes relative à cette mission.

Conventions soumises à l'approbation de l'assemblée générale

Nous vous informons qu'il ne nous a été donné avis d'aucune convention autorisée 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 ni d'aucun engagement déjà approuvés par l'assemblée générale dont l'exécution se serait poursuivie au cours de l'exercice écoulé.

Villeurbanne et Lyon, le 7 avril 2016

Les Commissaires aux Comptes

ODICEO
Sylvain Boccon-Gibod

ERNST & YOUNG et Autres
Sylvain Lauria

20 INFORMATIONS FINANCIERES CONCERNANT LE PATRIMOINE, LA SITUATION FINANCIERE ET LES RESULTATS DE LA SOCIETE

20.1 Comptes consolidés établis en normes IFRS pour les exercices clos les 31 décembre 2014 et 2015

Bilan, IFRS

ACTIF - (En milliers d'euros)	Notes	31/12/2015	31/12/2014
Immobilisations incorporelles	3.1	-	2
Matériel de laboratoire	3.2	812	557
Autres immobilisations corporelles	3.2	1 118	418
Actifs financiers	3.3	182	808
ACTIF NON COURANT		2 112	1 786
Stocks	3.5	23	35
Clients et comptes rattachés	3.6	5 150	158
Autres actifs courants	3.7	8 747	765
Trésorerie et équivalents de trésorerie	3.8	72 062	49 800
ACTIF COURANT		85 983	50 758
** TOTAL GENERAL **		88 095	52 544

PASSIF - (en milliers d'euros)	Notes	31/12/2015	31/12/2014
Capital social		685	622
Prime d'émission		78 670	49 097
Écarts de conversion du groupe		2	
Réserves – part du groupe		(44 858)	(26 499)
Résultat – part du groupe		12 553	(20 715)
INTERÊTS NON CONTRÔLANTS			
CAPITAUX PROPRES	3.9	47 052	2 505
Dettes financières long terme	3.10	702	728
Provisions à long terme	3.11	1 095	396
Passifs d'impôt différés			
Autres passifs non courants	3.12	18 839	29 568
PASSIFS NON COURANTS		20 636	30 692
Dettes financières court terme	3.14	89	1 573
Autres passifs financiers courants	3.14	46	111
Dettes fournisseurs et comptes rattachés	3.13	5 461	2 649
Autres passifs courants	3.13	14 811	15 014
PASSIFS COURANTS		20 407	19 347
** TOTAL GENERAL **		88 095	52 544

Compte de Résultat, IFRS

(en milliers d'euros)	31/12/2015	31/12/2014
Chiffre d'affaires	36 936	704
Autres revenus	7 818	3 459
Total produits	44 753	4 163
Charges d'exploitation hors dotations et reprises	(34 182)	(20 928)
Dotations et reprises d'amortissements et provisions	(468)	(397)
RESULTAT OPERATIONNEL COURANT	10 103	(17 161)
Autres produits et charges opérationnels		
RESULTAT OPERATIONNEL	10 103	(17 161)
Produits financiers	2 548	608
Charges financières	(430)	(84)
RESULTAT FINANCIER	2 118	524
RESULTAT AVANT IMPOT	12 220	(16 637)
impôts	333	(4 078)
RESULTAT NET	12 553	(20 715)
Intérêts non contrôlants		
RESULTAT NET PART DU GROUPE	12 553	(20 715)
Résultat de base par action (€)	1,9	(3,3)
Résultat dilué par action (€)	1,8	(3,3)
RESULTAT NET PART DU GROUPE	12 553	(20 715)
<i>Ecart actuariels sur IFC</i>	<i>(629)</i>	<i>(73)</i>
<i>Impôts différés</i>	<i>0</i>	<i>24</i>
<i>Eléments qui ne seront pas reclassés en résultat net :</i>	<i>(629)</i>	<i>(49)</i>
RESULTAT GLOBAL DE L'EXERCICE	11 924	(20 764)

Tableau de flux de trésorerie, IFRS

(en milliers d'euros)	31/12/2015	31/12/2014
Résultat net	12 553	(20 715)
Dotation nette aux amortissements & provisions (hors actif circulant)	507	347
Plus ou moins value de cession d'actifs immobilisés	-	(25)
Charges et produits calculés	3 027	3 537
Abandon Oséo lié au constat d'échec	(1 050)	
Capacité d'autofinancement après coût de l'endettement financier net et impôt	15 037	(16 856)
Coût de l'endettement financier net		
Charge d'impôt (y compris impôts différés)		
Capacité d'autofinancement avant coût de l'endettement financier net et impôt	15 037	(16 856)
Impôts versés	(544)	
Variation des produits constatés d'avance	(10 749)	40 380
Variation du BFR (y compris avantages au personnel)	(9 959)	7 037
FLUX NET DE TRESORERIE GENERE PAR L'ACTIVITE	(6 216)	30 561
Acquisitions d'immobilisations corporelles & incorporelles	(1 284)	(401)
Cessions d'immobilisations corporelles & incorporelles	-	25
Acquisitions d'actifs financiers non courants	(20)	(1)
Cession d'actifs financiers non courants		202
Autres flux liés aux opérations d'investissement	500	-
FLUX NET DE TRESORERIE LIE AUX OPERATIONS D'INVESTISSEMENT	(804)	(174)
Augmentation de capital	29 782	
Nouveaux emprunts et avances remboursables		-
Remboursements d'emprunts et d'avances remboursables	(500)	-
Intérêts financiers nets versés	-	-
Autres flux liés aux opérations de financement	-	-
FLUX NET DE TRESORERIE LIE AUX OPERATIONS DE FINANCEMENT	29 282	-
VARIATION DE LA TRESORERIE NETTE	22 262	30 386
Trésorerie d'ouverture	49 800	19 415
Trésorerie de clôture	72 062	49 800

Analyse détaillée de la variation du besoin de fond de roulement (BFR):

BFR (en milliers d'euros)	Variation 2015/2014
Stocks	12
Clients et comptes rattachés	(4 992)
Autres créances et avances	(7 594)
Charges constatées d'avance / autres créances	(388)
Provision - avantages au personnel	-
Fournisseurs et comptes rattachés	(2 617)
Autres dettes	(386)
Variation du BFR	(9 959)

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

TRESORERIE NETTE (en milliers d'euros)	31/12/2015	31/12/2014
Valeurs mobilières de placement (échéance < 3 mois)	10 108	6 304
Disponibilités	61 954	43 495
Trésorerie nette	72 062	49 800

Tableau de variation des capitaux propres, IFRS

(montants en milliers d'euros)	Nombre d'actions	Montants	Primes liées au capital	Réserves	Résultat	Autres éléments du résultat global (OCI)	Total capitaux propres
Solde au 31/12/2013	6 211 876	621	48 810	-26 136	-4 293	128	19 130
Résultat de l'exercice 2014					-20 715		-20 715
Gains et (pertes) actuariels sur avantages au personnel						-69	-69
Ecart de conversion							0
Résultat global de la période	0	0	0	0	-20 715	-69	-20 783
Affectation du résultat 2013				-4 293	4 293		0
Augmentation de capital							0
Frais d'augmentation de capital							0
Exercice des instruments de capitaux propres	4 200	0	0			12	12
Paiement fondé sur des actions				3 328			3 328
Contrat de liquidité							
- neutralisation des actions propres			288	531			819
Total des relations avec les actionnaires	4 200	0	287	-435	4 293	12	4 158
Solde au 31/12/2014	6 216 076	622	49 097	-26 571	-20 715	71	2 505
Résultat de l'exercice 2015					12 553		12 553
Gains et (pertes) actuariels sur avantages au personnel						-629	-629
Ecart de conversion							0
Résultat global de la période	0	0	0	0	12 553	-629	11 924
Affectation du résultat 2014				-20 715	20 715		0
Augmentation de capital	621 887	62	31 903				31 965
Frais d'augmentation de capital			-2 152				-2 152
Exercice des instruments de capitaux propres (BSA/BSPCE)	8 400	1	33				34
Paiement fondé sur des actions				2 903			2 903
Contrat de liquidité							
- neutralisation des actions propres			-211	84			-127
Total des relations avec les actionnaires	630 287	63	29 573	-17 728	20 715	0	32 623
Solde au 31/12/2015	6 846 363	685	78 670	-44 299	12 553	-558	47 052

ANNEXE AUX ETATS FINANCIERS ETABLIS SELON LES NORMES IFRS

1. Présentation de l'activité et des événements majeurs

1.1. Information relative à la Société et à son activité

Adocia est une société anonyme de droit français créée le 22 décembre 2005.

Elle est spécialisée dans le développement de médicaments « best-in-class » à partir de molécules thérapeutiques déjà approuvées, en particulier de protéines et d'anticancéreux.

La Société détient une filiale à 100% (Adocia Inc) créée en mars 2015 dont l'objectif est de représenter Adocia aux Etats-Unis.

Les états financiers consolidés aux normes IFRS d'Adocia pour l'exercice clos le 31 décembre 2015 ont été arrêtés par le conseil d'administration du 15 mars 2016 et autorisés à la publication. Ils sont présentés de manière consolidée pour Adocia et sa filiale (Adocia Inc), l'ensemble étant dénommé « la Société ».

1.2. Evénements majeurs de l'exercice clos le 31 décembre 2015

L'année 2014 s'était achevée avec la signature d'un accord de licence majeur avec Eli Lilly pour le développement d'une formulation ultra-rapide d'insuline analogue avec la technologie BioChaperone®.

L'année 2015 a été marquée par une activité intense dans le cadre de partenariat, avec, dès le 20 janvier, le lancement d'un essai clinique portant sur l'effet de l'insuline ultra-rapide BioChaperone Lispro après le repas. Après la publication des résultats positifs de cet essai fin juin 2015, 3 essais ont ensuite été lancés au cours du second semestre :

- Deux études de phase 1b sur l'administration répétée d'insuline ultra-rapide, l'une réalisée chez des patients diabétiques de type 1 et l'autre réalisée chez des patients diabétiques de type 2,
- Une étude de phase 1b réalisée sur des patients diabétiques de type 1 utilisant une pompe à insuline.

Les résultats de ces 3 études sont attendus au cours du premier semestre 2016.

Comme prévu au contrat de licence et de collaboration, Lilly prend en charge l'ensemble des dépenses internes et externes supportées par Adocia.

En parallèle de ces essais portant sur la formulation U100, une formulation deux fois plus concentrée U200 a été testée au cours d'une étude pilote de bioéquivalence en comparaison avec la formulation U100. Les résultats positifs de cet essai, publiés en décembre, ont permis à Adocia de recevoir un paiement d'étape de 10 millions de dollars. Il s'agit du premier paiement d'étape reçu au titre du contrat de licence qui prévoit un montant potentiel de 520 millions, si le produit atteint certains jalons de développements cliniques, réglementaires et certains objectifs de vente.

L'année 2015 a également été dense pour les projets développés sur fonds propres par Adocia :

- BioChaperone Combo, la combinaison unique d'une insuline lente glargine et de l'insuline rapide Lispro, avec des deux essais cliniques réalisés au cours de l'année 2015 : l'un sur 28 patients diabétiques de type 1 comparant BioChaperone Combo avec Humalog Mix 75/25 et l'autre chez 24 patients diabétiques de type 2 en comparaison avec Humalog Mix 75/25 et la double injection de Lantus et d'Humalog.

Dans les 2 essais, les résultats obtenus ont permis de démontrer une action prandiale précoce significativement supérieure et un effet métabolique prolongé de BioChaperone Combo par rapport à Humalog Mix 75/25. L'étude sur les patients de type 2 a également permis d'établir la preuve du concept que le produit développé par Adocia avait un effet similaire à celui de la double injection de Lantus et d'Humalog.

Les résultats de ces études permettent de valider pleinement la poursuite du développement clinique sur 2016.

- BioChaperone[®] insuline humaine (HinsBet) : les résultats de l'étude clinique de phase II publiés en février 2015 ont démontré que l'action d'Hinsbet était significativement plus rapide qu'Humulin[®] et comparable à celle d'Humalog dans la première heure (critique pour le contrôle de la glycémie). Forte de ses résultats, la Société a poursuivi le développement et préparé les prochaines études dont le lancement est prévu début 2016.
- BioChaperone PDGF-BB : l'essai clinique de phase 3 s'est poursuivi tout au long de l'année 2015 avec le recrutement et le traitement de 252 patients. Les résultats sont attendus pour le premier semestre 2016.

Par ailleurs, la Société a continué à collaborer avec des grands acteurs de la pharmacie en réalisant des études de faisabilité portant sur des formulations innovantes d'anticorps monoclonaux.

Sur le plan financier, l'année 2015 a été marquée par la réalisation d'un placement privé de près de 30 millions d'euros auprès d'investisseurs institutionnels, notamment américains. Cette levée de fonds de près de 10% du capital a permis de renforcer la position de trésorerie d'Adocia et d'augmenter sa visibilité auprès de la communauté financière et auprès des acteurs du monde pharmaceutique.

Sur le plan de l'organisation, Adocia a franchi une nouvelle étape dans son développement. Elle a tout d'abord créé une filiale aux Etats-Unis et recruté un général manager et un chief medical officer. Elle a également renforcé ses équipes en France en recrutant près de 25 personnes pour soutenir le développement de ses projets. Elle a étendu ses locaux et aménagé près de 700 m² supplémentaires de laboratoires et de bureaux.

Enfin, en décembre 2015, la Société a fêté ses 10 ans au cours d'une journée réunissant l'ensemble des salariés, des personnes et des sociétés qui ont contribué à son succès.

1.3. Evénements postérieurs à la clôture

En date du 18 janvier 2016, la Société a signé une promesse de vente avec la Métropole de Lyon pour l'acquisition du bâtiment où sont situés ses locaux 115 avenue Lacassagne, 69003 Lyon. La promesse de vente porte sur le bâtiment dénommé « Pépinière Lacassagne » d'une surface totale de 7.120 m², le terrain sur lequel se trouve le bâtiment ainsi que 43 emplacements de parkings.

La Société dispose de la jouissance immédiate du bien, et ce, dès la signature de la promesse de vente.

La signature de l'acte de vente devrait intervenir au cours du mois d'avril 2016.

2. Méthodes et principes comptables retenus pour l'établissement des comptes

2.1. Principes d'établissement des comptes de la Société

Déclaration de conformité

En application du règlement européen 1606/2002 du 19 juillet 2002 sur les normes internationales, les états financiers annuels de la Société sont établis conformément aux normes et interprétations publiées par l'International Accounting Standards Board (IASB) et adoptées par l'Union Européenne à la date d'arrêté des comptes.

Ce référentiel, disponible sur le site de la Commission européenne (http://ec.europa.eu/internal_market/accounting/ias_fr.htm), intègre les normes comptables internationales (IAS et IFRS), les interprétations du comité permanent d'interprétation (Standing Interpretations Committee – SIC) et du comité d'interprétation des normes d'informations financières internationales (International Financial Interpretations Committee – IFRIC).

Principes de préparation des états financiers

Les états financiers de la Société ont été établis selon le principe du coût historique à l'exception de certaines catégories d'actifs et passifs conformément aux dispositions édictées par les normes IFRS. Les catégories concernées sont mentionnées dans les notes suivantes.

Continuité d'exploitation

L'hypothèse de la continuité d'exploitation a été retenue compte tenue de la capacité financière de la Société (trésorerie disponible) au regard de ses besoins de financement des 12 prochains mois.

Principes et méthodes comptables

Les principes et méthodes comptables appliqués par la Société dans les états financiers annuels sont identiques à ceux utilisés dans les états financiers de l'exercice clos au 31 décembre 2014.

Les produits constatés au 31 décembre 2015 et 2014 (respectivement 70,6 et 73 milliers d'euros) suite à la mise en place du crédit d'impôt pour la compétitivité et l'emploi (CICE) sont enregistrés dans les comptes conformément à la norme IAS 19, en déduction des charges de personnel.

Par ailleurs, les nouveaux textes applicables obligatoirement aux exercices ouverts à compter du 1^{er} janvier 2015 sont les suivants :

Normes, amendements de normes et interprétations applicables depuis le 1^{er} janvier 2015 :

- IFRIC 21 – Droits et taxes (applicable au plus tard pour les exercices ouverts à compter du 17 juin 2014) – Comptabilisation d'un passif au titre d'un droit ou d'une taxe exigée.
- Amendement d'IFRS 13 – Evaluation à la juste valeur ;

Autres amendements de normes :

- Amendement d'IFRS 1 – première application des IFRS ;
- Amendement d'IFRS 3 – regroupement d'entreprises ;
- Amendement d'IAS 40 – immeuble de placement ;

Ces nouvelles normes ne font pas l'objet de développements dans le cadre de l'information financière dans la mesure où elles ne sont pas applicables à la Société.

Nouvelles normes, amendements et interprétations d'application ultérieure, endossés par l'Union européenne :

- Amendement d'IAS 19 – cotisation des membres du personnel ;
- Amendement d'IFRS 2 – paiements à base d'actions ;
- Amendement d'IFRS 8 – secteurs opérationnels ;
- Amendement des bases de conclusion d'IFRS 13 ;
- Amendement d'IAS 16 et IAS 38 – immobilisations corporelles et incorporelles ;
- Amendement d'IAS 24 – informations relatives aux parties liées.

La Société n'a pas appliqué par anticipation ces interprétations. Elles ne devraient pas avoir d'incidence significative sur les états financiers.

Méthodes de consolidation

Les états financiers consolidés regroupent, par intégration globale, les comptes de toutes les filiales dont Adocia détient directement ou indirectement le contrôle. Le contrôle est apprécié, conformément à IFRS10, sur la base de trois critères : le pouvoir, l'exposition aux rendements variables et le lien entre pouvoir et ces rendements.

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

Conversion des comptes de la filiale étrangère

Les états financiers de la Société sont établis en euro qui est la monnaie de présentation.

La méthode utilisée par la Société est celle du taux de clôture. Elle consiste ainsi à convertir les postes du bilan au taux de clôture et les éléments du résultat au taux moyen de l'exercice ; les écarts de conversion constatés, tant sur les éléments du bilan d'ouverture que sur le résultat, sont portés dans les capitaux propres au poste « Ecart de conversion ».

2.2. Utilisation de jugements et d'estimations

Pour préparer les états financiers conformément aux IFRS, des estimations, des jugements et des hypothèses ont été faites par la Direction de la Société ; elles ont pu affecter les montants présentés au titre des éléments d'actif et de passif, les passifs éventuels à la date d'établissement des états financiers, et les montants présentés au titre des produits et des charges de l'exercice.

Ces estimations sont basées sur l'hypothèse de la continuité d'exploitation et sont établies en fonction des informations disponibles lors de leur établissement. Elles sont évaluées de façon continue sur la base d'une expérience passée ainsi que de divers autres facteurs jugés raisonnables qui constituent le fondement des appréciations de la valeur comptable des éléments d'actif et de passif. Les estimations peuvent être révisées si les circonstances sur lesquelles elles étaient fondées évoluent ou par suite de nouvelles informations. Les résultats réels pourraient différer sensiblement de ces estimations en fonction d'hypothèses ou de conditions différentes.

Dans le cadre de l'élaboration de ses comptes annuels, les principaux jugements effectués par la Direction ainsi que les principales hypothèses retenues sont les mêmes que ceux appliqués lors de l'élaboration des états financiers clos le 31 décembre 2014. Ces hypothèses relèvent notamment d'IFRS 2 (« paiement fondé sur des actions ») et IFRS 15 (« Produits des activités ordinaires tirés des contrats conclus avec des clients »), et sont explicitées dans les paragraphes suivants resp. §2.15 et §2.21.

2.3. Monnaie fonctionnelle de présentation

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

2.4. Distinction courant / non courant

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

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

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

2.5. Immobilisations incorporelles

Recherche et développement :

Conformément à l'IAS 38, les frais de recherche internes sont comptabilisés en charges dès qu'ils sont encourus.

Les frais de développement sont immobilisés si et seulement si les critères suivants sont remplis :

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

Brevets :

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

Autres immobilisations incorporelles :

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

Les concessions, licences, et logiciels sont amortis sur la durée prévisionnelle d'utilisation (entre 2 et 5 ans en fonction de la nature du logiciel).

2.6. Immobilisations corporelles

Les immobilisations corporelles sont inscrites à leur coût d'acquisition ou de revient à l'origine. Elles sont ensuite évaluées au coût diminué du cumul des amortissements et des pertes de valeur éventuelles, exception faite des acquisitions de parking pour lesquels la Société a fait le choix de ne pas les amortir.

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

	Durée
Agencements et installations	1 à 6 ans
Matériel de laboratoire	3 à 5 ans
Mobilier, matériel de bureau	5 ans

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

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

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

2.7. Location financement (dont crédit-bail)

Le cas échéant, les biens, objets de contrats de location financement (transférant à la Société la quasi-totalité des risques et avantages inhérents à la propriété de l'actif loué), sont inscrits à l'actif du bilan pour le montant le plus faible entre la juste valeur du bien et la somme des paiements actualisés, en contrepartie d'une dette du même montant.

Ces immobilisations sont amorties selon les mêmes méthodes que les règles présentées précédemment en note 2.6. Les dettes correspondantes figurent au passif du bilan et font l'objet d'un remboursement égal à l'amortissement théorique d'emprunts dont les caractéristiques seraient comparables à celles desdits contrats.

Les contrats de location simple sont, quant à eux, comptabilisés en charges, de façon linéaire sur la durée du contrat, et ce jusqu'à l'échéance du contrat.

2.8. Coûts d'emprunts

Les coûts d'emprunt qui sont directement attribuables à l'acquisition, la construction ou la production d'un actif, dont la préparation préalable à l'utilisation ou la vente prévue, nécessite un délai substantiel, sont incorporés au coût de cet actif. Tous les autres coûts d'emprunt sont comptabilisés en charges financières de l'exercice au cours duquel ils sont encourus. Les coûts d'emprunt sont les intérêts et autres coûts supportés par une entreprise dans le cadre d'un emprunt de fonds.

2.9. Valeur recouvrable des actifs non courants

Les actifs ayant une durée d'utilité indéterminée ne sont pas amortis et sont soumis à un test annuel de dépréciation. Les actifs amortis sont soumis à un test de dépréciation chaque fois qu'il existe un indice interne ou externe montrant qu'un actif a pu perdre de sa valeur.

Le test de dépréciation consiste à comparer la valeur nette comptable de l'actif testé à sa valeur recouvrable. Le test est réalisé au niveau de l'Unité Génératrice de Trésorerie qui est le plus petit groupe d'actifs qui inclut l'actif et dont l'utilisation continue génère des entrées de trésorerie largement indépendantes de celles générées par d'autres actifs ou groupes d'actifs

Une perte de valeur est comptabilisée à concurrence de l'excédent de la valeur comptable sur la valeur recouvrable de l'actif. La valeur recouvrable d'un actif correspond à sa juste valeur diminuée des coûts de cession ou sa valeur d'utilité, si celle-ci est supérieure.

La juste valeur diminuée des coûts de sortie est le montant qui peut être obtenu de la vente d'un actif lors d'une transaction dans des conditions de concurrence normale entre des parties bien informées et consentantes, diminué des coûts de sortie.

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

Au 31 décembre 2015, aucun actif non courant ne présente d'indice interne ou externe de perte de valeur.

2.10. Base d'évaluation des stocks

Les stocks sont comptabilisés à leur coût de revient ou à leur valeur nette de réalisation si celle-ci est inférieure. Ils peuvent être dépréciés si la date de péremption est dépassée, ou/et si le projet auquel ils se rapportent a été abandonné par la Société et a fait l'objet d'un constat d'échec. Le coût des stocks est déterminé à l'aide de la méthode premier entré premier sorti.

2.11. Actifs financiers

Les actifs financiers sont classés en quatre catégories selon leur nature et l'intention de détention :

- les actifs détenus jusqu'à l'échéance,
- les actifs financiers à la juste valeur par le compte de résultat,
- les prêts et créances,
- les actifs disponibles à la vente.

A l'exception des actifs financiers évalués à la juste valeur par résultat, tous les actifs financiers sont initialement comptabilisés au coût qui correspond à la juste valeur du prix payé augmenté des coûts d'acquisition.

Tous les achats et ventes normalisés d'actifs financiers sont comptabilisés à la date de règlement.

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.

2.12. Trésorerie et équivalents de trésorerie

La trésorerie et les dépôts à court terme comptabilisés au bilan comprennent les disponibilités bancaires, les disponibilités en caisse et les dépôts à court terme ayant une échéance initiale de moins de trois mois.

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

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

2.13. Avances remboursables

La société bénéficie d'un certain nombre d'aides publiques, sous forme d'avances remboursables.

Les subventions publiques sont inscrites à l'actif lorsqu'il existe une assurance raisonnable que :

- La société se conformera aux conditions attachées aux subventions ;
- Et les subventions seront reçues.

Les avances remboursables sont enregistrées en « Dettes financières long terme » et en « Dettes financières court terme » selon leur échéance. En cas de constat d'échec prononcé, l'abandon de créance consenti est enregistré en « Subventions, financements public et crédit d'impôt ».

Ces avances ont été comptabilisées conformément à la norme IAS 20 : s'agissant d'avances financières, consenties à des taux d'intérêts inférieurs au taux du marché, ces avances sont évaluées selon IAS 39, si les impacts sont significatifs.

2.14. Capitaux propres

Le classement en capitaux propres dépend de l'analyse spécifique des caractéristiques de chaque instrument émis. Les actions ordinaires et les actions de préférence ont ainsi pu être classées en tant qu'instruments de capitaux propres.

Les coûts accessoires directement attribuables à l'émission d'actions ou d'options sur actions sont comptabilisés en déduction des capitaux propres, nets d'impôts.

Les actions propres détenues par la Société dans le cadre d'un contrat de liquidité, sont enregistrées à leur coût d'acquisition en moins des capitaux propres. Le résultat de cession de ces actions propres est enregistré également directement dans les capitaux propres

2.15. Paiements fondés sur les actions

Conformément à la norme IFRS 2, les avantages octroyés à certains salariés sous la forme de paiements en actions sont évalués à la juste valeur des instruments accordés.

Cette rémunération peut prendre la forme soit d'instruments réglés en actions, soit d'instruments réglés en trésorerie.

La Société a mis en place plusieurs plans de rémunération dénoués en actions.

Des options d'achat et de souscription d'actions sont ainsi octroyées aux dirigeants, à certains salariés de la Société, et également à d'autres personnes physiques.

La Société utilise pour valoriser la juste valeur de ces options, le modèle Black & Sholes. Ce dernier permet de tenir compte des caractéristiques du plan (prix d'exercice, période d'exercice), des données du marché lors de l'attribution (taux sans risque, volatilité, dividendes attendus) et d'une hypothèse comportementale des bénéficiaires. Les évolutions de valeur postérieures à la date d'octroi sont sans incidence sur cette évaluation initiale.

La valeur des options est notamment fonction de leur durée de vie attendue. Cette valeur est enregistrée en charges de personnel ou charges externes selon les modalités suivantes : la juste valeur des options attribuées est déterminée à la date d'attribution et comptabilisée par le résultat sur la période d'acquisition des droits (période entre la date d'octroi et la date de maturité de plan).

S'agissant des actions gratuites, la juste valeur est également déterminée en fonction des caractéristiques du plan, des données de marché lors de l'attribution et d'une hypothèse de présence à l'issue de la période d'acquisition des droits. Si le plan ne spécifie pas de conditions d'acquisition, la charge est comptabilisée entièrement dès que le plan est accordé, sinon la charge est constatée sur la période d'acquisition en fonction de la réalisation des conditions.

2.16. Provisions

Les provisions sont comptabilisées lorsque la Société a une obligation actuelle (juridique ou implicite) résultant d'un événement passé, qu'il est probable qu'une sortie de ressources représentative d'avantages économiques sera nécessaire pour éteindre l'obligation et que le montant de l'obligation peut être estimé de manière fiable. Lorsque la Société attend le remboursement partiel ou total de la provision, par exemple du fait d'un contrat d'assurance, le remboursement est comptabilisé comme un actif distinct mais uniquement si le remboursement est quasi-certain. La charge liée à la provision est présentée dans le compte de résultat, nette de tout remboursement. Si l'effet de la valeur temps de l'argent est significatif, les provisions sont actualisées sur la base d'un taux avant impôt qui reflète, le cas échéant, les risques spécifiques au passif. Lorsque la provision est actualisée, l'augmentation de la provision liée à l'écoulement du temps est comptabilisée comme un coût d'emprunt.

Les provisions correspondent à des risques et charges identifiés de manière spécifique. Elles font l'objet d'un classement en passif non courant ou courant en fonction de leur nature, de leur objet et de leur échéance.

2.17. Engagements sociaux

Conformément à la norme IAS 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 2015 sont décrites en note 3.11.

Les écarts actuariels positifs ou négatifs comprennent les effets sur l'engagement du changement des hypothèses de calcul ainsi que les ajustements de l'obligation liés à l'expérience. Ces écarts sont ainsi comptabilisés en autres éléments du résultat global pour les avantages postérieurs à l'emploi.

La provision figurant au bilan sur une ligne spécifique, correspond à l'engagement total à la date de clôture, ajusté, le cas échéant, du coût des services passés. Le coût des services passés liés à un changement de plan sont comptabilisés en compte de résultat immédiatement pour la part des droits

déjà acquis et de manière étalée sur la période moyenne restant à courir jusqu'à ce que les droits correspondants soient acquis au personnel.

La charge de l'exercice est composée du coût des services rendus qui constitue une charge d'exploitation et de la charge de désactualisation qui constitue une charge financière.

2.18. Passifs financiers

Les passifs financiers sont classés en deux catégories et comprennent :

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

Passifs financiers comptabilisés au coût amorti :

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

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

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

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

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

2.19. Créances et dettes libellées en devises

Les dettes et les créances libellées en devises sont comptabilisées au cours de la devise lors de la transaction initiale. A la clôture de l'exercice, les rubriques correspondantes à l'actif et au passif sont évaluées au cours de clôture ou au cours de couverture le cas échéant.

2.20. Impôts exigibles et différés

Les actifs et les passifs d'impôt exigibles de l'exercice et des exercices précédents sont évalués au montant que l'on s'attend à recouvrer ou à payer auprès des administrations fiscales. Les taux d'impôt et les réglementations fiscales utilisés pour déterminer ces montants sont ceux qui ont été adoptés ou quasi adoptés à la date de clôture.

Les impôts différés sont comptabilisés, en utilisant la méthode bilancielle et du report variable, pour toutes les différences temporelles existant à la date de clôture entre la base fiscale des actifs et passifs et leur valeur comptable au bilan, ainsi que sur les déficits reportables.

Un actif d'impôt différé, généré par des pertes fiscales, est comptabilisé dès lors qu'il existe des éléments probants et convaincants qu'un bénéfice imposable suffisant sera disponible.

2.21. Chiffre d'affaires

Les produits des activités ordinaires correspondent à la juste valeur de la contrepartie reçue ou à recevoir au titre des biens et des services vendus dans le cadre habituel des activités de la Société. Les produits des activités ordinaires figurent nets de la taxe sur la valeur ajoutée, des retours de marchandises, des rabais et des remises.

Dans le cadre de ses activités ordinaires, la Société peut conclure des contrats commerciaux avec des groupes pharmaceutiques. La rémunération de ces contrats serait en général basée sur :

- Le paiement d'une prime à la signature (« access fees » ou « up-front payment »)
- La rémunération de développements spécifiques basée sur l'atteinte de jalons techniques (milestones payments)

- La rémunération des efforts de recherche et développement (collaborative agreements)
- Les ventes futures de produits (royalties).

La Société comptabilise des produits lorsque le montant des produits peut être évalué de façon fiable, qu'il est probable que des avantages économiques futurs bénéficieront à l'entreprise et que des critères spécifiques sont remplis pour chacune des activités de la Société.

S'agissant des licences, un paiement initial (« up-front fee ») peut être prévu au contrat. Si la Société a rempli l'intégralité de ses obligations à la clôture, que le montant est encaissé de manière définitive et que la Société n'est pas engagée à remplir des prestations complémentaires sur la durée du contrat, alors ce paiement initial est reconnu immédiatement en résultat de l'exercice. Adocia considère les éléments de circonstances et de faits pour déterminer si de tels paiements reçus sont ainsi à étaler avec la rémunération globale du contrat ou peuvent être constatés immédiatement.

Le chiffre d'affaires de la Société peut également se rapporter à des études de faisabilité dont l'évaluation est basée soit sur l'atteinte de jalons techniques, soit sur la méthode des coûts encourus. Le cas échéant, une dépréciation peut être comptabilisée lorsque la recouvrabilité des montants facturés s'avère incertaine.

2.22. Autres revenus

Subventions :

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

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

Crédit d'impôt recherche :

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

2.23. Information sectorielle

La Société n'a pas à ce jour identifié de segments opérationnels distincts. La Société opère majoritairement en médecine régénératrice pour le traitement des maladies chroniques. L'intégralité des actifs et du résultat opérationnel présentée est localisée en France.

2.24. Présentation du compte de résultat

La Société présente son compte de résultat par nature.

La destination des charges est donnée dans la note 3.15

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.

2.25. Résultat par action

Le résultat de base par action est calculé en divisant le résultat attribuable aux porteurs d'actions de la société par le nombre moyen pondéré d'actions ordinaires en circulation au cours de la période.

Le résultat dilué par action est déterminé en ajustant le résultat attribuable aux porteurs d'actions ordinaires et le nombre moyen pondéré d'actions ordinaires en circulation des effets de toutes les actions ordinaires potentielles dilutives.

2.26. Juste valeur des instruments financiers

Les évaluations à la juste valeur sont détaillées par niveau selon la hiérarchie de juste valeur suivante :

- l'instrument est coté sur un marché actif (niveau 1) ;
- l'évaluation fait appel à des techniques de valorisation s'appuyant sur des données observables, directement (prix) ou indirectement (dérivés du prix) (niveau 2) ;
- au moins une composante significative de la juste valeur s'appuie sur des données non observables (niveau 3).

La juste valeur des instruments financiers négociés sur des marchés actifs est basée sur les cotations au jour de clôture du bilan. Un marché est considéré comme actif si les cotations sont aisément et régulièrement disponibles d'une bourse, de négociants, de courtiers, d'un évaluateur ou d'une agence de réglementation et que ces cotations sont basées sur des transactions régulières. Ces instruments sont classés en niveau 1.

La juste valeur des instruments financiers qui ne sont pas cotés sur un marché actif (par exemple, les dérivés de gré à gré) est déterminée à l'aide de techniques d'évaluation. Ces différentes méthodes maximisent l'utilisation de données de marché observables, si disponibles, et se fondent peu sur les estimations propres de la Société. Si tous les éléments requis au calcul de la juste valeur de l'instrument sont observables, cet instrument est classé en niveau 2.

Si un ou plusieurs des principaux éléments de calcul ne sont pas basés sur des données de marché observables, l'instrument est classé en niveau 3.

3. Compléments d'information relatifs à certaines rubriques du bilan et du compte de résultat

3.1. Immobilisations incorporelles

IMMOBILISATIONS INCORPORELLES (en milliers d'euros)	VALEURS BRUTES	AMORTISSEMENTS ET DEPRECIATIONS	VALEURS NETTES
Valeur au 31 décembre 2014	75	73	2
Acquisitions/(Dotations) (Cessions)/reprises		2	(2)
Valeur au 31 décembre 2015	75	75	0

Les immobilisations incorporelles se composent de logiciels.

En raison des risques et incertitudes liées aux autorisations réglementaires et au processus de recherche et de développement, les six critères d'immobilisation ne sont pas réputés remplis pour aucun des projets de développement en cours. Par conséquent, la totalité des coûts encourus par la Société est comptabilisée en charges. Il en est de même pour les coûts relatifs aux brevets.

Les montants comptabilisés en charge sont donnés en note 3.15.

3.2. Immobilisations corporelles

VALEURS BRUTES (en milliers d'euros)	Matériel de laboratoire	Agencements et installations	Mobilier, matériel de bureau	Total
Total valeur au 31 décembre 2014	1 841	677	681	3 198
Acquisitions	489	734	212	1 434
Cessions	(1)		(73)	(74)
Total valeur au 31 décembre 2015	2 329	1 410	819	4 559

AMORTISSEMENTS ET DEPRECIATIONS (en milliers d'euros)	Matériel de laboratoire	Agencements et installations	Mobilier, matériel de bureau	Total
Total valeur au 31 décembre 2014	1 283	416	523	2 223
Dotations	235	148	96	480
Reprises / Sorties	(1)		(73)	(74)
Total valeur au 31 décembre 2015	1 518	564	546	2 629

VALEURS NETTES (en milliers d'euros)	Matériel de laboratoire	Agencements et installations	Mobilier, matériel de bureau	Total
Total valeur au 31 décembre 2014	557	261	157	976
Total valeur au 31 décembre 2015	811	846	273	1 930

La Société possède plusieurs biens financés par crédit-bail. Elle est détentrice de deux contrats. Le premier porte sur un bien dont la valeur d'acquisition est de 72 milliers d'euros financé sur 3 ans et le deuxième porte sur des équipements dont la valeur totale d'acquisition est de 85 milliers d'euros financés sur 4 ans. Ces deux contrats se terminent en 2016 et 2017.

3.3. Actifs financiers non-courants

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

ACTIFS FINANCIERS NON COURANTS (en milliers d'euros)	VALEURS BRUTES	AMORTISSEMENTS ET DEPRECIATIONS	VALEURS NETTES
Valeur au 31 décembre 2014	809		809
Acquisitions/(Dotations)	20		20
(Cessions)/reprises	(646)		(646)
Valeur au 31 décembre 2015	183		183

Les actifs financiers non courants sont constitués principalement de dépôts de garantie versés dans le cadre de contrats de garantie de location simple ainsi que de la réserve de trésorerie liée au contrat de liquidité (se référer au paragraphe « Gestion du capital » présent dans la note 3.09).

3.4. Compléments d'information relatifs aux impôts différés

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

Le montant des impôts différés actifs non comptabilisés au titre des déficits reportables antérieurs s'élève à 37,1 millions d'euros au 31/12/2014 et 41 millions d'euros au 31/12/2015.

3.5. Stocks

La valeur nette des stocks est de 35 milliers d'euros au 31/12/2014 et 23 milliers d'euros au 31/12/2015.

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.

STOCKS	31/12/2015	31/12/2014
(en milliers d'euros)		
Matières premières	23	35
Produits intermédiaires		
Produits finis		
Valeur nette totale	23	35

3.6. Créances clients

CREANCES CLIENTS	31/12/2015	31/12/2014
(en milliers d'euros)		
Valeur brute	5 150	158
Dépréciation		
Valeur nette totale	5 150	158

Certaines créances client sont non échues. Elles concernent les contrats de collaboration.

3.7. Autres actifs courants

AUTRES ACTIFS COURANTS	31/12/2015	31/12/2014
(en milliers d'euros)		
Crédit d'impôt recherche	6 768	
Créances de TVA	637	356
Fournisseurs débiteurs	330	109
Charges constatées d'avance	676	288
Carry-back	333	
Divers	4	12
Total Autres Actifs Courants	8 747	765

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

La Société bénéficie du crédit d'impôt recherche depuis sa création. Elle comptabilise ainsi en créance en fin de période le montant calculé sur les dépenses éligibles de l'année. Compte tenu des déficits réalisés jusqu'en 2013, la Société n'a pu imputer cette créance sur son IS et a donc demandé le remboursement qu'elle a obtenu l'année suivante. Pour l'exercice 2014, et compte tenu du résultat fiscal bénéficiaire dans les comptes sociaux, le CIR a été imputé en déduction de l'impôt sur les sociétés. En 2015, le résultat fiscal étant déficitaire, le CIR a été comptabilisé en actif courant pour 6,8 millions d'euros.

Les charges constatées d'avance se rapportent à des dépenses courantes.

Le poste divers comprend, autres les créances sociales et autres créditeurs divers, les subventions à recevoir.

3.8. Classement et juste valeur des actifs financiers

ACTIFS FINANCIERS (en milliers d'euros)	2015					2015 Juste Valeur
	Valeur au bilan	Actifs évalués en juste valeur par résultat	Actifs détenus jusqu'à l'échéance	Prêts et créances	Actifs disponibles à la vente	
Actifs financiers non courants						
Créances clients	5 150			5 150		5 150
Autres actifs financiers courants	8 747			8 747		8 747
Trésorerie disponible	61 954	61 954				61 954
Equivalents de trésorerie (OPCVM)	10 108	10 108				10 108
Total actifs	85 960	72 062	0	13 898	0	85 960

ACTIFS FINANCIERS (en milliers d'euros)	2014					2014 Juste Valeur
	Valeur au bilan	Actifs évalués en juste valeur par résultat	Actifs détenus jusqu'à l'échéance	Prêts et créances	Actifs disponibles à la vente	
Actifs financiers non courants						
Créances clients	158			158		158
Autres actifs financiers courants	765			765		765
Trésorerie disponible	43 495	43 495				43 495
Equivalents de trésorerie (OPCVM)	6 304	6 304				6 304
Total actifs	50 724	49 800	0	924	0	50 724

Les seuls actifs financiers à la juste valeur sont la trésorerie et les équivalents de trésorerie, composés de FCP, comptes à terme cotés sur un marché actif et compte rémunéré : ils constituent ainsi des actifs financiers à la juste valeur de niveau 1.

3.9. Capitaux propres

Afin de faciliter la lecture entre les deux périodes, le nombre d'actions de l'exercice 2011 a été retraité pour tenir compte de la décision prise par l'assemblée générale du 24 octobre 2011 de diviser par 10 la valeur nominale des actions composant le capital social et d'attribuer 10 actions d'une valeur nominale de 0,10 euros chacune pour une action d'une valeur nominale de 1 euro anciennement détenue.

Capital social

La Société a été créée le 22 décembre 2005. Le capital de l'intégralité des actions émises a été libéré. La société détient des actions propres dans le cadre de son contrat de liquidité. Suite à l'introduction en bourse en février 2012, les actions de préférence ont été converties en actions ordinaires et les BSA Ratchet sont devenus caduques.

	Nombre d'actions (*)	dont actions ordinaires	dont actions de préférence - catégorie A	dont actions de préférence - catégorie B	Nominal (Euros)
Au 1er janvier 2007	140 000			140 000	1 400 000
19/10/2007 - Augmentation de capital	93 339		93 339		933 390
20/12/2007 - Augmentation de capital	46 668		46 668		466 680
22/10/2009 - Réduction de valeur nominal					-2 520 063
22/10/2009 - Augmentation de capital	119 007		119 007		119 007
20/01/2010 - Attribution d'actions gratuites	1 050	1 050			1 050
06/04/2010 - Augmentation de capital	5 424		5 424		5 424
06/06/2010 - Attribution d'actions gratuites	140	140			140
18/06/2010 - Augmentation de capital	1 283		1 283		1 283
10/12/2010 - Augmentation de capital	37 630		37 630		37 630
04/03/2011 - Attribution d'actions gratuites	1 050	1 050			1 050
17/06/2011 - Attribution d'actions gratuites	140	140			140
24/10/2011 - Réduction de valeur nominal et augmentation nbre d'actions	4 011 579	21 420	2 730 159	1 260 000	0
15/12/2011 - Attribution d'actions gratuites	1 400	1 400			140
14/02/2012 - Emission d'actions IPO	1 592 798	1 592 798			159 280
14/02/2012 - Conversion des actions de préférence en actions ordinaires		4 433 510	-3 033 510	-1 400 000	0
07/03/2012 - Attribution d'actions gratuites	10 500	10 500			1 050
17/03/2012 - Emission d'actions IPO	130 268	130 268			13 027
15/06/2012 - Attribution d'actions gratuites	2 800	2 800			280
19/12/2012 - Attribution d'actions gratuites	2 800	2 800			280
26/03/2013 - Attribution d'actions gratuites	8 400	8 400			840
18/06/2013 - Attribution d'actions gratuites	2 800	2 800			280
13/12/2013 - Attribution d'actions gratuites	2 800	2 800			280
02/04/2014 - Attribution d'actions gratuites	1 400	1 400			140
07/12/2014 - Attribution d'actions gratuites	1 400	1 400			140
15/12/2014 - Attribution d'actions gratuites	1 400	1 400			140
12/02/2015 - Attribution de BSA	700	700			70
03/03/2015 - Attribution de BSPCE	700	700			70
27/03/2015 - Attribution de BSPCE	1 400	1 400			140
31/03/2015 - Augmentation capital via placement privé	621 887	621 887			62 189
31/03/2015- Attribution d'actions gratuites	1 400	1 400			140
28/07/2015- Attribution BSPCE	2 800	2 800			280
16/12/2015- Attribution d'actions gratuites	1 400	1 400			140
					0
Au 31 décembre 2015	6 846 363	6 846 363	0	0	684 636

Bon de souscription d'actions

Des options sur actions ont été attribuées (i) à certains salariés et dirigeants sous formes de bons de souscription de parts de créateurs d'entreprise (« BSPCE ») (ii) à deux administrateurs indépendants du conseil d'administration sous forme de bons de souscription d'actions (« BSA ») et (iii) à des consultants scientifiques sous forme de bons de souscription d'actions (« BSA »).

Les principales caractéristiques liées aux bons de souscription d'actions et les principales hypothèses utilisées pour estimer la juste valeur de l'option sur la base du modèle Black & Sholes sont les suivantes :

situation au 31/12/2015	BSPCE ₁₂₋₂₀₁₃ Plan N°1	BSPCE ₁₂₋₂₀₁₃ Plan N°2	BSA ₁₂₋₂₀₁₃	BSPCE 2014 Plan N°1	BSPCE 2014 Plan N°2	BSPCE 2014 "Dirigeants"
Bénéficiaires	salariés	salariés	administrateurs indépendants	salariés	salariés	Salariés et Dirigeants
Nombres de Bons émis	28 000	22 400	20 000	14 000	5 600	100 000
Nombre de Bons attribués	28 000	22 400	20 000	14 000	5 600	100 000
Nombres de Bons souscrits	28 000	22 400	20 000	14 000	5 600	100 000
Date de l'assemblée Générale	18/06/2013			24/06/2014		
Date du conseil d'administration	13/12/2013			25/09/2014		
Prix d'émission	gratuit			gratuit		
Prix d'exercice	05/01/1900			34,99 €		
Date limite d'exercice des bons	13/12/2023			25/09/2024		
Point de départ d'exercice des options	1/4 : 1er janv 2014 1/4 : 1er janv 2015 1/4 : 1er janv 2016 1/4 : 1er janv 2017	1/4 : 1er janv 2015 1/4 : 1er janv 2016 1/4 : 1er janv 2017 1/4 : 1er janv 2018	13 333 au 1er janv 2014 3 333 au 1er janv 2015 3 333 au 1er janv 2016	1/4 : 1er janv 2015 1/4 : 1er janv 2016 1/4 : 1er janv 2016 1/4 : 1er janv 2018	1/4 : 1er janv 2016 1/4 : 1er janv 2017 1/4 : 1er janv 2018 1/4 : 1er janv 2019	Vesting immédiat au 1er janv 2015, suite à la réalisation de conditions prévues au Plan
Parité	1 Bon pour une action			1 Bon pour une action		
Rendement en dividende	néant			néant		
Volatilité	67%			97%		
Taux de rendement sans risque	2% (iBoxx Sovereign AA 7-10)			0,9% (iBoxx Sovereign AA 7-10)		

situation au 31/12/2015	SO 2015 Plan N°1	SO 2015 Plan N°2	BSPCE Plan N°1
Bénéficiaires	salariés	salariés	Dirigeant
Nombres de Bons émis	10 000	4 000	40 000
Nombre de Bons attribués	10 000	4 000	40 000
Nombres de Bons souscrits	10 000	4 000	40 000
Date de l'assemblée Générale	24/06/2014	12/11/2015	12/11/2015
Date du conseil d'administration	31/03/2015	16/12/2015	16/12/2015
Prix d'émission	gratuit	gratuit	gratuit
Prix d'exercice	55,64 €	71,12 €	74,60 €
Date limite d'exercice des bons	31/03/2025	16/12/2025	16/12/2025
Point de départ d'exercice des options	1/4 : 1er janv 2016 1/4 : 1er janv 2017 1/4 : 1er janv 2018 1/4 : 1er janv 2019	1/4 : 1er janv 2017 1/4 : 1er janv 2018 1/4 : 1er janv 2019 1/4 : 1er janv 2020	Vesting immédiat au 16 décembre 2015, suite à la réalisation de conditions prévues au Plan
Parité	1 option pour une action	1 option pour une action	1 Bon pour une action
Rendement en dividende	néant	néant	néant
Volatilité	74%	74%	74%
Taux de rendement sans risque	1% (iBoxx Sovereign AA 7-10)	1% (iBoxx Sovereign AA 7-10)	1% (iBoxx Sovereign AA 7-10)

Le coût des services rendus est comptabilisé en charge de personnel et charge externe sur la période d'acquisition des droits. La charge s'est élevée à 2,6 millions d'euros au 31 décembre 2015.

Actions gratuites

Des actions gratuites ont été attribuées à certains salariés de la Société depuis 2008. Les mouvements sur les actions gratuites s'analysent comme suit :

Date d'attribution	23/01/2008	06/06/2008	15/12/2009	05/03/2010	07/12/2010	10/12/2015	16/12/2015	TOTAL
Nombre d'actions gratuites attribuées ⁽¹⁾	42 000	5 600	5 600	5 600	5 600	39 150	22 600	126 150
Nombre d'actions gratuites annulées	2 100	-	-	-	-	-	-	2 100
Nombre d'actions gratuites cédées	11 600	-	410	200	-	-	-	12 210
Actions acquises, disponibles ou en cours de conservation	28 300	5 600	5 190	5 400	5 600	-	-	50 090
Actions attribuées mais non encore acquises	-	-	-	-	-	39 150	22 600	61 750

ACTIONS GRATUITES - Date de décision de l'AGE	20/12/2007				20/12/2007				20/12/2007				20/12/2007				20/12/2007			
Date d'attribution par le conseil d'administration	23/01/2008				06/06/2008				15/12/2009				05/03/2010				07/12/2010			
Nombre d'années de vesting	2	3	4	5	2	3	4	5	2	3	4	5	2	3	4	5	2	3	4	5
Condition de performance	Non	Non	3%	Non	Non	Non	Non	Non	Non	Non	Non	Non	Non	Non	Non	Non	Non	Non	Non	Non
Nombre total d'actions gratuites attribuées	10 500	10 500	10 500	10 500	1 400	1 400	1 400	1 400	1 400	1 400	1 400	1 400	1 400	1 400	1 400	1 400	1 400	1 400	1 400	1 400
Valeur de l'action à la date d'octroi (Euros)	8,57	8,57	8,57	8,57	8,57	8,57	8,57	8,57	8,57	8,57	8,57	8,57	8,57	8,57	8,57	8,57	8,57	8,57	8,57	8,57
Juste valeur d'une action gratuite (Euros)	8,57	8,57	8,57	8,57	8,57	8,57	8,57	8,57	8,57	8,57	8,57	8,57	8,57	8,57	8,57	8,57	8,57	8,57	8,57	8,57
Valorisation initiale (milliers d'Euros)	90	90	90	90	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12
Nombre d'actions gratuites à émettre au 31/12/2014																	1 400	1 400		
Nombre d'actions gratuites attribuées																				
Nombre d'actions gratuites annulées																				
Nombre d'actions gratuites attribuées définitivement																	-1 400			
Nombre d'actions gratuites à émettre au 31/12/2015																		1 400		
Charges comptables décembre 2014 (milliers d'Euros)	0				0				2				3				5			
Charges comptables décembre 2015 (milliers d'Euros)													0,4				2			

ACTIONS GRATUITES - Date de décision de l'AGE	12/11/2015				12/11/2015				12/11/2015				12/11/2015				Total
Date d'attribution par le conseil d'administration	16/12/2015				16/12/2015				16/12/2015				10/12/2015				
Nombre d'années de vesting	1				1				1				1				
Condition de performance	Non																
Nombre total d'actions gratuites attribuées	5 000				5 000				3 150				3 150				126 150
Valeur de l'action à la date d'octroi (Euros)	76,74				76,74				76,74				76,74				
Juste valeur d'une action gratuite (Euros)	76,74				76,74				76,74				76,74				
Valorisation initiale (milliers d'Euros)	384				384				242				242				5 058
Nombre d'actions gratuites à émettre au 31/12/2014																	2 800
Nombre d'actions gratuites attribuées	5 000				5 000				3 150				3 150				
Nombre d'actions gratuites annulées																	0
Nombre d'actions gratuites attribuées définitivement																	-1 400
Nombre d'actions gratuites à émettre au 31/12/2015	5 000				5 000				3 150				3 150				63 150
Charges comptables décembre 2014 (milliers d'Euros)																	10,4
Charges comptables décembre 2015 (milliers d'Euros)	15				15				19				76				127

Le coût des services rendus est comptabilisé en charge de personnel sur la période d'acquisition des droits. La charge s'est élevée à 10,4 milliers d'euros au 31 décembre 2014 et 127 milliers d'euros au 31 décembre 2015.

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.

Fin décembre 2014, 2.323 titres Adocia et 778.747,18 euros en espèces figuraient au compte du contrat conclu entre la Société et Kepler Capital Markets.

Conformément aux termes du contrat de liquidité, la Société a décidé le 10 février 2015 de procéder à une reprise partielle des moyens affectés à ce contrat à hauteur d'un montant de 700.000 euros. Le 10 septembre 2015, les moyens mis à disposition dans le cadre du contrat de liquidité confié à Kepler Capital Markets S.A ont été augmentés de 200.000 euros.

Au cours de l'exercice 2015, 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 2015, la Société détenait dans le cadre de ce contrat 4.185 actions et 132.740 euros en espèces.

3.10. Dettes financières long terme

Au 31 décembre 2014 et 2015, les dettes financières long terme comprennent pour majeure partie des avances remboursables. Le détail de ces avances et modalités de remboursements sont consultables dans la note 3.1 aux annexes des comptes sociaux établis en normes françaises pour les exercices clos les 31 décembre 2014 et 2015 présentes au paragraphe 20.3 du présent document de référence.

A fin 2015, la classification en courant et non courant se fait de la manière suivante :

DETTES FINANCIERES (en milliers d'euros)	Courant	Non courant	Total	Dont concours bancaires
Avances remboursables	89	702	791	
Autres dettes financières	46		46	0
Total dettes financières	135	702	839	0

Ci-après, le détail des octrois et remboursement de l'exercice 2015 :

AVANCES REMBOURSABLES	En milliers d'euros	Coût historique	
Valeur au 31 décembre 2014	2 301	2 441	(A)
<i>Part à Long terme</i>	728		
<i>Part à court terme</i>	1 573		
Octroi de l'exercice			
Remboursement de l'exercice	(500)	(500)	
Abandon Oséo lié au constat échec	(1 044)	(1 050)	
Actualisation sur octroi de l'exercice			
Charges financières	35		
Valeur au 31 décembre 2015	792	891	(B)
<i>Part à Long terme</i>	702		
<i>Part à court terme</i>	89		

(A) en milliers d'euros	31/12/2014	Inférieur à 1 an	De 1 à 5 ans	A plus de 5 ans
Avance Ostéoporose	1 550	1 550		
Avance Insuline (2012)	800		280	520
Avance Coface (2013)	91		91	

(B) en milliers d'euros	31/12/2015	Inférieur à 1 an	De 1 à 5 ans	A plus de 5 ans
Avance Ostéoporose				
Avance Insuline (2012)	800		800	
Avance Coface (2013)	91		91	

3.11. Provisions

PROVISIONS (en milliers d'euros)	Avantages au personnel	Autres provisions LT	Provisions pour risques et charges - part à moins d'un an	Total
Valeur au 31 décembre 2014	396			396
Dotations	698			698
Reprise avec utilisation				
Reprises sans utilisation				
Valeur au 31 décembre 2015	1 095			1 095

Indemnités de départ à la retraite :

La provision pour indemnités de départ à la retraite a été estimée sur la base des dispositions prévues par la convention collective applicable, à savoir la convention collective 176.

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

IDR (en milliers d'euros)	31/12/2015	31/12/2014
Hypothèses économiques		
Taux d'actualisation	2%	1,5%
Taux d'augmentation annuelle des salaires	entre 5 et 6%	entre 2 et 4%
Hypothèses démographiques		
Âge de départ à la retraite	67 ans	67 ans
Type de départ à la retraite	Initiative du salarié	Initiative du salarié
Table de mortalité	INSEE 08-10	INSEE 07-09
Taux de charges sociales et fiscales	44,5%	46%
Mobilité annuelle	Moyen ou Fort selon catégories	Moyen ou Fort selon catégories
Provision		
Valeur actuelle des engagements	1 095	396
Versements à un fonds		
Provision comptabilisée au bilan	1 095	396
Coût des services passés de la période	63	63
Charge financière	7	7
Ecarts actuariels	-629	-73
Charge annuelle	70	70

3.12. Autres passifs non courants

Le poste « autres passifs non courants » intègre la partie long terme du solde restant à amortir du paiement initial (*up-front payment*) non remboursable reçu de Lilly à hauteur de 50 millions de dollars (40,7 millions d'euros). En norme IFRS, ce montant est comptabilisé en chiffre d'affaires de manière linéaire sur la durée anticipée du programme de développement clinique, tel qu'anticipé au moment de la signature du contrat. Une partie de ces 40,7 millions d'euros a donc été reconnu en 2014 en chiffre

d'affaires à hauteur de 0,4 millions d'euros compte tenu de la date de signature du contrat au 18 décembre 2014 et en 2015 pour 10,7 millions d'euros. Le solde a été comptabilisé en autres passifs courants (partie à moins d'1 an pour 10,8 millions d'euros cf note 3.13) et autres passifs non courants (partie à plus d'1 an pour 18,8 millions d'euros).

3.13. Fournisseurs et autres passifs courants

Les passifs courants de la Société s'analysent comme suit :

(en milliers d'euros)	31/12/2015	31/12/2014
Comptes auxiliaires	2 303	1 369
Effets à payer		
Factures non parvenues	3 158	1 280
Fournisseurs	5 461	2 649
Clients créditeurs		
Dettes fiscales et sociales	3 950	4 185
Autres dettes	13	17
Produits constatés d'avance	10 848	10 812
Autres Passifs courants	14 811	15 014
TOTAL PASSIFS COURANTS EXPLOITATION	20 272	17 663

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 :

DETTE FISCALES ET SOCIALES	31/12/2015	31/12/2014
(en milliers d'euros)		
Rémunérations dues	1 986	1 818
Dettes auprès des organismes sociaux	1 489	1 207
Taxe sur la valeur ajoutée		
Autres dettes fiscales et sociales	475	1 159
Dettes fiscales et sociales	3 950	4 184

Les rémunérations dues et les dettes auprès des organismes sociaux au 31 décembre 2015 intègrent les primes attribuées au titre de l'exercice 2015 et versée en 2016. Sur 2014, ce poste intégrait également la participation des salariés au bénéfice de l'entreprise et les charges sociales s'y rapportant du fait d'un résultat social bénéficiaire.

Les autres dettes fiscales et sociales au 31 décembre 2015 incluent la contribution patronale des plans d'attribution d'actions gratuites aux salariés. En 2014, elles intégraient l'impôt sur les sociétés au titre du résultat fiscal bénéficiaire ainsi que la CVAE.

3.14. Passifs financiers

(en milliers d'euros)	Valeur au bilan	31/12/2015	
		Juste valeur	Ventilation par catégorie Juste valeur par résultat
			Dettes au coût amorti
Avances remboursables	702	702	702
Dettes financières			
Autres passifs non courants	18 839	18 839	18 839
Total passifs financiers non courants	19 541	19 541	19 541
Avances remboursables court terme	89	89	89
Dettes financières court terme	46	46	46
Dettes fournisseurs et comptes rattachés	5 461	5 461	5 461
Autres dettes	3 963	3 963	3 963
Produits constatés d'avance	10 848	10 848	10 848
Total passifs financiers courants	20 407	20 407	20 407
TOTAL PASSIFS FINANCIERS	39 949	39 949	39 949

(en milliers d'euros)	Valeur au bilan	31/12/2014	
		Juste valeur	Ventilation par catégorie Juste valeur par résultat
			Dettes au coût amorti
Avances remboursables	728	728	728
Dettes financières			
Autres passifs non courants	29 568	29 568	29 568
Total passifs financiers non courants	30 296	30 296	30 296
Avances remboursables court terme	1 573	1 573	1 573
Dettes financières court terme	111	111	111
Dettes fournisseurs et comptes rattachés	2 649	2 649	2 649
Autres dettes	4 202	4 202	4 202
Produits constatés d'avance	10 812	10 812	10 812
Total passifs financiers courants	19 347	19 347	19 347
TOTAL PASSIFS FINANCIERS	49 643	49 643	49 643

3.15. Résultat opérationnel

COMPTE DE RESULTAT (en milliers d'euros)	Notes	31/12/2015	31/12/2014
Contrats de recherches et revenus de licences	3.16	36 936	704
Subventions, financements publics et crédit d'impôt	3.17	7 818	3 459
Produits		44 753	4 163
Achats consommés		(1 133)	(961)
Charges de personnel	3.19	(12 690)	(11 025)
Charges externes	3.18	(20 119)	(8 319)
Impôts et taxes		(240)	(622)
Dotations aux amortissements & provisions	3.20	(468)	(397)
Autres produits et charges opérationnels courants		0	(0)
Charges opérationnelles		(34 651)	(21 324)
RESULTAT OPERATIONNEL COURANT		10 103	(17 161)
Charges et produits opérationnels non courants			
RESULTAT OPERATIONNEL		10 103	(17 161)

Répartition des charges par destination :

CHARGES PAR DESTINATION (en milliers d'euros)	31/12/2015	31/12/2014
Frais de recherche et développement	(28 625)	(17 006)
Frais administratifs et frais généraux	(6 025)	(4 319)
Charges opérationnelles	(34 651)	(21 324)

Les frais de recherches et développements se décomposent comme suit :

FRAIS DE RECHERCHE ET DEVELOPPEMENT (en milliers d'euros)	31/12/2015	31/12/2014
Achats consommés	(1 133)	(953)
Charges de personnel	(8 312)	(7 390)
Charges externes	(18 588)	(7 802)
Impôts et taxes	(187)	(510)
Dotations aux amortissements & provisions	(405)	(350)
Total frais de recherche et développement	(28 625)	(17 006)

3.16. Chiffre d'affaires

CHIFFRE D'AFFAIRES (en milliers d'euros)	31/12/2015	31/12/2014
Contrats de recherche	17 048	321
Revenus de licences	19 888	383
Autres		
Total	36 936	704

Le chiffre d'affaires est composé :

- Au titre des contrats de recherche : des revenus qui s'établissent pour l'année 2015 à 16,8 millions d'euros et reflètent principalement la prise en charge par Lilly de toutes les dépenses internes et externes engagées par Adocia dans le cadre du développement du projet licencié. L'an dernier, la même période, les revenus de 0,3 million d'euros étaient constitués uniquement des contrats de faisabilité portant sur la formulation des anticorps monoclonaux. Au cours de l'année 2015, ces contrats se sont poursuivis et ont généré un montant de 0,2 million d'euros.
- Au titre des licences : des revenus générés qui s'établissent à 19,9 millions d'euros et comprennent :
 - 1) l'amortissement comptable à hauteur de 10,7 millions d'euros du paiement initial (up-front payment) de 50 millions de dollars reçu de Lilly fin décembre 2014. En normes IFRS, ce paiement est comptabilisé en revenu de licence de manière linéaire sur la durée du développement prévue au contrat. L'an dernier, cet amortissement avait faiblement impacté les comptes (0,4 million d'euros) compte tenu de la date de signature du contrat au 18 décembre 2014.
 - 2) Le paiement d'étape de 10 millions de dollars, soit 9,2 millions d'euros, reçu de Lilly suite à la réussite de l'étude clinique pilote de bioéquivalence. Il s'agit du premier paiement d'étape reçu au titre du contrat qui prévoit un montant potentiel de 520 millions de dollars de jalons de développement et de jalons commerciaux.

3.17. Autres revenus

AUTRES REVENUS (en milliers d'euros)	31/12/2015	31/12/2014
Financements de projets	1 050	0
Crédit impôt recherche	6 768	3 461
Autres		(2)
Total	7 818	3 459

L'avance remboursable de Bpifrance Financement pour le projet de reconstruction osseuse (ostéoporose) d'un montant initial de 2,25 millions d'euros a été soldée au cours de l'exercice. Suite à l'échec partiel de ce projet constaté en 2015, un montant de 1,050 million d'euros a ainsi fait l'objet d'un abandon de créances par Bpifrance et a été porté en subvention. Le solde non remboursé de l'avance (0,5 million d'euros) a été réglé par Adocia au 30 septembre 2015.

3.18. Autres achats et charges externes

Ce sont principalement les études in-vivo, les études cliniques, les loyers ainsi que toutes les charges de fonctionnement de la Société.

3.19. Charges de personnel

Les charges de personnel se répartissent de la manière suivante :

CHARGES DE PERSONNEL	31/12/2015	31/12/2014
(en milliers d'euros)		
Salaires et indemnités	6 966	8 769
Charges sociales	5 724	2 256
Total Charges de personnel	12 690	11 025

EFFECTIFS	31/12/2015	31/12/2014
Techniciens	51	37
Cadres	58	43
Effectif total	109	80

Au 31 décembre 2015, la Société comptait 40 chercheurs titulaires d'un doctorat.

Plus de 80% des effectifs sont directement affectés aux opérations de recherche et développement.

Le nombre d'heures de droit individuel à la formation acquis à fin décembre 2014 s'élevait à 5 476 heures. Ce dispositif a été supprimé au 1^{er} janvier 2015, et remplacé par le compte personnel de formation. La gestion des comptes ne se fait plus par l'entreprise mais par la Caisse des Dépôts et Consignations.

3.20. Amortissements et pertes de valeurs

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

AMORTISSEMENT ET PERTE DE VALEUR	31/12/2015	31/12/2014
(en milliers d'euros)		
Dotations immobilisations corporelles	424	351
Dotations immobilisations incorporelles		
Dotations immobilisations crédit-bail	45	45
Amortissement et provisions sur Immobilisations	468	397
Provisions pour risques et charges (dotations)		
Provisions sur actif circulant (dotations)		
Reprises		
Dotations/Reprises aux Amortissements et Provisions	468	397

3.21. Résultat financier

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

RESULTAT FINANCIER (en milliers d'euros)	31/12/2015	31/12/2014
Produits de trésorerie et équivalents de trésorerie	2 548	608
Intérêts calculés sur avances conditionnées	(37)	(71)
Coût de l'endettement financier net	2 511	537
Pertes et Gains de change		
Autres produits et charges financières	(393)	(13)
RESULTAT FINANCIER	2 118	524

3.22. Impôts sur les sociétés

L'an dernier, avec un chiffre d'affaires comptabilisé dans les comptes sociaux à hauteur de 41 millions d'euros, la Société avait dégagé un bénéfice fiscal avant impôts de 24,8 millions d'euros. L'imputation des déficits reportables étant limitée à un montant maximum de 12,9 millions d'euros, le bénéfice fiscal s'élevait alors à 11,9 millions euros, et a conduit à la comptabilisation d'un impôt au taux de droit commun de près de 4 millions d'euros, associé à une contribution exceptionnelle de 0,1 million d'euros. En 2015, avec un résultat fiscal déficitaire de près de 5 millions d'euros, aucune charge d'impôt n'a été constatée. La Société a imputé une partie de son déficit fiscal sur le résultat de l'exercice précédent, générant ainsi une créance d'impôt (carry-back) de 333 milliers d'euros.

Le montant des déficits fiscaux reportables, après imputation réalisée au titre de l'exercice 2015 s'élève à 41 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.

En 2015, avec un résultat fiscal déficitaire de près de 5 millions d'euros, aucune charge d'impôt n'a été comptabilisée.

Le passage du résultat avant impôt à la charge réelle d'impôt dans les comptes consolidés établis en IFRS se décompose ainsi :

(en milliers d'euros)	31/12/2015	31/12/2014
Résultat avant impôt	12 220	(16 637)
Impôt théorique au taux de 34,43%	(4 207)	5 728
Différences permanentes	(2 227)	(34)
Déficit fiscal non activé corrigé de la fiscalité différée	(1 981)	(9 772)
Charge d'impôt réelle	0	(4 078)
<i>Taux d'impôt réel</i>	<i>0%</i>	<i>25%</i>

Aucun actif d'impôt n'a été reconnu, la Société n'étant pas en mesure de déterminer de façon suffisamment fiable à quel horizon elle pourra résorber ses déficits.

3.23. Résultat par action

	31/12/2015	31/12/2014
Résultat net consolidé (en milliers d'euros)	12 553	(20 715)
Nombre moyens d'actions	6 689 199	6 213 077
Résultat net (perte) par action - en €	1,9	(3,3)
Résultat net (perte) par action - pleinement dilué- en €	1,8	(3,3)

Les instruments de capitaux propres en circulation ne sont pas intégrés dans le calcul du résultat par action car en raison des pertes de la Société sur les exercices, ils sont considérés comme anti-dilutifs.

4. Parties liées et rémunération des mandataires sociaux

Les principales parties liées sont les principaux dirigeants de la Société, ainsi que ses administrateurs.

Les rémunérations versées aux parties liées sont décrites dans le tableau ci-après.

en milliers d'euros	31/12/2015	31/12/2014
Avantage court terme	1 107	965
Avantage postérieurs à l'emploi	82	51
Autres avantages à long terme	0	0
Indemnités de fin de contrat de travail	0	0
Paiement fondé sur des actions	2 240	2 015
TOTAL	3 429	3 031

5. Objectifs et politiques de gestion des risques financiers

Risque de change

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

Jusqu'à présent, la Société était peu exposée à la variation du taux de change euro dollar US. Du fait de la signature fin 2014 de l'accord de licence et de collaboration avec le groupe pharmaceutique américain Lilly, la société peut être amenée à réaliser des opérations de couvertures de change euro-dollar US et à conclure des opérations de vente à terme.

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

Risque de crédit

Les créances liées aux subventions publiques et crédit d'impôt recherche présentent un risque de crédit jugé non significatif au regard de l'historique de la société.

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

La Société ne présente pas d'endettement auprès d'établissement financier et ne présente donc aucun risque de taux.

Risque sur actions

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

6. Engagements hors bilan

Néant

20.2 Rapports des commissaires aux comptes sur les comptes consolidés établis en normes IFRS pour l'exercice clos le 31 décembre 2015

Adocia

Exercice clos le 31 décembre 2015

Rapport des commissaires aux comptes sur les comptes consolidés

ODICEO

115, boulevard de Stalingrad
B.P. 52038
69616 Villeurbanne Cedex
S.A. au capital de € 275.000

Commissaire aux Comptes
Membre de la compagnie régionale de Lyon

ERNST & YOUNG et Autres

Tour Oxygène
10-12, boulevard Marius Vivier Merle
69393 Lyon Cedex 03
S.A.S. à capital variable

Commissaire aux Comptes
Membre de la compagnie régionale de Versailles

Adocia

Exercice clos le 31 décembre 2015

Rapport d'audit des commissaires aux comptes sur les comptes consolidés

Aux Actionnaires,

En exécution de la mission qui nous a été confiée par vos assemblées générales, nous vous présentons notre rapport relatif à l'exercice clos le 31 décembre 2015, sur :

- le contrôle des comptes consolidés de la société Adocia, tels qu'ils sont joints au présent rapport ;
- la justification de nos appréciations ;
- la vérification spécifique prévue par la loi.

Les comptes consolidés ont été arrêtés par le conseil d'administration. Il nous appartient, sur la base de notre audit, d'exprimer une opinion sur ces comptes.

I. Opinion sur les comptes consolidés

Nous avons effectué notre audit selon les normes d'exercice professionnel applicables en France ; ces normes requièrent la mise en œuvre de diligences permettant d'obtenir l'assurance raisonnable que les comptes consolidés ne comportent pas d'anomalies significatives. Un audit consiste à vérifier, par sondages ou au moyen d'autres méthodes de sélection, les éléments justifiant des montants et informations figurant dans les comptes consolidés. Il consiste également à apprécier les principes comptables suivis, les estimations significatives retenues et la présentation d'ensemble des comptes. Nous estimons que les éléments que nous avons collectés sont suffisants et appropriés pour fonder notre opinion.

Nous certifions que les comptes consolidés de l'exercice sont, au regard du référentiel IFRS tel qu'adopté dans l'Union européenne, réguliers et sincères et donnent une image fidèle du patrimoine, de la situation financière, ainsi que du résultat de l'ensemble constitué par les personnes et entités comprises dans la consolidation.

II. Justification des appréciations

En application des dispositions de l'article L. 823-9 du Code de commerce relatives à la justification de nos appréciations, nous portons à votre connaissance les éléments suivants :

La note « 2.21 Chiffre d'affaires » de l'annexe aux comptes consolidés expose les règles et les méthodes comptables relatives à la reconnaissance des revenus. Dans le cadre de notre appréciation des règles et des principes comptables suivies par votre société, nous avons vérifié le caractère approprié des méthodes comptables et des informations fournies dans l'annexe aux comptes consolidés et nous nous sommes assurés de leur correcte application.

Les appréciations ainsi portées s'inscrivent dans le cadre de notre démarche d'audit des comptes consolidés, pris dans leur ensemble, et ont donc contribué à la formation de notre opinion exprimée dans la première partie de ce rapport.

III. Vérification spécifique

Nous avons également procédé, conformément aux normes d'exercice professionnel applicables en France, à la vérification spécifique prévue par la loi des informations relatives au groupe, données dans le rapport de gestion.

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

Villeurbanne et Lyon, le 7 avril 2016

Les Commissaires aux Comptes

ODICEO

ERNST & YOUNG et Autres

Sylvain Boccon-Gibod

Sylvain Lauria

20.3 Comptes sociaux établis en normes françaises pour les exercices clos les 31 décembre 2014 et 2015

Bilan (normes françaises)

ACTIF - (en milliers euros)	31/12/2015			31/12/2014
	Montant Brut	Amort. Et Prov	Montant Net	Montant Net
Immobilisations incorporelles				
* Frais d'établissement	11	11	0	0
* Concessions, brevets et droits similaires	75	75	0	2
TOTAL immobilisations incorporelles	86	86	0	2
Immobilisations corporelles				
* Terrains	127		127	127
* Installations techniques, matériel et out. Industriel	2 245	1 474	771	495
* Autres immobilisations corporelles	1 775	998	777	242
* Immobilisations en cours	155		155	
* Avances et acomptes	33		33	
TOTAL immobilisations corporelles	4 334	2 472	1 862	863
Immobilisations financières :				
* Participations évaluées par mise en équivalence				
* Autres participations	0		0	
* Créances rattachées à des participations				
* Autres titres immobilisés				
* Prêts				
* Autres immobilisations financières	491		491	886
TOTAL immobilisations financières	491	0	491	886
ACTIF IMMOBILISE	4 911	2 558	2 353	1 751
Stocks et en-cours	85	62	23	35
Créances				
* Avances, acomptes versés sur commandes	330		330	109
* Créances clients et comptes rattachés	5 150		5 150	158
* Autres créances	7 824		7 824	368
*Capital souscrit et appelé, non versé				
TOTAL Créances	13 304		13 304	636
Disponibilités et Divers				
* Valeurs mobilières de placement	40 182		40 182	2 036
* Disponibilités	31 720		31 720	47 762
* Charges constatées d'avance	344		344	288
TOTAL Disponibilités et Divers	72 247		72 247	50 086
ACTIF CIRCULANT	85 636	62	85 574	50 757
Ecarts de conversion actif	16		16	2
TOTAL ACTIF	90 562	2 620	87 943	52 510

PASSIF - (en milliers euros)	31/12/2015	31/12/2014
	<i>Montant Net</i>	<i>Montant Net</i>
Situation nette		
Capital Social ou individuel dont versé	685	622
Primes d'émission, de fusion, d'apport	79 587	49 803
Report à nouveau	(7 272)	(31 006)
Résultat de d'exercice	4 478	23 734
TOTAL Situation Nette	77 477	43 152
CAPITAUX PROPRES	77 477	43 152
Avances conditionnées	891	2 441
AUTRES FONDS PROPRES	891	2 441
Provisions pour risques	16	3
Provisions pour charges		
PROVISIONS POUR RISQUES ET CHARGES	16	3
Dettes financières		
Emprunts obligataires convertibles		
Autres emprunts obligataires		
Emprunts et dettes auprès des établissements de crédit		
Emprunts et dettes financières divers	163	
TOTAL Dettes financières	163	
Avances et acomptes reçus sur commande en cours		
Dettes diverses		
Dettes fournisseurs et comptes rattachés	5 443	2 649
Dettes fiscales et sociales	3 843	4 190
Autres dettes	11	12
TOTAL dettes diverses	9 297	6 851
Produits constatés d'avance	99	63
DETTES	9 558	6 913
Ecart de conversion passif	0	1
TOTAL PASSIF	87 943	52 510

Compte de résultat (normes françaises)

COMPTE DE RESULTAT - (en milliers euros)	31/12/2015			31/12/2014
	France	Export	Montant Net	Montant Net
Ventes de marchandises				
Production Vendue de services	4	26 185	26 189	41 043
TOTAL Chiffres d'affaires nets	4	26 185	26 189	41 043
Subventions d'exploitation			1 050	(2)
Reprises sur amort. et prov., transferts de charges			159	67
Autres produits			0	
PRODUITS D'EXPLOITATION	4	26 185	27 397	41 107
Achats de mat. prem. et autres approvisionnements			1 109	946
Variation de stock mat. Prem. et approvisionnements			25	15
Autres achats et charges externes			20 899	8 363
TOTAL charges externes			22 033	9 324
Impôts, taxes et versements assimilés			255	622
Salaires et traitements			6 410	4 982
Charges sociales			3 024	2 256
TOTAL charges de personnel			9 434	7 238
Dotations aux amortissements sur immobilisations			437	277
Dotations aux provisions sur actif circulant			55	75
TOTAL dotations d'exploitations			491	352
Autres charges d'exploitation			42	41
CHARGES D'EXPLOITATION			32 254	17 576
RESULTAT D'EXPLOITATION			(4 857)	23 531
Produits des autres Valeurs mob. et créances de l'actif immobilisé			584	80
Autres intérêts et produits assimilés				
Reprises sur provisions et transferts de charges			22	151
Différences positives de change			1 937	528
Produits nets sur cessions de valeurs mobilières de placement				
TOTAL produits financiers			2 543	758
Dotations financières aux amortissements et provisions				22
Intérêts et charges assimilées			16	
Différences négatives de change			374	5
TOTAL Charges financières			390	27
RESULTAT FINANCIER			2 153	732
RESULTAT COURANT AVANT IMPOT			(2 704)	24 263
Produits exceptionnels				
Produits exceptionnels sur opérations de gestion			16	6
Produits exceptionnels sur opérations en capital			120	503
Reprises sur provision et transferts de charges				
TOTAL produits exceptionnels			136	510
Charges exceptionnelles				
Charges exceptionnelles sur opérations de gestion			0	
Charges exceptionnelles sur opérations en capital			55	1
Dotations exceptionnelles aux amortissements et prov				
TOTAL Charges exceptionnelles			55	1
RESULTAT EXCEPTIONNEL			81	509
Participation des salariés aux résultats de l'entreprise				(421)
Impôts sur les bénéfices			7 101	(617)
BENEFICE OU PERTE			4 478	23 734

Immobilisation (normes françaises)

IMMOBILISATION - (en milliers euros)	Période du 01/01/2015 au 31/12/2015						
	Valeur Brute début exercice	Augmentations par réévaluation	Acquisitions apports, création virements	Diminutions par virement	Diminutions par cessions mises hors service	Valeur brute fin d'exercice	Réévaluations légales
Frais d'établissement et de développement	11					11	
Autres immobilisations incorporelles	75					75	
TOTAL immobilisations incorporelles	86		0		0	86	
Constructions	127					127	
Installations techniques et outillage industriel	1 756		489		(1)	2 245	
Installations générales, agencements et divers	550		546			1 096	
Matériel de bureau, informatique et mobilier	540		212		(73)	679	
Immobilisations corporelles en cours	0		155			155	
Avances et acomptes	0		33			33	
Total immobilisations corporelles	2 974		1 434		(74)	4 334	
Immobilisations financières							
Autres participations	0		0			0	
Autres titres immobilisés							
Prêts et autres immobilisations financières	905	85	200		(700)	491	
Total immobilisations financières	905	85	200		(700)	491	
TOTAL GENERAL	3 965	85	1 634		(774)	4 911	

IMMOBILISATION - (en milliers euros)	Période du 01/01/2014 au 31/12/2014						
	Valeur Brute début exercice	Augmentations par réévaluation	Acquisitions apports, création virements	Diminutions par virement	Diminutions par cessions mises hors service	Valeur brute fin d'exercice	Réévaluations légales
Frais d'établissement et de développement	11					11	
Autres immobilisations incorporelles	73		1			75	
TOTAL immobilisations incorporelles	84		1		0	86	
Constructions sur sol propre	127					127	
Installations techniques et outillage industriel	1 531		225			1 756	
Installations générales, agencements et divers	544		7			550	
Matériel de bureau, informatique et mobilier	490		50			540	
Immobilisations corporelles en cours	8			(8)		(0)	
Avances et acomptes							
Total immobilisations corporelles	2 699		282		0	2 973	
Immobilisations financières							
Autres participations							
Autres titres immobilisés							
Prêts et autres immobilisations financières	628	876	300		(900)	905	
Total immobilisations financières	628	876	300		(900)	905	
TOTAL GENERAL	3 412	876	583		(900)	3 963	

Amortissement (normes françaises)

AMORTISSEMENT - (en milliers euros)	Période du 01/01/2015 au 31/12/2015					
	Montant début exercice	Augmentations dotations	Diminutions reprises	Montant fin exercice	Amort. linéaires	Amort. exceptionnels
SITUATIONS ET MOUVEMENTS DE L'EXERCICE						
IMMOBILISATIONS AMORTISSABLES						
Frais d'étab. et de développement	11			11	11	
Autres immobilisations incorporelles	73	2		75	75	
TOTAL immobilisations incorporelles	84	2	0	86	86	0
Installations techn. et outillage industriel	1 262	213	1	1 474	1 474	
Installations générales, agencements et divers	416	149		565	565	
Mat. de bureau, informatique et mobil.	433	73	73	433	433	
Emballages récupérables et divers					0	
TOTAL immobilisations corporelles	2 111	435	74	2 472	2 472	0
Frais d'acquisition de titres de participations						
TOTAL GENERAL	2 195	437	74	2 558	2 558	0

AMORTISSEMENT - (en milliers euros)	Période du 01/01/2014 au 31/12/2014					
	Montant début exercice	Augmentations dotations	Diminutions reprises	Montant fin exercice	Amort. linéaires	Amort. exceptionnels
SITUATIONS ET MOUVEMENTS DE L'EXERCICE						
IMMOBILISATIONS AMORTISSABLES						
Frais d'étab. et de développement	11			11	11	
Autres immobilisations incorporelles	70	3	(0)	73	73	
TOTAL immobilisations incorporelles	81	3	(0)	84	84	0
Installations techn. et outillage industriel	1 094	168		1 262	1 262	
Installations générales, agencements et divers	368	48		416	416	
Mat. de bureau, informatique et mobil.	376	57		433	433	
Emballages récupérables et divers	0			0	0	
TOTAL immobilisations corporelles	1 837	273	0	2 110	2 110	0
Frais d'acquisition de titres de participations						
TOTAL GENERAL	1 918	276	(0)	2 195	2 195	0

Provisions Inscrites au Bilan (normes françaises)

PROVISION INSCRITES AU BILAN - (en milliers euros)	Période du 01/01/2015 au 31/12/2015			Période du 01/01/2014 au 31/12/2014		
	Augmentations dotations	Diminutions reprises	Montant fin exercice	Augmentations dotations	Diminutions reprises	Montant fin exercice
PROVISION REGLEMENTEES	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0
Provisions pour pertes de change	13,2		15,7	2,5		2,5
PROVISION POUR RISQUES ET CHARGES	13,2	0,0	15,7	2,5	0,0	2,5
PROVISIONS POUR DEPRECIATIONS		0,0	0,0			0,0
TOTAL GENERAL	13,2	0,0	15,7	2,5	0,0	2,5

Etat des échéances des créances et des dettes (normes françaises)

Période du 01/01/2015 au 31/12/2015							
	Montant brut	A 1 an au plus	A plus d'un an		Montant brut	A 1 an au plus	A plus d'1 an et 5 ans au plus
ETAT DES CREANCES - (en milliers euros)				ETAT DES DETTES - (en milliers euros)			
Autres immobilisations financières	491		491	* à 1 an maximum à l'origine			
TOTAL de l'actif immobilisé	491		491	* à plus d'un an à l'origine			
De l'actif circulant				Emprunts et dettes financières divers			
Clients douteux ou litigieux				Fournisseurs et compte rattachés	5 443	5 443	
Autres créances clients	5 150	5 150		Personnel et comptes rattachés	1 805	1 805	
Créance représent. de titres prêtés ou remis en garantie				Sécurité sociale et autres organismes	1 489	1 489	
Personnel et comptes rattachés				Impôts sur les bénéficiés			
Sécurité sociale et autres organismes sociaux	16	16		Taxe sur la valeur ajoutée	0	0	
État - Impôts sur les bénéficiés	7 101	6 768	333	Obligations cautionnées			
État - Taxe sur la valeur ajoutée	637	637		Autres impôts, taxes et assimilés	549	549	
État - Autres impôts, taxes et versements assimilés	71	71		Dettes sur immo. et comptes rattachés			
État - Divers				Groupe et associés	163	163	
Groupe et associés				Autres dettes	11	11	
Débiteurs divers	330	330		Dettes représentat. de titres empruntés			
TOTAL de l'actif circulant	13 304	12 971	333				
Charges constatées d'avance	344	344		Produits constatés d'avance	99	99	
TOTAL GENERAL	14 139	13 315	824		9 558	9 558	

Période du 01/01/2014 au 31/12/2014							
	Montant brut	A 1 an au plus	A plus d'un an		Montant brut	A 1 an au plus	A plus d'1 an et 5 ans au plus
ETAT DES CREANCES - (en milliers euros)				ETAT DES DETTES - (en milliers euros)			
Autres immobilisations financières	905		905	* à 1 an maximum à l'origine			
TOTAL de l'actif immobilisé	905		905	* à plus d'un an à l'origine			
De l'actif circulant				Emprunts et dettes financières divers			
Clients douteux ou litigieux				Fournisseurs et compte rattachés	2 649	2 649	
Autres créances clients	158			Personnel et comptes rattachés	1 823	1 823	
Créance représent. de titres prêtés ou remis en garantie				Sécurité sociale et autres organismes	1 207	1 207	
Personnel et comptes rattachés				Impôts sur les bénéficiés	544		
Sécurité sociale et autres organismes sociaux	12	12		Taxe sur la valeur ajoutée	1	1	
État - Impôts sur les bénéficiés	0	0		Obligations cautionnées			
État - Taxe sur la valeur ajoutée	356	356		Autres impôts, taxes et assimilés	615	615	
État - Autres impôts, taxes et versements assimilés				Dettes sur immo. et comptes rattachés			
État - Divers				Groupe et associés			
Groupe et associés				Autres dettes	13		
Débiteurs divers	109	109		Dettes représentat. de titres empruntés			
TOTAL de l'actif circulant	635	476	0				
Charges constatées d'avance	288	288		Produits constatés d'avance	63		
TOTAL GENERAL	1 828	765	905		6 913	6 913	

Charges à Payer (normes françaises)

MONTANT DES CHARGES A PAYER INCLUS DANS LES POSTES SUIVANTS DU BILAN - (en milliers euros)	Période du 01/01/2015 au 31/12/2015
Dettes fournisseurs et comptes rattachés	3 158
Dettes fiscales et sociales	3 002
TOTAL	6 160

MONTANT DES CHARGES A PAYER INCLUS DANS LES POSTES SUIVANTS DU BILAN - (en milliers euros)	Période du 01/01/2014 au 31/12/2014
Dettes fournisseurs et comptes rattachés	1 280
Dettes fiscales et sociales	3 160
TOTAL	4 440

Produits à recevoir (normes françaises)

MONTANT DES PRODUITS A RECEVOIR INCLUS DANS LES POSTES SUIVANTS DU BILAN - (en milliers euros)	Période du 01/01/2015 au 31/12/2015
Immobilisations financières	
Créances rattachées à des particuliers	
Autres immobilisations financières	
Créances	
Créances clients et comptes rattachés	5 065
Personnel	
Organismes sociaux	0
Etat	71
Divers, produits à recevoir	
Autres créances	330
Valeur Mobilières de placement	
Disponibilités	102
TOTAL	5 568
MONTANT DES PRODUITS A RECEVOIR INCLUS DANS LES POSTES SUIVANTS DU BILAN - (en milliers euros)	Période du 01/01/2014 au 31/12/2014
Immobilisations financières	
Créances rattachées à des particuliers	
Autres immobilisations financières	
Créances	
Créances clients et comptes rattachés	158
Personnel	
Organismes sociaux	12
Etat	356
Divers, produits à recevoir	
Autres créances	109
Valeur Mobilières de placement	
Disponibilités	16
TOTAL	651

Charges et produits constatés d'avance (normes françaises)

CHARGES ET PRODUITS CONSTATES D'AVANCE - (en milliers d'euros)	Période du 01/01/2015 au 31/12/2015
Charges ou produits d'exploitation	246
Charges ou produits financiers	
Charges ou produits exceptionnels	
TOTAL	246
CHARGES ET PRODUITS CONSTATES D'AVANCE - (en milliers d'euros)	Période du 01/01/2014 au 31/12/2014
Charges ou produits d'exploitation	226
Charges ou produits financiers	
Charges ou produits exceptionnels	
TOTAL	226

Composition du capital social (normes françaises)

CATEGORIES DE TITRES - Période du 01/01/2015 au 31/12/2015	<i>Nombre</i>	<i>Valeur nominale</i>
1- Actions ou parts sociales composant le capital soc. au début de l'exercice	6 216 076	62 108
2- Actions ou parts sociales émises pendant l'exercice	630 287	63 029
3- Actions ou parts sociales remboursées pendant l'exercice		
4- Actions ou parts sociales composant le capital social en fin d'exercice	6 846 363	684 636

CATEGORIES DE TITRES - Période du 01/01/2014 au 31/12/2014	<i>Nombre</i>	<i>Valeur nominale</i>
1- Actions ou parts sociales composant le capital soc. au début de l'exercice	6 211 876	621 188
2- Actions ou parts sociales émises pendant l'exercice	4 200	420
3- Actions ou parts sociales remboursées pendant l'exercice		
4- Actions ou parts sociales composant le capital social en fin d'exercice	6 216 076	621 608

Effectifs

EFFECTIFS	31/12/2015	31/12/2014
Techniciens	51	37
Cadres	58	43
Effectif total	109	80

ANNEXE AUX ETATS FINANCIERS ETABLIS SELON LES NORMES FRANCAISES

1. Règles et méthodes comptables

(Décret n°83-1020 du 29-11-1983 – articles 7, 21, 24 début, 24-1, 24-2 et 24-3)

Le total du Bilan avant répartition de l'exercice clos le 31/12/2015 est de 87 943 milliers d'euros.
Le résultat net comptable est un bénéfice net de 4 478 milliers d'euros.

Les notes ou tableaux ci-après font partie intégrante des comptes annuels.

Ces comptes annuels ont été arrêtés par le Conseil d'Administration du 15 mars 2016.

Les états financiers ont été établis en conformité avec :

- le PCG 1999 approuvé par arrêté ministériel du 22 juin 1999
- la loi n° 83 353 du 30 avril 1983
- le décret 83 1020 du 29 novembre 1983
- les règlements comptables:
 - 2000-06 et 2003-07 sur les passifs
 - 2002-10 sur l'amortissement et la dépréciation des actifs
 - 2004-06 sur la définition, la comptabilisation et l'évaluation des actifs

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

- continuité de l'exploitation,
- permanence des méthodes comptables d'un exercice à l'autre,
- indépendance des exercices,

et conformément aux règles générales d'établissement et de présentation des comptes annuels.

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

1.1. Immobilisations incorporelles

Les frais d'établissement ont été immobilisés et amortis sur une durée de 3 ans.

Les frais de recherche et développement ne sont pas immobilisés. Ils sont comptabilisés dans les charges de la société.

1.2. Immobilisations corporelles

Les immobilisations sont comptabilisées à leur coût d'acquisition (prix d'achat et frais accessoires).

La société a bénéficié des mesures de tolérance et a opté pour le maintien des durées d'usage pour les immobilisations non décomposables.

La société ne dispose pas d'immobilisations décomposables.

Les amortissements pour dépréciation sont calculés suivant le mode linéaire en fonction de la durée de vie prévue.

- Logiciels : 1 an
- Installations techniques : 3-5 ans (occasion – neuf)
- Agencements installations divers : 1-6 ans
- Matériel de bureau et informatique : 3-5 ans
- Mobilier de bureau : 5 ans

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

Par ailleurs, conformément au PCG et en vertu du bail de location signé avec le Grand Lyon, la société a révisé en 2014 le plan d'amortissement du poste « Installation et agencement » pour porter la durée de fin d'amortissement au 12 octobre 2017 (date de fin de bail).

1.3. Participation et autres titres immobilisés

A la date du dépôt du présent document de référence, la Société détient une filiale aux Etats-Unis dénommée Adocia Inc. qui compte deux collaborateurs : un directeur médical et un directeur marketing. Le capital de 1 \$ de la filiale est composé de 100 actions, détenues à 100% par Adocia.

1.4. Valeurs mobilières de placement

La société place ses fonds en valeurs mobilières de placement (SICAV monétaires) évaluées à leur coût d'acquisition. Elle a également placée une partie de ses liquidités sur des dépôts à terme à court terme à taux fixe garanti.

A la fin de l'exercice 2015, la plus-value latente liée à ces placements s'élève à 26,4 milliers d'euros.

1.5. Stocks

Les stocks sont évalués suivant la méthode "premier entré, premier sorti". Ils peuvent être dépréciés si la date de péremption est dépassée, ou/et si le projet auquel ils se rapportent a été abandonné par la Société et a fait l'objet d'un constat d'échec.

1.6. Chiffre d'affaires

Le chiffre d'affaires s'élève à 26,2 millions d'euros pour l'année 2015, contre 41,1 millions d'euros pour l'année 2014.

Il correspond aux revenus issus des contrats de recherche et de collaboration qui s'établissent pour l'année à 17 millions d'euros, et qui reflètent principalement la prise en charge par Lilly de toutes les dépenses internes et externes engagées par Adocia dans le cadre du développement du projet licencié. L'an dernier, sur la même période, les revenus de 0,3 million d'euro étaient constitués uniquement des contrats de faisabilité portant sur la formulation des anticorps monoclonaux. Au cours de l'année 2015, ces contrats se sont poursuivis et ont généré un montant de 0,2 million d'euros.

Les revenus de licences de l'année 2015 qui s'élèvent à 9,2 millions d'euros comprennent le paiement d'étape de 10 millions de dollars, reçu de Lilly suite aux résultats positifs obtenus lors de l'étude clinique pilote de bioéquivalence. Il s'agit du premier paiement d'étape reçu au titre du contrat qui prévoit un montant potentiel de 520 millions de dollars de jalons de développement et de jalons commerciaux.

En 2014, le chiffre d'affaires correspond essentiellement au paiement initial reçu de Lilly suite à la signature du contrat de licence. Ce montant de 50 millions de dollars (41 millions d'euros) est reconnu

en intégralité sur l'année 2014, le paiement n'étant pas remboursable et la Société ayant encaissé le montant au 31 décembre 2014.

1.7. Changement de méthodes

Aucun

2. Faits significatifs de l'exercice

L'année 2014 s'était achevée avec la signature d'un accord de licence majeur avec Eli Lilly pour le développement d'une formulation ultra-rapide d'insuline analogue avec la technologie BioChaperone®.

L'année 2015 a été marquée par une activité intense dans le cadre de partenariat, avec, dès le 20 janvier, le lancement d'un essai clinique portant sur l'effet de l'insuline ultra-rapide BioChaperone Lispro après le repas. Après la publication des résultats positifs de cet essai fin juin 2015, 3 essais ont été ensuite lancés au cours du second semestre :

- Deux études de phase 1b sur l'administration répétée d'insuline ultra-rapide, l'une réalisée chez des patients diabétiques de type 1 et l'autre réalisée chez des patients diabétiques de type 2,
- Une étude de phase 1b réalisée sur des patients diabétiques de type 1 utilisant une pompe à insuline.

Les résultats de ces 3 études sont attendus au cours du premier semestre 2016.

Comme prévu au contrat de licence et de collaboration, Lilly prend en charge l'ensemble des dépenses internes et externes supportées par Adocia.

En parallèle de ces essais portant sur la formulation U100, une formulation deux fois plus concentrée U200 a été testée au cours d'une étude pilote de bioéquivalence en comparaison avec la formulation U100. Les résultats positifs de cet essai, publiés en décembre 2015, ont permis à Adocia de recevoir un paiement d'étape de 10 millions de dollars. Il s'agit du premier paiement d'étape reçu au titre du contrat de licence qui prévoit un montant potentiel de 520 millions, si le produit atteint certains jalons de développements cliniques, réglementaires et certains objectifs de vente.

L'année 2015 a également été dense pour les projets développés sur fonds propres par Adocia :

- BioChaperone Combo, la combinaison unique d'une insuline lente glargine et de l'insuline rapide Lispro, avec des deux essais cliniques réalisés au cours de l'année 2015 : l'un sur 28 patients diabétiques de type 1 comparant BioChaperone Combo avec Humalog Mix 75/25 et l'autre chez 24 patients diabétiques de type 2 en comparaison avec Humalog Mix 75/25 et la double injection de Lantus et d'Humalog.

Dans les 2 essais, les résultats obtenus ont permis de démontrer une action prandiale précoce significativement supérieure et un effet métabolique prolongé de BioChaperone Combo par rapport à HumalogMix 75/25. L'étude sur les patients de type 2 a également permis d'établir la preuve du concept que le produit développé par Adocia avait un effet similaire à celui de la double injection de Lantus et d'Humalog.

Les résultats de ces études permettent de valider pleinement la poursuite du développement clinique sur 2016.

- BioChaperone® insuline humaine (HinsBet) : les résultats de l'étude clinique de phase II publiée en février 2015 ont démontré que l'action d'Hinsbet était significativement plus rapide qu'Humulin® et comparable à celle d'Humalog dans la première heure (critique pour le contrôle de la glycémie). Forte de ses résultats, la Société a poursuivi le développement et préparé les prochaines études dont le lancement est prévu début 2016.

- BioChaperone PDGF-BB : l'essai clinique de phase 3 s'est poursuivi tout au long de l'année 2015 avec le recrutement et le traitement de 252 patients. Les résultats sont attendus pour le premier semestre 2016.

Par ailleurs, la Société a continué à collaborer avec des grands acteurs de la pharmacie en réalisant des études de faisabilités portant sur des formulations innovantes d'anticorps monoclonaux.

Sur le plan financier, l'année 2015 a été marquée par la réalisation d'un placement privé de près de 30 millions d'euro auprès d'investisseurs institutionnels, notamment américains. Cette levée de fonds de près de 10% du capital a permis de renforcer la position de trésorerie d'Adocia et d'augmenter sa visibilité auprès de la communauté financière et auprès des acteurs du monde pharmaceutique.

Sur le plan de l'organisation, Adocia a franchi une nouvelle étape dans son développement. Elle a tout d'abord créé une filiale aux Etats-Unis et recruté un général manager et un chief medical officer. Elle a également renforcé ses équipes en France en recrutant près de 25 personnes pour soutenir le développement de ses projets. Elle a étendu ses locaux et aménagé près de 700 m² supplémentaires de laboratoires et de bureaux.

Enfin, en décembre 2015, la société a fêté ses 10 ans au cours d'une journée réunissant l'ensemble des salariés, des personnes et des sociétés qui ont contribué à son succès.

3. Notes complémentaires à certains postes des états financiers

3.1. Avances remboursables et subventions Bpifrance

3.1.1. Contrat Bpifrance Financement (ex OSEO Innovation) en date du 12 mars 2007

Dans le cadre du projet Ostéoporose, la Société a conclu un contrat avec Bpifrance Financement en date du 12 mars 2007 en vertu duquel la Société a bénéficié d'une avance remboursable d'un montant total de 2.250 millions d'euros pour le développement d'un nouveau système de libération locale et contrôlée des facteurs de croissance pour la régénération osseuse. L'ensemble des conditions techniques et financières ayant été réalisées la Société a perçu l'intégralité de cette aide remboursable en quatre versements intervenus entre le 15 mars 2007 et le 15 février 2010.

Conformément aux termes du contrat, un montant de 0,7 million d'euros était remboursable au plus tard le 31 mars 2013 quelle que soit l'issue du programme, inconnue à la date du présent document de référence. A ce titre, la Société a remboursé la première échéance pour un montant de 0,3 millions d'euros en 2012 et un deuxième montant de 0,4 million d'euros a été remboursé le 1er avril 2013.

Le solde de l'avance (i.e., 1.550 millions d'euros) ne sera remboursable qu'en cas de succès technique et/ou commercial constaté par Oséo sur le projet faisant l'objet du financement.

Un dossier de constat d'échec a été déposé le 25 mars 2014 et a donné lieu à une expertise financière et technique. En 2014, la société n'a eu aucun retour à la date de dépôt du présent document de référence de la suite donné à ce dossier.

L'avance remboursable de Bpifrance Financement pour le projet de reconstruction osseuse (ostéoporose) d'un montant initial de 2,25 millions d'euros a été soldée au cours de l'exercice 2015. Suite à l'échec partiel de ce projet constaté en 2015, un montant de 1,050 million d'euros a ainsi fait l'objet d'un abandon de créances par Bpifrance et a été porté en subvention. Le solde non remboursé de l'avance (0,5 million d'euros) a été réglé par Adocia au 30 septembre 2015.

3.1.2 Contrat Bpifrance Financement (ex OSEO Innovation) en date du 25 avril 2012

Dans le cadre du projet Insuline, la Société a conclu un contrat avec Bpifrance Financement en date 25 avril 2012 en vertu duquel la Société a bénéficié d'une avance remboursable d'un montant total de 0,8 millions d'euros pour le développement d'une formulation d'insuline « humaine » à action rapide et l'étude clinique de Phase 2a. L'ensemble des conditions techniques et financières ayant été réalisées la Société a perçu l'intégralité de cette aide remboursable le 30 avril 2012.

3.1.3 Contrat COFACE – Assurance prospection commerciale internationale en date du 1er octobre 2012

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

Selon les termes du contrat, la Coface garantie le remboursement de 75% du montant des dépenses engagées sur une période de garantie fixée à 4 ans courant du 1er octobre 2012 au 30 septembre 2016. Au titre des dépenses engagées sur la première période assurée, soit du 1er octobre 2012 au 30 septembre 2013, la Société a reçu la somme de 0,91 million d'euros le 17 décembre 2013.

Au cours de la période allant du 1er octobre 2013 au 30 septembre 2014, la Société n'ayant pas engagé de dépenses de prospection sur les marchés visés, le contrat est résilié. Par conséquent, la Société est entrée en période d'amortissement sur les sommes reçues jusqu'alors, c'est-à-dire 91 milliers d'euro et selon les modalités prévues au contrat et figurant ci-dessus.

Aucun chiffre d'affaires n'ayant été réalisé en 2015, le solde de l'avance reçu n'a pas évolué.

3.2. Compte de résultat

Le chiffre d'affaires de la société de 26,2 millions d'euros est principalement issu du contrat signé avec Lilly en 2014.

Les charges d'exploitation se sont élevées à 32,3 millions d'euros contre 17,6 millions pour 2014. Les charges comprennent les postes suivants (en milliers d'euros) :

- Achats consommés:	1 133
- Charges de personnel :	9 434
- Charges externes :	20 899
- Impôts et taxes :	255
- Dotations aux amortissements et aux provisions :	491
- Autres produits et charges opérationnels :	42

Le résultat d'exploitation est déficitaire de 4,9 millions d'euros contre un résultat bénéficiaire de 23,5 millions d'euros pour l'exercice précédent.

Les produits financiers et les charges financières se sont élevés respectivement à 2 543 milliers d'euros et 390 milliers d'euros, conduisant à un résultat financier positif de 2 153 milliers d'euros contre un résultat positif de 732 milliers d'euros pour l'exercice précédent. L'augmentation de 1 421 milliers d'euros résulte principalement du gain de change lors de l'encaissement fin 2014 du paiement initial de 50 millions de dollars de Lilly.

En conséquence le résultat courant avant impôts est négatif à 2,7 millions d'euros contre un résultat positif de 24,3 millions d'euros pour l'exercice précédent.

Un résultat exceptionnel a été comptabilisé pour un montant de 0,1 million d'euros au titre de l'exercice 2015 contre 0,5 million en 2014.

Après prise en compte du Crédit d'Impôt Recherche à hauteur de 6,8 millions et de la créance d'impôt sur les sociétés de 0,3 million d'euros née du report en arrière du déficit 2015 à hauteur du plafond maximal de report, soit 1 M€ (ie $1\text{M€} * 0,33\%$) sur le résultat 2014, le résultat de l'exercice se solde par un bénéfice net après impôts de 4,5 millions d'euros au titre de l'année 2015 contre un bénéfice de 23,7 millions d'euros pour l'exercice 2014.

3.3. Bilan

3.3.1 Actif

Les immobilisations corporelles s'élèvent à la somme nette de 1,9 million d'euros au 31 décembre 2015, contre 0,9 million d'euros 2014. Cette augmentation s'explique essentiellement par la rénovation et l'agrandissement des laboratoires, ainsi que par l'acquisition de matériels de recherche et de matériels informatiques liés à la croissance soutenue des effectifs sur la période.

Le poste « immobilisations financières » s'élève au 31 décembre 2015 à 0,5 million d'euros, net de provision, comparé à 0,9 million d'euros en 2014. La diminution du poste résulte essentiellement de la variation des moyens alloués à la société Kepler (teneur de titre) pour assurer la liquidité du titre. En effet, conformément aux termes du contrat de liquidité, la Société a décidé le 10 février 2015 de procéder à une reprise partielle des moyens affectés à ce contrat à hauteur d'un montant de 700.000 euros. Le 10 septembre 2015, les moyens mis à disposition dans le cadre du contrat de liquidité confié à Kepler Capital Markets S.A ont été augmentés de 200.000 euros.

Au cours de l'exercice 2015, 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 2015, la Société détenait dans le cadre de ce contrat 4.185 actions d'une valeur comptable totale de 308,4 milliers d'euros évaluée au cours d'achat des actions.

L'actif circulant s'élève à la somme nette de 85,57 millions d'euros, dont 71,90 millions d'euros de disponibilités.

Les créances ont fortement progressé, passant de 0,6 million d'euros au 31 décembre 2014, à 13,3 millions d'euros au 31 décembre 2015. Le solde des créances clients est essentiellement constitué, de la créance envers Eli Lilly, née de la facturation trimestrielle des dépenses afférentes au contrat de collaboration signé en décembre 2014. Le solde des autres créances comprend des créances envers l'Etat, notamment le Crédit d'Impôt Recherche de l'exercice (CIR) pour 6,8 millions d'euros, la créance de carry back pour 0,3 million d'euros, la créance de TVA et le Crédit d'Impôt Compétitivité Emploi (CICE). En 2014, la créance de CIR avait été imputée sur la dette d'impôt sur les sociétés (IS).

Au 31 décembre 2015, la trésorerie et équivalents de trésorerie se situent à 72 millions d'euros comparé à un montant de 49,8 millions d'euros au 31 décembre 2014. Cet accroissement de trésorerie de 22,3 millions d'euros est notamment lié à l'augmentation de capital de près de 30 millions d'euros (net de frais) réalisée en mars 2015 auprès d'investisseurs spécialisés dans le domaine de la santé. La position de trésorerie de fin d'année intègre également l'encaissement d'un paiement d'étape de 10 millions de dollars (9,2 millions d'euros) reçu d'Eli Lilly suite aux résultats positifs obtenus dans une étude pilote de bioéquivalence comparant BioChaperone Lispro U200 à BioChaperone U100.

Sur l'année 2015, la consommation nette de trésorerie nécessaire au financement des opérations s'est élevée à 15,4 millions d'euros, comparé à 10,6 millions d'euros sur la même période l'an dernier.

Les charges constatées d'avance s'élèvent à 0,3 million d'euros, en ligne avec 2014.

3.3.2 Passif

Le capital social s'élevait à la somme de 684 636,30 euros au 31 décembre 2015, contre 621 607,60 euros au terme de l'exercice précédent. Les primes d'émission et de fusion s'élèvent à la somme totale de 79,5 millions d'euros, contre 49,8 millions d'euros en fin d'exercice 2014. Cette augmentation de 29,7 millions d'euros s'explique par le placement privé de 30 millions d'euros réalisé en début d'exercice 2015.

Le compte de report à nouveau est débiteur de 7,3 millions d'euros pour un montant débiteur l'an dernier de 31 millions d'euros, la variation correspondant à l'affectation du bénéfice enregistré en 2014 pour un montant de 23,7 millions d'euros.

Les avances conditionnées ont diminué, de 2,4 millions d'euros au 31 décembre 2014, à 0,9 million d'euros au 31 décembre 2015 (voir note 3.1 concernant les avances remboursables).

3.3.3 Situation d'endettement de la Société au regard du volume et de la complexité des affaires

Les dettes s'élèvent à la somme de 9,6 millions d'euros contre 6,9 millions d'euros pour l'exercice précédent. Elles sont constituées principalement :

- de dettes fournisseurs et comptes rattachés pour : 5,4 millions d'euros
- de dettes fiscales et sociales pour : 3,8 millions d'euros

L'augmentation des dettes résulte principalement des dettes fournisseurs, et traduit la forte augmentation de l'activité sur l'exercice, notamment au service du contrat de collaboration signé avec Eli Lilly fin 2014.

En application de l'article L. 441-6-1 du code de commerce, les dettes fournisseurs d'un montant total de 5,7 millions d'euros, contre 2,6 millions d'euros pour l'exercice précédent, se décomposent selon les dates d'échéances comme suit :

Catégories de fournisseurs (en milliers d'euros)	Exercice 2015	Exercice 2014
Païement comptant	1 126	541
Païement à 30 jours	1 026	663
Païement à 45 jours	271	143
Païement à 60 jours	39	11
Litiges	93	13
Fournisseurs Factures non parvenues	3 158	1 280

5. Proposition d'affectation des bénéfices de l'exercice 2015

Il est proposé d'affecter le bénéfice de l'exercice clos le 31 décembre 2015 s'élevant à 4,5 millions d'euros au compte de report à nouveau débiteur.

Il est rappelé que la Société n'a pas distribué de dividende au titre des trois derniers exercices clos.

6. Dépenses non déductibles fiscalement

En application de l'article 223 quater du Code Général des Impôts, le montant des dépenses somptuaires et charges non déductibles visées à l'article 39-4 de ce code s'élève à 15 553 euros au titre des comptes de l'exercice clos le 31 décembre 2015.

7. Engagements hors bilan

7.1. Engagement de retraite

La société a fait le choix de ne pas comptabiliser, sous forme de provision, ses engagements en matière de départ à la retraite.

Elle a cependant procédé à une approche chiffrée de ces engagements dans les comptes établis en normes IFRS pour un montant de 1,1 million d'euros au 31 décembre 2015 contre 0,4 million d'euros au 31 décembre 2014.

(se référer à la note 3.11 des annexes aux comptes consolidés établis en normes IFRS, présente dans le paragraphe 20.1 du présent document de référence).

7.2. Signature d'un bail avec le Grand Lyon

Le Siège social de la Société est situé au 115, avenue Lacassagne, 69003 à Lyon, sur deux étages d'un immeuble à usage de pépinière d'entreprises innovantes en biotechnologie, sur une superficie totale de 2.709 m² environ.

A noter que la Société a également conclu un contrat de location de parking couvert, en vigueur depuis le 13 octobre 2011.

(Se référer au paragraphe 8.1 du présent document de référence concernant la signature des baux)

La charge de loyer (hors charges locatives) s'est élevée à 378 milliers d'euros et les charges locatives se sont élevées à 139 milliers d'euros au titre de l'exercice clos le 31 décembre 2015.

7.3. Signature de crédits baux

La Société possède plusieurs biens financés par crédit-bail. Fin décembre 2015, elle est détentrice de deux contrats. Le premier porte sur un bien dont la valeur d'acquisition est de 72 milliers d'euros financé sur 3 ans et le deuxième porte sur des équipements dont la valeur totale d'acquisition est de 85 milliers d'euros financés sur 4 ans.

8. Autres informations

8.1. Actions gratuites

Suite à la délégation reçue de l'AGO du 20 décembre 2007, le Conseil d'Administration a procédé à plusieurs reprises à l'attribution gratuite d'actions ordinaires de la société détaillées ci-dessous :

	Dates des Conseils d'administration ayant décidé l'attribution				
	23/01/2008	06/06/2008	15/12/2009	05/03/2010	07/12/2010
Nombre d'actions gratuites attribuées	42 000	5 600	5 600	5 600	5 600
Actions annulées	2 100	0	0	0	0
Actions acquises et disponibles	39 900	5 600	4 200	2 800	2 800
Actions cédées	11 600		410	200	0
Actions acquises et restant disponibles	28 300	5 600	3 790	2 600	2 800
Actions acquises en cours de conservation	0	0	1 400	2 800	2 800
Actions attribuées mais non encore acquises	0	0	0	0	0
Fin de période d'acquisition	<i>terminée</i>	<i>terminée</i>	<i>terminée</i>	<i>terminée</i>	<i>terminée</i>
Fin de période de conservation	<i>terminée</i>	<i>terminée</i>	1 400 actions : déc. 2016	1 400 actions : mars 2016 1 400 actions : mars 2017	1 400 actions : déc 2016 1 400 actions : déc 2017

Suite à la délégation reçue de l'AGE du 12 novembre 2015, plusieurs attributions ont eu lieu en 2015 :

- Un premier plan, décidé par le conseil le 10 décembre 2015, dans le cadre des 10 ans d'Adocia, a concerné l'ensemble du personnel, avec un montant individuel d'actions dépendant du statut et de l'ancienneté du salarié. Ce plan porte sur 39 150 actions. Les actions seront définitivement acquises à l'expiration d'une période de 2 ans, soit le 10 décembre 2017, à la condition que le bénéficiaire soit toujours salarié du groupe Adocia à cette date. Il n'y a pas de période de conservation.
- Un deuxième plan, décidé par le conseil du 16 décembre 2015, a été consenti au bénéfice de trois salariés, dont Olivier Soula, directeur général délégué, pour un total de 10.000 actions sur la base des performances de l'année 2015. Les actions seront définitivement acquises à l'expiration d'une période d'un an, soit le 16 décembre 2016, à la condition que le bénéficiaire soit toujours dans le groupe Adocia à cette date. La période de conservation a été fixée à 1 an à compter du 16 décembre 2016.
- Enfin, un troisième plan, décidé par le conseil du 16 décembre 2015 et portant sur 12 600 actions a été mis en place pour les salariés relevant d'une des catégories suivantes : directeurs, chef de service, chef de projet sénior et/ou expert et chercheur sénior / expert. Un quart des actions ainsi attribuées seront définitivement acquises à l'expiration de chaque année écoulée à compter du 16 décembre 2015, avec un premier quart le 16 décembre 2016. L'acquisition définitive des actions est conditionnée à la présence du bénéficiaire concerné dans le groupe Adocia jusqu'à l'issue de chaque période d'acquisition considérée. La période de conservation a été fixée à un an commençant à courir à compter de l'expiration de chaque période d'acquisition

Le tableau ci-dessous récapitule le nombre d'actions gratuites attribuées :

	Dates des Conseils d'administration ayant décidé l'attribution			TOTAL
	10/12/2015	16/12/2015	16/12/2015	
Nombre d'actions gratuites attribuées	39 150	10 000	12 600	121 150
Actions annulées	0	0	0	2 100
Actions acquises et disponibles	0	0	0	55 300
Actions cédées	0	0	0	12 210
Actions acquises et restant disponibles	0	0	0	43 090
Actions acquises en cours de conservation	0	0	0	7 000
Actions attribuées mais non encore acquises	39 150	10 000	12 600	56 750
Fin de période d'acquisition	39 150 actions : déc 2017	10 000 actions : déc 2016	3 150 actions : déc 2016 3 150 actions : déc 2017 3 150 actions : déc 2019 3 150 actions : déc 2020	
Fin de période de conservation	Pas de période de conservation compte tenu de la période d'acquisition de 2 ans	10 000 actions : déc 2017	3 150 actions : déc 2017 3 150 actions : déc 2018 3 150 actions : déc 2019 3 150 actions : déc 2020	

8.2. Bons de souscriptions d'actions

Suite à la délégation reçue de l'AGO du 20 décembre 2007, le Conseil d'Administration a procédé à l'émission de 210 bons de souscription d'actions autonomes (BSA), émis gratuitement, au bénéfice de consultants exerçant des fonctions scientifiques dans la société.

Faisant usage de la délégation consentie lors de l'assemblée générale du 18 juin 2013, le Conseil d'Administration en date du 13 décembre 2013 a décidé l'émission de 20.000 BSA au bénéfice d'administrateurs indépendants.

En date du 31 mars 2015, conformément à la délégation de compétence accordée par l'assemblée générale ordinaire et extraordinaire de la Société en date du 18 juin 2013, le conseil d'administration a décidé de consentir des options de souscription d'actions à deux salariés d'Adocia Inc. Un nombre total de 20.000 options de souscription d'actions ordinaires a été ainsi consenti, chacun des salariés recevant 10.000 options de souscription d'actions ordinaires.

Pour chaque bénéficiaire, les options de souscription peuvent être exercées, au prix de 55,64 euros, par quart, chaque année au 1^{er} janvier, avec une première tranche exerçable à compter du 1^{er} janvier 2016. Les options ne pourront plus être exercées à l'expiration d'une période de dix ans commençant à courir au jour de leur attribution, soit au plus tard le 31 mars 2025. A l'issue du délai de dix ans suivant l'émission des options de souscription d'actions, les options qui n'auront pas été exercées seront caduques et ne pourront plus ouvrir droit à la souscription d'actions de la Société.

En date du 16 décembre 2015, conformément à l'autorisation accordée par l'assemblée générale extraordinaire de la Société en date du 12 novembre 2015, le conseil d'administration a décidé de consentir des options de souscription d'actions à deux salariés d'Adocia Inc. Un nombre total de 4.000 options de souscription d'actions ordinaires a été ainsi consenti.

Pour chaque bénéficiaire, les options de souscription peuvent être exercées, au prix de 71,12 euros, par quart, chaque année au 1^{er} janvier, avec une première tranche exerçable à compter du 1^{er} janvier 2017. Les options ne pourront plus être exercées à l'expiration d'une période de dix ans commençant à courir au jour de leur attribution, soit au plus tard le 16 décembre 2025. A l'issue du délai de dix ans suivant l'émission des options de souscription d'actions, les options qui n'auront pas été exercées seront caduques et ne pourront plus ouvrir droit à la souscription d'actions de la Société.

700 BSA ont été souscrits au cours de l'année 2015.

8.3. Bons de souscription de parts de Créateur d'entreprise (BSPCE)

Conformément à la délégation de compétence accordée par l'assemblée générale ordinaire et extraordinaire de la Société en date du 18 juin 2013, le conseil d'administration a, lors de sa réunion du 13 décembre 2013, décidé d'émettre, à titre gratuit, un nombre total de 50.400 BSPCE au profit de certains salariés et dirigeants de la Société, donnant droit à la souscription de 50.400 actions nouvelles d'une valeur nominale de 0,10 euro.

Conformément à la délégation de compétence accordée par l'assemblée générale ordinaire et extraordinaire de la Société en date du 24 juin 2014, le conseil d'administration a, lors de sa réunion du 25 septembre 2014, décidé d'émettre, à titre gratuit, un nombre total de 119.600 BSPCE au profit de certains dirigeants et salariés de la Société, donnant droit à la souscription de 119.600 actions nouvelles d'une valeur nominale de 0,10 euro.

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

bénéfice de Gérard Soula, président directeur général, donnant droit à la souscription de 40 000 actions nouvelles d'une valeur nominale de 0,10 euro.

5 600 BSPCE ont été exercés au cours de l'année 2015.

8.4. Droits individuels à la formation (DIF)

Le droit individuel à la formation permet à chaque salarié d'acquérir un crédit d'heures de formation utilisable à son initiative, avec l'accord de l'employeur sur le choix de la formation.

Il est d'une durée de 20 heures par an, cumulables sur 6 ans, avec un plafonnement de 120 heures. Le volume d'heures de formation cumulé correspondant aux droits acquis par les salariés de l'entreprise et non éteints au 31 décembre 2014 s'élève à 5.476 heures.

Deux actions de formation au titre du droit individuel à la formation (DIF) ont été entreprises au cours de l'année 2014 pour un volume d'heures total de 68 heures et un salarié est parti en congé individuel de formation (CIF) du 01/09/2014 au 31/05/2015.

A partir du 1er janvier 2015, le dispositif du DIF disparaît. Les heures de DIF non utilisées au 31 décembre 2014 pourront alimenter le nouveau compte personnel de formation et ce, à la demande du salarié.

8.5. Evènements postérieurs à la clôture

En date du 18 janvier 2016, la Société a signé une promesse de vente avec la Métropole de Lyon pour l'acquisition du bâtiment où sont situés ses locaux 115 avenue Lacassagne, 69003 Lyon. La promesse de vente porte sur le bâtiment dénommé « Pépinière Lacassagne » d'une surface totale de 7.120 m², le terrain sur lequel se trouve le bâtiment ainsi que 43 emplacements de parkings. Le prix d'acquisition de l'ensemble a été fixé à 5 millions d'euros, hors TVA et hors frais d'enregistrements. La Société prévoit de financer cette acquisition par emprunt bancaire (condition suspensive de la promesse).

La Société dispose de la jouissance immédiate du bien, et ce, dès la signature de la promesse de vente.

La signature de l'acte de vente devrait intervenir au cours du mois d'avril 2016.

20.4

Rapport des commissaires aux comptes sur les comptes sociaux établis pour l'exercice clos au 31 décembre 2015

ODICEO

ERNST & YOUNG et Autres

ODICEO
115, boulevard de Stalingrad
C.S. 52038
69616 Villeurbanne Cedex
S.A. au capital de € 275.000

Commissaire aux Comptes
Membre de la compagnie
régionale de Lyon

ERNST & YOUNG et Autres
Tour Oxygène
10-12, boulevard Marius Vivier Merle
69393 Lyon Cedex 03
S.A.S. à capital variable

Commissaire aux Comptes
Membre de la compagnie
régionale de Versailles

Adocia

Exercice clos le 31 décembre 2015

Rapport des commissaires aux comptes sur les comptes annuels

Aux Actionnaires,

En exécution de la mission qui nous a été confiée par vos assemblées générales, nous vous présentons notre rapport relatif à l'exercice clos le 31 décembre 2015, sur :

- le contrôle des comptes annuels de la société Adocia, tels qu'ils sont joints au présent rapport ;
- la justification de nos appréciations ;
- les vérifications et informations spécifiques prévues par la loi.

Les comptes annuels ont été arrêtés par le conseil d'administration. Il nous appartient, sur la base de notre audit, d'exprimer une opinion sur ces comptes.

I. Opinion sur les comptes annuels

Nous avons effectué notre audit selon les normes d'exercice professionnel applicables en France ; ces normes requièrent la mise en œuvre de diligences permettant d'obtenir l'assurance raisonnable que les comptes annuels ne comportent pas d'anomalies significatives. Un audit consiste à vérifier, par sondages ou au moyen d'autres méthodes de sélection, les éléments justifiant des montants et informations figurant dans les comptes annuels. Il consiste également à apprécier les principes comptables suivis, les estimations significatives retenues et la présentation d'ensemble des comptes. Nous estimons que les éléments que nous avons collectés sont suffisants et appropriés pour fonder notre opinion.

Nous certifions que les comptes annuels sont, au regard des règles et principes comptables français, réguliers et sincères et donnent une image fidèle du résultat des opérations de l'exercice écoulé ainsi que de la situation financière et du patrimoine de la société à la fin de cet exercice.

II. Justification des appréciations

En application des dispositions de l'article L. 823-9 du Code de commerce relatives à la justification de nos appréciations, nous portons à votre connaissance les éléments suivants :

La note « 1.6 Chiffre d'affaires » de l'annexe aux comptes annuels expose les règles et méthodes comptables relatives à la reconnaissance des revenus. Dans le cadre de notre appréciation des règles et des principes comptables suivis par votre société, nous avons vérifié le caractère approprié des méthodes comptables et des informations fournies dans l'annexe aux comptes annuels et nous nous sommes assurés de leur correcte application.

Les appréciations ainsi portées s'inscrivent dans le cadre de notre démarche d'audit des comptes annuels, pris dans leur ensemble, et ont donc contribué à la formation de notre opinion exprimée dans la première partie de ce rapport.

III. Vérifications et informations spécifiques

Nous avons également procédé, conformément aux normes d'exercice professionnel applicables en France, aux vérifications spécifiques prévues par la loi.

Nous n'avons pas d'observation à formuler sur la sincérité et la concordance avec les comptes annuels des informations données dans le rapport de gestion du conseil d'administration et dans les documents adressés aux actionnaires sur la situation financière et les comptes annuels.

Concernant les informations fournies en application des dispositions de l'article L. 225-102-1 du Code de commerce sur les rémunérations et avantages versés aux mandataires sociaux ainsi que sur les engagements consentis en leur faveur, nous avons vérifié leur concordance avec les comptes ou avec les données ayant servi à l'établissement de ces comptes et, le cas échéant, avec les éléments recueillis par votre société auprès des sociétés contrôlant votre société ou contrôlées par elle. Sur la base de ces travaux, nous attestons l'exactitude et la sincérité de ces informations.

En application de la loi, nous nous sommes assurés que les diverses informations relatives à l'identité des détenteurs du capital ou des droits de vote vous ont été communiquées dans le rapport de gestion.

Villeurbanne et Lyon, le 7 avril 2016

Les Commissaires aux Comptes

ODICEO

ERNST & YOUNG et Autres

Sylvain Boccon-Gibod

Sylvain Lauria

20.5 Tableau des résultats des cinq derniers exercices (en milliers d'euros)

TABLEAU DES RESULTATS DES CINQ DERNIERS EXERCICES

	2015	2014	2013	2012	2011
CAPITAL DE L'EXERCICE					
Capital social	684 636	621 608	621 188	619 788	445 871
Nombre des actions ordinaires existantes	6 846 363	6 216 076	6 211 876	6 197 876	4 458 710
Nombre des actions à dividendes ordinaires existantes	6 846 363	6 216 076	6 211 876	6 197 876	4 458 710
Nombre maximal d'actions futures à créer					
- par conversion d'obligations					
- par exercice de droit à souscription	61 750	2 800	7 000	23 100	41 300
OPERATIONS ET RESULTATS DE L'EXERCICE (en milliers d'euros)					
Chiffre d'affaires hors taxes	26 189	41 043	(26)	2 013	9 169
Résultat avant impôts, participation des salariés et dotations aux amortissements et provisions	(2 131)	24 994	(12 540)	(10 732)	(4 292)
Impôts sur les bénéfices	(7 101)	617	(3 218)	(3 069)	1 855
Participation des salariés due au titre de l'exercice		421	-	-	-
Résultat après impôts, participation des salariés et dotations aux amortissements et provisions	4 478	23 733	(9 689)	(8 029)	1 355
Résultat distribué	-	-	-	-	-
RESULTATS PAR ACTION (en euros par action)					
Résultat après impôts, participation des salariés, mais avant dotations aux amortissements et provisions	0,66	3,85	(1,50)	(1,24)	(0,55)
Résultat après impôts, participation des salariés et dotations aux amortissements et provisions	0,65	3,82	(1,56)	(1,30)	0,30
Dividende attribué à chaque action	-	-	-	-	-
PERSONNEL (en milliers d'euros)					
Effectif moyen des salariés employés pendant l'exercice	95	77	72	64	53
Montant de la masse salariale de l'exercice	6 410	4 982	3 745	3 531	2 806
Montant des sommes versées au titre des avantages sociaux de l'exercice (Sécurité sociale, œuvres sociales..)	2 953	2 329	1 669	1 380	1 150

20.6 Politique de distribution des dividendes

20.6.1 Dividendes versés au cours des trois derniers exercices

Néant.

20.6.2 Politique de distribution des dividendes

La Société se positionne en tant que valeur de croissance et n'entend pas, à la date de dépôt du présent document de référence, adopter une politique de versement de dividendes réguliers.

20.7 Procédures judiciaires et d'arbitrage

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

20.8 Changement significatif de la situation financière ou commerciale

Néant.

21 INFORMATIONS COMPLEMENTAIRES

21.1 Capital social

21.1.1 Montant du capital social

À la date de dépôt du présent document de référence, le capital de la Société s'élève à 684.636,30 euros divisé en 6.846.363 actions ordinaires de 0,10 euro de nominal chacune, entièrement libérées.

21.1.2 Titres non représentatifs du capital

Néant.

21.1.3 Etat des nantissements, garanties et sûretés pesant sur les actions de la Société

Néant.

21.1.4 Acquisition par la Société de ses propres actions

L'assemblée générale mixte de la Société réunie le 27 mai 2015 a autorisé, pour une durée de dix-huit mois à compter de l'assemblée, le conseil d'administration à mettre en œuvre un programme de rachat des actions de la Société dans le cadre des dispositions de l'article L. 225-209 du Code de commerce et conformément au Règlement Général de l'Autorité des marchés financiers (AMF) dans les conditions décrites ci-dessous :

Nombre maximum d'actions pouvant être achetées : 10% du capital social à la date du rachat des actions. Lorsque les actions sont acquises dans le but de favoriser l'animation et la liquidité des titres, le nombre d'actions pris en compte pour le calcul de la limite de 10 % prévue ci-dessus correspond au nombre d'actions achetées, déduction faite du nombre d'actions revendues pendant la durée de l'autorisation.

Objectifs des rachats d'actions :

- assurer la liquidité des actions de la Société dans le cadre d'un contrat de liquidité à conclure avec un prestataire de services d'investissement, conforme à la charte de déontologie reconnue par l'Autorité des marchés financiers ;
- honorer des obligations liées à des programmes d'options d'achat d'actions, d'attributions gratuites d'actions, d'épargne salariale ou autres allocations d'actions aux salariés et dirigeants de la Société ou des sociétés qui lui sont liées ;
- remettre des actions à l'occasion de l'exercice de droits attachés à des valeurs mobilières donnant accès au capital ;
- acheter des actions pour conservation et remise ultérieure à l'échange ou en paiement dans le cadre d'opérations éventuelles de croissance externe ; ou
- annuler tout ou partie des actions ainsi rachetées, sous réserve de l'adoption de la huitième résolution ci-après et, alors, dans les termes qui y sont indiqués,

Prix d'achat maximum : 200 euros maximum par action, étant précisé que ce prix d'achat fera l'objet des ajustements le cas échéant nécessaires afin de tenir compte des opérations sur le capital (notamment en cas d'incorporation de réserves et attribution gratuite d'actions, de division ou de regroupement d'actions) qui interviendraient pendant la durée de validité de la présente;

Il est précisé que le nombre d'actions acquises par la Société en vue de leur conservation et de leur remise ultérieure en paiement ou en échange dans le cadre d'une opération de fusion, de scission ou d'apport ne peut excéder 5% de son capital.

Montant maximum des fonds pouvant être consacrés au rachat d'actions : 5.000.000 euros

Les actions ainsi rachetées pourront être annulées.

Le 5 mai 2014, la Société a annoncé qu'elle mettait fin, en date du 30 avril 2014, au contrat de liquidité en date du 14 mars 2012 confié à DSF MARKETS (anciennement BIL Finance). Les moyens qui figuraient alors au compte de liquidité à cette date étaient constitués de 15.026 titres Adocia et de 502.312,46 euros en espèces.

Le 19 mai 2014, la Société a annoncé la signature d'un contrat de liquidité avec Kepler Capital Markets et a alloué 15.026 titres Adocia et 300.000 euros en espèces.

Fin décembre 2014, 2.323 titres Adocia et 778.747,18 euros en espèces figuraient au compte du contrat conclu entre la Société et Kepler Capital Markets.

Conformément aux termes du contrat de liquidité, la Société a décidé le 10 février 2015 de procéder à une reprise partielle des moyens affectés à ce contrat à hauteur d'un montant de 700.000 euros.

Le 10 septembre 2015, les moyens mis à disposition dans le cadre du contrat de liquidité confié à Kepler Capital Markets S.A ont été augmentés de 200.000 euros.

Au cours de l'exercice 2015, 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 2015, la Société détenait dans le cadre de ce contrat 4.185 actions (représentant 0,06% du capital), d'une valeur nominale de 0,10 euro chacune, et d'une valeur comptable totale de 308 419,40 euros évaluée au cours d'achat des actions. Ces actions ont été achetées à un prix moyen de 73,70 euros. Au cours de l'exercice 2015, 26.955 actions ont été achetées et 24.593 actions ont été vendues dans le cadre desdits contrats. Le cours moyen d'achat était de 74,23 euros et le cours moyen de vente était de 73,14 euros. Les frais de négociation se sont élevés à 22 500 euros pour l'année 2015. Hors contrat de liquidité, la Société n'a acquis aucune action propre.

Au 31 décembre 2015, la Société détenait dans le cadre de ce contrat 4.185 actions et 132 740 euros en espèces

21.1.5 Capital potentiel

A la date de dépôt du présent document de référence, les titres donnant accès au capital sont de trois natures différentes. Le détail figure ci-dessous :

21.1.6 Plan de bons de souscription d'actions (BSA)

	BSA₀₆₋₂₀₁₁	BSA₀₉₋₂₀₁₁	BSA₁₂₋₂₀₁₃
Date d'assemblée	17 juin 2011	17 juin 2011	18 juin 2013
Date décision du président/du conseil d'administration	Par AG	27 septembre 2011	13 décembre 2013

Nombre de BSA autorisés	140	70	30.000
Nombre de BSA émis	140	70	20.000
Nombre total d'actions pouvant être souscrites (1)	1.400	700	20.000
<i>Dont le nombre pouvant être souscrits par les mandataires sociaux</i>	0	0	20.000
Nom des bénéficiaires non mandataires sociaux	J.M Lehn	B. Cabane	D. Takizawa K. Smirnyagina
Point de départ d'exercice des BSA	17 juin 2011	27 septembre 2011	13 décembre 2013
Date d'expiration des BSA	17 juin 2021	27 septembre 2021	13 décembre 2023
Prix d'émission du BSA	gratuit	gratuit	0,588
Prix d'exercice du BSA	85,71€ (soit 8,571€ par action) (1)	85,71€ (soit 8,571€ par action) (1)	5,88€
Modalités d'exercice	(2)	(2)	(3)
Nombre d'actions souscrites à la date de dépôt du présent document de référence	0	700	0
Nombre cumulé de BSA caducs ou annulés à la date de dépôt du présent document de référence	0	0	0
BSA restants à la date de dépôt du présent document de référence	140	0	20.000
Nombre total d'actions pouvant être souscrites à la date de dépôt du présent document de référence	1.400 (1)	0 (1)	20.000

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

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

(3) Les BSA₁₂₋₂₀₁₃ sont exerçables (i) en ce qui concerne Mme Dominique Takizawa, en totalité à tout moment à compter du 13 décembre 2013 pendant une période de 10 ans et (ii) en ce qui concerne Mme Ekaterina Smirnyagina, à hauteur d'un tiers à compter du 13 décembre 2013, puis d'un tiers supplémentaire à compter du 13 décembre 2014 et en totalité à compter du 13 décembre 2013.

A la date de dépôt du présent document de référence, l'exercice intégral de l'ensemble des BSA attribués pourrait conduire à la création de 21.400 actions de 0,10 euro de nominal (après prise en compte de la division par 10 de la valeur nominale des actions décidée par l'assemblée générale du 24 octobre 2011).

21.1.7 Actions gratuites (AGA)

Date d'attribution	23/01/2008	06/06/2008	15/12/2009	05/03/2010	07/12/2010	10/12/2015	16/12/2015	TOTAL
Nombre d'actions gratuites attribuées ⁽¹⁾	42 000	5 600	5 600	5 600	5 600	39 150	22 600	126 150
Nombre d'actions gratuites annulées	2 100	-	-	-	-	-	-	2 100
Nombre d'actions gratuites cédées	11 600	-	410	200	-	-	-	12 210
Actions acquises, disponibles ou en cours de conservation	28 300	5 600	5 190	5 400	5 600	-	-	50 090
Actions attribuées mais non encore acquises	-	-	-	-	-	39 150	22 600	61 750

⁽¹⁾ Pour les plans 2008, 2009 et 2010, l'attribution des actions est effectuée uniquement au bénéfice de salariés (non mandataires sociaux). Cette attribution est définitive au terme de chaque période d'acquisition indiquée ci-après (*période dite d'acquisition*) dans les proportions suivantes :

- 25% après un délai de deux ans suivant la date d'attribution des actions,
- 25% supplémentaire après un délai de trois ans suivant la date d'attribution des actions,
- 25% supplémentaire après un délai de quatre ans suivant la date d'attribution des actions, et
- en totalité après un délai de cinq ans suivant la date d'attribution des actions,

sous réserve pour les bénéficiaires de respecter les conditions et critères d'attribution fixés par le conseil d'administration. Les bénéficiaires ont l'obligation de conserver les actions pendant au moins deux ans à l'issue de la période d'acquisition applicable (*période dite de conservation*). Les bénéficiaires doivent relever de la catégorie des « cadres » dont le coefficient CCN (*Convention Collective Nationale de la Pharmacie*) est supérieur ou égal à 9A ou de Chefs Projets, sur la base de critères tels que l'importance du projet, son caractère innovant et sa complexité, ainsi que la dimension managériale du Chef Projet. Ils doivent avoir conservé leur statut de salarié pendant toute la période d'acquisition.

En 2015, plusieurs attributions ont eu lieu.

- Un premier plan, décidé par le conseil le 10 décembre 2015, dans le cadre des 10 ans d'Adocia, a concerné l'ensemble du personnel, avec un montant d'actions individuel dépendant du statut et de l'ancienneté du salarié. Ce plan porte sur 39 150 actions. Les actions seront définitivement acquises à l'expiration d'une période de 2 ans, soit le 10 décembre 2017, à la condition que le bénéficiaire soit toujours salarié du groupe Adocia à cette date. Il n'y a pas de période de conservation.
- Un deuxième plan, décidé par le conseil du 16 décembre, a été consenti au bénéfice de trois salariés, dont Olivier Soula, directeur général délégué, pour un total de 10.000 actions sur la base des performances de l'année 2015. Les actions seront définitivement acquises à l'expiration d'une période d'un an, soit le 16 décembre 2016, à la condition que le bénéficiaire soit toujours dans le groupe Adocia à cette date. La période de conservation a été fixée à 1 an à compter du 16 décembre 2016.
- Enfin, un troisième plan, décidé par le conseil du 16 décembre 2015 et portant sur 12 600 actions a été mis en place pour les salariés relevant d'une des catégories suivantes : directeurs, chef de service, chef de projet sénior et/ou expert et chercheur sénior / expert. Un quart des actions ainsi attribuées sera définitivement acquis à l'expiration de chaque année écoulée à compter du 16 décembre 2015, avec un premier quart le 16 décembre 2016. L'acquisition définitive des actions est conditionnée à la présence du bénéficiaire concerné dans le groupe Adocia jusqu'à l'issue de chaque période d'acquisition considérée. La période de conservation a été fixée à un an commençant à courir à compter de l'expiration de chaque période d'acquisition.

21.1.8 Bons de souscription de parts de créateurs d'entreprise (BSPCE)

Date d'attribution	13/12/2013	13/12/2013	25/09/2014	25/09/2014	25/09/2014	16/12/2015	TOTAL
	Plan 2013 n°1	Plan 2013 n°2	Plan 2014 n°1	Plan 2014 n°2	Plan 2014 Dirigeants	Plan 2015 Dirigeants	
Nombre de BSPCE attribués ⁽²⁾	28 000	22 400	14 000	5 600	100 000	40 000	210 000
Nombre de BSPCE annulés	-	-	2 800	5 600	-	-	8 400
Nombre de Bons soucrits restants	28 000	22 400	11 200	0	100 000	40 000	201 600
Nombre de BSPCE exercés	4 200	700	-	-	-	-	4 900
Nombre de BSPCE restant à exercer	23 800	21 700	11 200	0	100 000	40 000	196 700

⁽²⁾ Le calendrier d'exercice des plans de BSPCE est détaillé au paragraphe 9.2.

A la date de dépôt du présent document de référence, 196.700 BSPCE attribués au titre des Plans 2013,2014 et 2015 sont exerçables et l'exercice intégral de ces BSPCE pourrait conduire à la création de 196.700 actions de 0,10 euro de nominal.

21.1.9 Options de Souscription d'Actions (Stock-options)

	Options de souscription d'actions	
	18 juin 2013	12 novembre 2015
Date d'assemblée	18 juin 2013	12 novembre 2015
Conseil d'administration ayant attribué les options	31 mars 2015	16 décembre 2015
Nombre total d'options attribuées	20.000	4.000
<i>Dont le nombre pouvant être souscrit par certains salariés ⁽¹⁾</i>	20.000	4.000
<i>Dont le nombre pouvant être souscrit par les mandataires sociaux</i>	0	0
Point de départ d'exercice des options	1 ^{er} janvier 2016	1 ^{er} janvier 2017
Date d'expiration des options	31 mars 2025	16 décembre 2025
Prix d'exercice	55,64 €	71,12 €
Modalités d'exercice	¼ exerçable à compter du 1 ^{er} janvier 2016, puis chaque quart supplémentaire à l'expiration de chaque année écoulée à compter du 1 ^{er} janvier 2016.	¼ exerçable à compter du 1 ^{er} janvier 2017, puis chaque quart supplémentaire à l'expiration de chaque année écoulée à compter du 1 ^{er} janvier 2017.
Nombre d'actions souscrites à la date de dépôt du présent document de référence	0	0
Nombre total d'options restantes à la date de dépôt du présent document de référence	20.000	4.000
Nombre total d'actions pouvant être souscrites à la date de dépôt du présent document de référence	0	0

⁽¹⁾ Les options ont été attribuées au bénéfice de deux salariés d'Adocia Inc.

21.2 Capital autorisé

Les résolutions d'émission approuvées par l'assemblée générale du 12 novembre 2015 et celles approuvées par l'assemblée générale du 27 mai 2015 (en cours de validité) sont synthétisées ci-dessous :

	Durée de validité/ Expiration	Plafond (valeur nominale)	Modalités de détermination du prix	Date et modalités d'utilisation par le conseil d'administration
Assemblée générale du 12 novembre 2015				
Autorisation donnée au conseil de consentir des options de souscription ou d'achat d'actions de la Société	38 mois/ 12 janvier 2019	200.000 actions (1)	Se référer au (2)	Le conseil a fait usage de cette autorisation en attribuant 4.000 options de souscription d'actions le 16 décembre 2015
Autorisation donnée au conseil de procéder à l'attribution gratuite d'actions existantes ou à émettre	38 mois/ 12 janvier 2019	200.000 actions et dans la limite de 10% du capital existant au moment de l'attribution (1)	N/A	Le conseil a fait usage de cette autorisation en attribuant 39.150 actions gratuites le 10 décembre 2015 et 22.600 actions gratuites le 16 décembre 2015
Délégation consentie au conseil d'administration à l'effet d'émettre et attribuer à titre gratuit des bons de souscription de parts de créateurs d'entreprise aux salariés et dirigeants de la Société	10 mai 2017 ou (ii) la date à laquelle les conditions prévues à l'article 163 bis G du Code général des impôts cesseraient d'être satisfaites	135.000 actions (1)	Se référer au (3)	Le conseil a fait usage de cette délégation en attribuant 40.000 bons de souscription de parts de créateur d'entreprise le 16 décembre 2015
Délégation consentie au conseil d'administration à l'effet d'émettre des bons de souscription d'actions au profit (i) de membres du conseil d'administration de la Société en fonction à la date d'attribution des bons n'ayant pas la qualité de salariés ou dirigeants de la Société ou de l'une de ses filiales, (ii) de personnes liées par un contrat de services ou de consultant à la Société, ou (iii) de membres, n'ayant pas la qualité de salariés ou dirigeants de la Société ou de l'une de ses filiales, de tout comité que le conseil d'administration a mis ou viendrait à mettre en place	18 mois/ 12 mai 2017	40.000 BSA donnant droit à 40.000 actions (1)	Se référer au (4)	Le conseil n'a pas fait usage de cette délégation au cours de l'exercice
Assemblée générale du 27 mai 2015				
Délégation consentie au conseil d'administration à l'effet de procéder à l'émission, avec maintien du droit préférentiel de souscription, d'actions et/ou de valeurs mobilières donnant accès immédiatement et/ou à terme au capital de la Société	26 mois/ 27 juillet 2017	210.000 € (5)		Le conseil n'a pas fait usage de cette délégation
Délégation consentie au conseil d'administration à l'effet de procéder à l'émission avec suppression du droit préférentiel de souscription, par une offre au public, d'actions et/ou de valeurs mobilières donnant accès immédiatement et/ou à terme au capital de la Société et faculté de conférer un droit de priorité	26 mois/ 27 juillet 2017	135.000 € (5)	Se référer au (6)	Le conseil n'a pas fait usage de cette délégation

Délégation consentie au conseil d'administration à l'effet de procéder à l'augmentation du capital immédiatement ou à terme par émission d'actions ordinaires ou de toutes valeurs mobilières donnant accès au capital, dans la limite de 20 % du capital social par an, avec suppression du droit préférentiel de souscription des actionnaires, par une offre à des investisseurs qualifiés ou à un cercle restreint d'investisseurs au sens du paragraphe II de l'article L. 411-2 du code monétaire et financier (placement privé)	26 mois/ 27 juillet 2017	135.000 € (5) et dans la limite de 20% du capital social existant à la date de l'opération et par an	Se référer au (6)	Le conseil n'a pas fait usage de cette délégation au cours de l'exercice
Délégation consentie au conseil d'administration à l'effet de procéder à l'augmentation du capital par émission d'actions ordinaires ou toutes valeurs mobilières donnant accès au capital avec suppression du droit préférentiel de souscription au profit d'une catégorie de personnes dans le cadre d'une ligne de financement en fonds propres,	18 mois / 27 novembre 2016	65.000 € (5)	Se référer au (7)	Le conseil n'a pas fait usage de cette délégation au cours de l'exercice
Autorisation donnée au conseil, en cas d'émission d'actions ou de toute valeur mobilière donnant accès au capital avec suppression du droit préférentiel de souscription des actionnaires, de fixer le prix d'émission dans la limite de 10% du capital social et dans les limites prévues par l'assemblée générale	26 mois/ 27 juillet 2017	dans la limite de 10% du capital social par an	Se référer au (8)	Le conseil n'a pas fait usage de cette autorisation au cours de l'exercice
Délégation de compétence donnée au conseil à l'effet d'augmenter le nombre de titres à émettre en cas d'augmentation de capital avec ou sans droit préférentiel de souscription	26 mois/ 27 juillet 2017	15% de l'émission initiale (5) (9)	Même prix que l'émission initiale	Le conseil n'a pas fait usage de cette délégation au cours de l'exercice
Délégation de compétence consentie au conseil à l'effet de procéder à l'émission d'actions ordinaires ou de valeurs mobilières donnant accès au capital destinées à rémunérer des apports de titres en cas d'offre publique comportant une composante d'échange initiée par la Société.	26 mois/ 27 juillet 2017	68.000 € (5)		Le conseil n'a pas fait usage de cette délégation au cours de l'exercice
Délégation de compétence consentie au conseil en vue d'augmenter le capital social, dans les limites de 10% du capital, pour rémunérer des apports en nature de titres de capital ou de valeurs mobilières donnant accès au capital de sociétés tierces en dehors d'une offre publique d'échange	26 mois/ 27 juillet 2017	68.000 € et dans la limite de 10% du capital social par an (5)		Le conseil n'a pas fait usage de cette délégation
Délégation de compétence consentie au conseil en vue d'augmenter le capital par incorporation de primes, réserves, bénéfices ou autres	26 mois/ 27 juillet 2017	100.000 €		Le conseil n'a pas fait usage de cette délégation

(1) 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 créateurs d'entreprise et (iv) des actions susceptibles d'être émises sur exercice des bons de souscription d'actions ne pourra excéder 250.000 actions, étant précisé que s'ajoutera à ce plafond le montant supplémentaire des actions à émettre pour préserver, conformément aux stipulations contractuelles applicables, les droits des porteurs de valeurs mobilières et autres droits donnant accès à des actions.

(2) Le prix d'achat ou de souscription par action sera fixé par le conseil d'administration au jour où l'option est consentie dans les limites prévues la loi et la présente résolution sans pouvoir être inférieur à quatre-vingt-quinze pour cent (95 %) de la moyenne des cours cotés aux vingt séances de bourse précédant le jour de la décision du conseil d'attribuer les options arrondi à l'euro inférieur, ni, s'agissant des options d'achat d'actions, à 80 % du cours moyen d'achat des actions auto-détenues par la Société arrondi à l'euro inférieur.

(3) Le prix de souscription sera déterminé par le conseil d'administration au moment de l'attribution des BSPCE et devra être au moins égal à la plus élevée des trois valeurs suivantes :

- le prix de vente d'une action à la clôture sur le marché réglementé le jour précédant celui de la décision du conseil d'attribuer les BSPCE ;

- quatre-vingt-quinze pour cent (95 %) de la moyenne des cours cotés aux vingt séances de bourse précédant le jour de la décision du conseil d'attribuer les BSPCE ;
- si une ou plusieurs augmentations de capital étai(en)t réalisée(s) moins de six mois avant la décision du conseil d'administration d'attribuer les BSPCE concernés, le prix de souscription d'une action ordinaire de la Société retenu dans le cadre de la plus récente desdites augmentations de capital appréciée à la date d'attribution de chaque BSPCE ;

(4) le prix de souscription d'une action ordinaire de la Société sur exercice d'un BSA, sera déterminé par le conseil d'administration au moment de l'attribution des BSA et devra être au moins égal à la plus élevée des deux valeurs suivantes :

- le prix de vente d'une action à la clôture sur le marché réglementé le jour précédant celui de la décision du conseil d'attribuer les BSA ; et
- la moyenne pondérée des cours cotés aux vingt séances de bourse précédant le jour de la décision du conseil d'attribuer les BSA ;

(5) Ces montants ne sont pas cumulatifs. Le plafond cumulé maximum autorisé pour les augmentations de capital en valeur nominale est fixé à 210.000 €. Le montant nominal global des émissions de valeurs mobilières représentatives de créances sur la Société donnant accès au capital de la Société ne pourra pour sa part, excéder 30.000.000 € ;

(6) Le prix d'émission sera le prix d'émission des actions sera au moins égal à la moyenne pondérée des cours cotés des trois derniers jours de bourse précédant sa fixation, telle que le cas échéant diminuée de la décote autorisée par la législation (soit, actuellement, 5%) et corrigée en cas de différence de date de jouissance, étant précisé que le prix d'émission des valeurs mobilières donnant accès au capital sera tel que la somme perçue immédiatement par la Société, majorée, le cas échéant, de celle susceptible d'être perçue ultérieurement par elle, soit, pour chaque action émise en conséquence de l'émission de ces valeurs mobilières, au moins égale au prix l'émission défini ci-dessus ;

(7) le prix d'émission des actions émises sera déterminé par le conseil d'administration et sera au moins égal à la moyenne des cours moyens pondérés par les volumes des 3 dernières séances de bourse précédant la fixation du prix de l'émission éventuellement diminué d'une décote maximale de 20 %, en tenant compte s'il y a lieu de leur date de jouissance ; étant précisé que (i) dans l'hypothèse de l'émission de valeurs mobilières donnant accès au capital, le prix d'émission des actions susceptibles de résulter de leur exercice, de leur conversion ou de leur échange pourra le cas échéant être fixé, à la discrétion du conseil d'administration, par référence à une formule de calcul définie par celui-ci et applicable postérieurement à l'émission desdites valeurs mobilières (par exemple lors de leur exercice, conversion ou échange) auquel cas la décote maximale susvisée pourra être appréciée, si le conseil le juge opportun, à la date d'application de ladite formule (et non à la date de fixation du prix de l'émission), et (ii) le prix d'émission des valeurs mobilières donnant accès au capital le cas échéant émises en vertu de la présente résolution sera tel que la somme le cas échéant perçue immédiatement par la Société, majorée de celle susceptible d'être perçue par elle lors de l'exercice ou de la conversion desdites valeurs mobilières, soit, pour chaque action émise en conséquence de l'émission de ces valeurs mobilières, au moins égale au montant minimum susvisé,

(8) Dans la limite de 10 % du capital de la Société (tel qu'existant à la date de l'opération) par période de 12 mois, le conseil pourra à déroger aux conditions de fixation du prix prévues par les résolutions susvisées et à fixer le prix d'émission des actions ordinaires et/ou des valeurs mobilières donnant accès immédiatement ou à terme au capital émises, selon les modalités suivantes :

- le prix d'émission des actions ordinaires sera au moins égal à la moyenne pondérée des cours des 3 dernières séances de bourse précédant sa fixation, éventuellement diminuée d'une décote maximale de 20 %, étant rappelé qu'il ne pourra en tout état de cause être inférieur à la valeur nominale d'une action de la Société à la date d'émission des actions concernées, étant précisé que dans l'hypothèse de l'émission de valeurs mobilières donnant accès au capital, le prix d'émission des actions susceptibles de résulter de leur exercice, de leur conversion ou de leur échange pourra le cas échéant être fixé, à la discrétion du conseil d'administration, par référence à une formule de calcul définie par celui-ci et applicable postérieurement à l'émission desdites valeurs mobilières (par exemple lors de leur exercice, conversion ou échange) auquel cas la décote maximale susvisée pourra être appréciée, si le conseil le juge opportun, à la date d'application de ladite formule (et non à la date de fixation du prix de l'émission), et
- le prix d'émission des valeurs mobilières donnant accès au capital sera tel que la somme perçue immédiatement par la Société, majorée, le cas échéant, de celle susceptible d'être perçue ultérieurement par elle, soit, pour chaque action émise en conséquence de l'émission de ces valeurs mobilières, au moins égale au prix d'émission défini au paragraphe ci-dessus,

(9) 15% ou toute autre fraction qui aurait été déterminée par décret.

21.2.1 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.

21.2.2 Historique du capital social

21.2.2.1 Evolution historique :

Le tableau ci-dessous retrace l'évolution du capital de la Société depuis sa création. Il s'agit de données historiques ne tenant pas compte de la division par 10 de la valeur nominale des actions décidée par l'assemblée générale du 24 octobre 2011 jusqu'au 15 novembre 2011. A compter de cette date, les données tiennent compte de ladite division par 10 de la valeur nominale.

Date des émissions	Nature des opérations	Capital	Prime d'émission	Nombre d'actions créées	Nombre d'actions composant le capital	Valeur nominale	Capital social	Prix d'émission par action avant division par 10 de la valeur nominale des actions
30 12 2005	Constitution (i)	4.000.000 €	-	400.000	400.000	10	4.000.000 €	10€
05 05 2006	Réduction de capital (ii)	- 3.000.000 €	-	- 300.000	100.000	10	1.000.000 €	N/A
01 07 2006	Réduction de capital (iii)	- 200.000 €	-	- 20.000	80.000	10	800.000 €	N/A
31 07 2006	Emission d'actions (iv)	600.000 €	-	60.000	140.000	10	1.400.000 €	10€
19 10 2007	Conversion d'actions ordinaires en actions de préférence de catégorie B	-	-	-	140.000	10	1.400.000 €	N/A
19 10 2007	Emission en numéraire d'actions de préférence de catégorie A à BSA Ratchet attachés	933.390 €	7.066.695,69 €	93.339	233.339	10	2.333.390 €	85,71€
20 12 2007	Emission en numéraire d'actions de préférence de catégorie A à BSA Ratchet attachés	466.680 €	3.533.234,28 €	46.668	280.007	10	2.800.070 €	85,71€
22 10 2009	Réduction de capital (v)	- 2.520.063 €	-	-	280.007	1	280.007 €	N/A
22 10 2009	Emission en numéraire d'actions de préférence de catégorie A à BSA Tranche 2 et BSA Ratchet attachés	43.056 €	3.647.273,76 €	43.056	323.063	1	323.063 €	85,71€
02 11 2009	Exercice de BSA Tranche 2	3.616 €	306.311,36 €	3.616	326.679	1	326.679 €	85,71€
01 12 2009	Emission en numéraire d'actions de préférence de catégorie A à BSA	15.556 €	1.317.748,76 €	15.556	342.235	1	342.235 €	85,71€

Date des émissions	Nature des opérations	Capital	Prime d'émission	Nombre d'actions créées	Nombre d'actions composant le capital	Valeur nominale	Capital social	Prix d'émission par action avant division par 10 de la valeur nominale des actions
	Tranche 4 et BSA Ratchet attachés							
14 12 2009	Exercice de BSA Tranche 2	2.333 €	197.628,43 €	2.333	344.568	1	344.568 €	85,71€
14 12 2009	Exercice de BSA Tranche 4	7.778 €	658.874,38 €	7.778	352.346	1	352.346 €	85,71€
23 12 2009	Emission en numéraire d'actions de préférence de catégorie A à BSA Tranche 4 et BSA Ratchet attachés	46.668 €	3.953.246,28 €	46.668	399.014	1	399.014 €	85,71€
05 03 2010	Acquisition définitive d'actions gratuites	1.050 €	-	1.050	400.064	1	400.064 €	N/A
06 04 2010	Exercice de BSA Oreo	5.424 €	-	5.424	405.488	1	405.488 €	85,71€
01 06 2010	Acquisition définitive d'actions gratuites	140 €	-	140	405.628	1	405.628 €	N/A
18 06 2010	Exercice de BSA Tranche 2	852 €	72.172,92 €	852	406.480	1	406.480 €	85,71€
18 06 2010	Exercice de BSA Tranche 2	431 €	36.510,01 €	431	406.911	1	406.911 €	85,71€
10 12 2010	Exercice de BSA Tranche 2	14.296 €	1.211.014,16 €	14.296	421.207	1	421.207 €	85,71€
Id.	Exercice de BSA Tranche 4	23.334 €	1.976.623,14 €	23.334	444.541	1	444.541 €	85,71€
04 03 2011	Acquisition définitive d'actions gratuites	1.050 €	-	1.050	445.591	1	445.591 €	N/A
20 06 2011	Acquisition définitive d'actions gratuites	140 €	-	140	445.731	1	445.731 €	N/A
15 12 2011	Acquisition définitive d'actions gratuites	140 €	-	1400	4.458.710	0,10	445.871 €	N/A
14 02 2012	Emission d'actions – offre au public	159.279,80 €	25.134.352,44 €	1.592.798	6.051.508	0,10	605.150,80€	15,88€
07 03 2012	Acquisition définitive d'actions gratuites	1.050€	-	10.500	6.062.008	0,10	606.200,80€	N/A
14 03 2012	Emission d'actions – offre au public (clause surallocation)	13.026,80 €	2.055.629,04 €	130.268	6.192.276	0,10	619.227,60€	15,88€
15 06 2012	Acquisition définitive d'actions gratuites	280 €		2.800	6.195.076	0,10	619.507,60€	N/A

Date des émissions	Nature des opérations	Capital	Prime d'émission	Nombre d'actions créées	Nombre d'actions composant le capital	Valeur nominale	Capital social	Prix d'émission par action avant division par 10 de la valeur nominale des actions
19 12 2012	Acquisition définitive d'actions gratuites	280€	-	2.800	6.197.876	0,10	619.787,60€	N/A
26 03 2013	Acquisition définitive d'actions gratuites	840€	-	8.400	6.206.276	0,10	620.627,60€	N/A
18 06 2013	Acquisition définitive d'actions gratuites	280 €		2.800	6.209.076	0,10	620.907,60 €	N/A
13 12 2013	Acquisition définitive d'actions gratuites	280€	-	2.800	6.211.876	0,10	621.187,60€	N/A
02 04 2014	Acquisition définitive d'actions gratuites	140€	-	1.400	6.213.276	0,10	621.327,60€	N/A
16 12 2014	Acquisition définitive d'actions gratuites	280€	-	2.800	6.216.076	0,10	621.607,60€	N/A
26 03 2015	Exercice de BSA et BSCPE	280€	11 815	2 800	6.218. 876	0,10	621.887,60€	N/A
26 03 2015	Placement privé	62.188,70	31.902.803,10	621.887	6.840.763	0,10	684.076,30€	N/A
31 03 2015	Acquisition définitive d'actions gratuites	140€		1 400	6.842.163	0,10	684.216,30€	N/A
28 07 2015	Exercice BSPCE	280€	15 848€	2 800	6.844.963	0,10	684.496,30€	N/A
16 12 2015	Acquisition définitive d'actions gratuites	140€		1 400	6 846 363	0,10	684.636,30€	N/A

(i) Les 400.000 parts composant le capital social ont été libérées à hauteur du 1/5^{ème} le 16 décembre 2005, puis libérées à hauteur du solde le 20 décembre 2005.

(ii) Réduction de capital par annulation pure et simple de 300.000 parts sociales.

(iii) Réduction de capital par imputation des pertes.

(iv) Les 60.000 actions nouvelles ont été libérées du ¼ de leur valeur nominale lors de la souscription, puis libérées à hauteur du solde le 15 novembre 2006.

(v) Réduction de capital motivée par des pertes.

21.2.2.2 Evolution de la répartition du capital de la Société depuis le 31 décembre 2013 :

	Situation au 31 décembre 2015			Situation au 31 décembre 2014			Situation au 31 décembre 2013		
	Nombre d'actions	% du capital	% des droits de vote	Nombre d'actions	% du capital	% des droits de vote	Nombre d'actions	% du capital	% des droits de vote
Famille Soula	1 525 933	22,3%	31,8%	1 540 933	24,8%	32,0%	1 550 933	25,0%	29,7%
Gérard Soula	898 463	13,1%	18,8%	898 463	14,5%	18,6%	898 463	14,5%	16,9%
Olivier Soula	307 490	4,49%	6,32%	317 490	5,11%	6,60%	317 490	5,1%	6,2%
Rémi Soula	302 490	4,42%	6,32%	307 490	4,95%	6,40%	317 490	5,1%	6,2%
Laure Soula	17 490	0,3%	0,4%	17 490	0,3%	0,4%	17 490	0,3%	0,3%
Investisseurs financiers	1 166 639	17,0%	24,4%	1 831 650	29,5%	38,1%	2 916 042	46,9%	53,5%
Innobio (Bpifrance Investissement)	625 923	9,1%	13,1%	700 020	11,3%	14,6%	700 020	11,3%	13,6%
Fonds BioAM (Bpifrance Investissement)	112 716	1,6%	2,4%	286 256	4,6%	6,0%	341 820	5,5%	6,7%
<i>Sous total Bpifrance investissement</i>	<i>738 639</i>	<i>10,8%</i>	<i>15,4%</i>	<i>986 276</i>	<i>15,9%</i>	<i>20,5%</i>	<i>1 041 840</i>	<i>16,8%</i>	<i>20,3%</i>
Fonds Idinvest	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	683 710	11,0%	13,3%
Fonds Amundi	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	179 890	2,9%	3,5%
Fonds Viveris	67 439	1,0%	1,4%	364 754	5,9%	7,6%	364 754	5,9%	6,9%
Oréo Finance	40 561	0,6%	0,8%	81 561	1,3%	1,7%	191 343	3,1%	2,2%
Famille Délégée	0	0,0%	0,0%	17 090	0,3%	0,4%	68 360	1,1%	1,3%
SHAM (1)	320 000	4,7%	6,7%	381 969	6,1%	7,9%	386 145	6,2%	6,0%
Salariés clés	40 270	0,65%	0,76%	50 090	0,8%	0,9%	49 000	0,8%	0,7%
Comité Scientifique (BSA)	700	0,0%	0,0%	0	0,0%	0,0%	0	0,0%	0,0%
Administrateurs (BSA)	0	0,0%	0,0%	0	0,0%	0,0%	0	0,0%	0,0%
Autocontrôle	4 185	0,06%	0,0%	2 323	0,0%	0,0%	40 326	0,6%	0,0%
Autres actionnaires *	4 108 636	60,0%	43,1%	2 791 080	44,9%	29,1%	1 655 575	26,7%	16,2%
Total	6 846 363	100,0%	100,0%	6 216 076	100,0%	100,0%	6 211 876	100,0%	100,0%

(*) SHAM : Société Hospitalière d'Assurance Mutuelles

(1) A la date du présent document de référence, les instruments dilutifs émis par la Société consistent dans (i) 2 800 actions (après prise en compte de la division par 10 de la valeur nominale des actions décidée par l'assemblée générale du 24 octobre 2011) attribuées gratuitement par la Société à des salariés clés se trouvant en période d'acquisition tel que plus amplement décrit au paragraphe 21.1.5 du présent document de référence et (ii) 2 100 bons de souscription d'actions donnant droit à la souscription de 2 100 actions (après prise en compte de la division par 10 de la valeur nominale des actions décidée par l'assemblée générale du 24 octobre 2011) et (iii) 20 000 bons de souscription d'actions donnant droit à la souscription de 20 000 actions attribués aux administrateurs indépendants (iv) 167 900 bons de souscription de parts de créateur d'entreprise donnant droit à la souscription de 167 900 actions et (v) 20.000 options de souscription d'actions attribuées en mars 2015

(2) En ce compris les actions le cas échéant détenues au porteur par les investisseurs financiers historiques de la Société et les investisseurs ayant participé au placement privé réalisé en mars 2015

21.2.2.3 Evolution du titre – Risque de variation de cours

Les titres de la Société ont été cotés sur le marché réglementé d'Euronext Paris le 14 février 2012 au cours d'introduction de 15,88 euros

Au cours de l'exercice 2014, le cours de bourse a atteint son plus bas niveau le 3 janvier 2014 à 5,93 euros et son niveau le haut le 31 décembre 2014 à 48,25 euros.

Au cours de l'exercice 2015, le cours de bourse a atteint son plus bas niveau le 27 mars 2015 à 51,01 euros et son niveau le haut le 20 juillet 2015 à 93,65 euros. Fin décembre 2015, le cours s'établissait à 73,22 euros conduisant à une capitalisation boursière de 501 millions d'euros.

Sur les premiers mois de l'exercice 2016, le titre est passé de 70,89 euros au 1^{er} janvier 2016 à 62,42 euros au 6 avril 2016, faisant ainsi ressortir la capitalisation boursière de la Société à un montant 427 millions euros.

21.3 Acte constitutif et statuts

21.3.1 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.

21.3.2 Organes de direction et de surveillance

21.3.2.1 Conseil d'administration

21.3.2.1.1 Composition du conseil d'administration (articles 11.1 et 11.2 des statuts)

La société est administrée par un conseil composé de personnes physiques ou morales dont le nombre est fixé par l'assemblée générale ordinaire dans les limites de la loi.

Toute personne morale doit, lors de sa nomination, désigner une personne physique en qualité de représentant permanent au conseil d'administration. La durée du mandat du représentant permanent est la même que celle de l'administrateur personne morale qu'il représente. Lorsque la personne morale révoque son représentant permanent, elle doit aussitôt pourvoir à son remplacement. Les mêmes dispositions s'appliquent en cas de décès ou démission du représentant permanent.

La durée des fonctions des administrateurs est de trois années. Le mandat d'un administrateur prend fin à l'issue de la réunion de l'assemblée générale ordinaire des actionnaires ayant statué sur les comptes de l'exercice écoulé et tenue dans l'année au cours de laquelle expire le mandat dudit administrateur.

Les administrateurs sont toujours rééligibles ; ils peuvent être révoqués à tout moment par décision de l'assemblée générale des actionnaires.

En cas de vacance par décès ou par démission d'un ou plusieurs sièges d'administrateurs, le conseil d'administration peut, entre deux assemblées générales, procéder à des nominations à titre provisoire.

Les nominations effectuées par le conseil, en vertu de l'alinéa ci-dessus, sont soumises à la ratification de la plus prochaine assemblée générale ordinaire.

A défaut de ratification, les délibérations prises et les actes accomplis antérieurement par le conseil n'en demeurent pas moins valables.

Lorsque le nombre des administrateurs est devenu inférieur au minimum légal, les administrateurs restants doivent convoquer immédiatement l'assemblée générale ordinaire, en vue de compléter l'effectif du conseil.

Un salarié de la société peut être nommé administrateur. Son contrat de travail doit toutefois correspondre à un emploi effectif. Il ne perd pas, dans ce cas, le bénéfice de son contrat de travail.

Le nombre des administrateurs qui sont liés à la société par un contrat de travail ne peut excéder le tiers des administrateurs en fonction.

Le nombre des administrateurs qui sont âgés de plus de 70 ans ne peut excéder le tiers des administrateurs en fonction. Lorsque cette limite vient à être dépassée en cours de mandat, l'administrateur le plus âgé est d'office réputé démissionnaire à l'issue de l'assemblée générale des actionnaires la plus proche.

21.3.2.1.2 *Censeurs (article 15 des statuts)*

L'assemblée générale ordinaire peut, sur proposition du conseil d'administration, nommer des censeurs. Le conseil d'administration peut également en nommer directement, sous réserve de ratification par la plus prochaine assemblée générale.

Les censeurs, dont le nombre ne peut excéder cinq, forment un collège. Ils sont choisis librement à raison de leur compétence.

Ils sont nommés pour une durée de trois années prenant fin à l'issue de l'assemblée générale ordinaire des actionnaires ayant statué sur les comptes de l'exercice écoulé.

Le collège de censeurs étudie les questions que le conseil d'administration ou son président soumet, pour avis, à son examen. Les censeurs assistent aux séances du conseil d'administration et prennent part aux délibérations avec voix consultative seulement, sans que toutefois leur absence puisse affecter la validité des délibérations.

Ils sont convoqués aux séances du conseil dans les mêmes conditions que les administrateurs.

Le conseil d'administration peut rémunérer les censeurs par prélèvement sur le montant des jetons de présence alloué par l'assemblée générale aux administrateurs.

21.3.2.1.3 *Réunion du conseil d'administration (article 12 des statuts)*

Le conseil d'administration se réunit aussi souvent que l'intérêt de la société l'exige.

Les administrateurs sont convoqués aux séances du conseil par le président. La convocation peut être faite par tous moyens, par écrit ou oralement.

Le directeur général peut également demander au président de convoquer le conseil d'administration sur un ordre du jour déterminé.

De plus, les administrateurs représentant au moins un tiers des membres du conseil peuvent valablement convoquer le conseil. En ce cas, ils doivent indiquer l'ordre du jour de la séance.

Lorsqu'il a été constitué un comité d'entreprise, les représentants de ce comité, désignés conformément aux dispositions du Code du travail, devront être convoqués à toutes les réunions du conseil d'administration.

Les réunions du conseil ont lieu soit au siège social soit en tout autre endroit en France ou hors de France.

Pour la validité des délibérations du conseil, le nombre des membres présents doit être au moins égal à la moitié des membres.

Les décisions du conseil d'administration seront prises à la majorité des voix ; en cas de partage des voix, celle du président de séance est prépondérante.

Un règlement intérieur éventuellement adopté par le conseil d'administration pourra prévoir, notamment, que seront réputés présents, pour le calcul du quorum et de la majorité, les administrateurs qui participent à la réunion du conseil par des moyens de visioconférence ou de télécommunication conformes à la réglementation en vigueur. Cette disposition n'est pas applicable pour l'adoption des décisions visées aux articles L. 232-1 et L. 233-16 du Code de commerce.

Chaque administrateur reçoit les informations nécessaires à l'accomplissement de sa mission et de son mandat et peut se faire communiquer tous les documents qu'il estime utiles.

Tout administrateur peut donner, par lettre, télégramme, télex, télécopie, courriel ou tout moyen de télétransmission, pouvoir à un autre administrateur de le représenter à une séance du conseil, mais chaque administrateur ne peut disposer au cours d'une séance que d'une seule procuration.

Les copies ou extraits des délibérations du conseil d'administration sont valablement certifiés par le président du conseil d'administration, le directeur général, l'administrateur délégué temporairement dans les fonctions de président ou un fondé de pouvoir habilité à cet effet.

21.3.2.1.4 Pouvoirs du conseil d'administration (article 13 des statuts)

Le conseil d'administration détermine les orientations de l'activité de la Société et veille à leur mise en œuvre. Sous réserve des pouvoirs expressément attribués aux assemblées d'actionnaires et dans la limite de l'objet social, il se saisit de toute question intéressant la bonne marche de la Société et règle par ses délibérations les affaires qui la concernent.

Dans les rapports avec les tiers, la Société est engagée même par les actes du conseil d'administration qui ne relèvent pas de l'objet social, à moins qu'elle ne prouve que le tiers savait que l'acte dépassait cet objet ou qu'il ne pouvait l'ignorer compte tenu des circonstances, étant exclu que la seule publication des statuts suffise à constituer cette preuve.

Le conseil d'administration procède aux contrôles et vérifications qu'il juge opportuns.

En outre, le conseil d'administration exerce les pouvoirs spéciaux qui lui sont conférés par la loi

21.3.2.2 Direction générale (article 14 des statuts)

La direction générale de la société est assumée, sous sa responsabilité, soit par le président du conseil d'administration, soit par une autre personne physique nommée par le conseil d'administration et portant le titre de directeur général.

Le directeur général est investi des pouvoirs les plus étendus pour agir en toutes circonstances au nom de la société. Il exerce ses pouvoirs dans la limite de l'objet social et sous réserve de ceux que la loi attribue expressément aux assemblées d'actionnaires et au conseil d'administration.

Il représente la société dans ses rapports avec les tiers. La société est engagée même par les actes du directeur général qui ne relèvent pas de l'objet social, à moins qu'elle ne prouve que le tiers savait que l'acte dépassait cet objet ou qu'il ne pouvait l'ignorer compte tenu des circonstances, étant exclu que la seule publication des statuts suffise à constituer cette preuve.

Le directeur général ne peut être âgé de plus de 75 ans. Si le directeur général atteignait cette limite d'âge, il serait réputé démissionnaire d'office. Son mandat se prolongerait cependant jusqu'à la réunion la plus prochaine du conseil d'administration au cours de laquelle le nouveau directeur général serait nommé.

Lorsque le directeur général a la qualité d'administrateur, la durée de ses fonctions ne peut excéder celle de son mandat d'administrateur.

Le conseil d'administration peut le révoquer à tout moment. Si la révocation est décidée sans juste motif, elle peut donner lieu à dommage intérêts, sauf lorsque le directeur général assume les fonctions de président du conseil d'administration.

Sur simple délibération prise à la majorité des voix des administrateurs présents ou représentés, le conseil d'administration choisit entre les deux modalités d'exercice de la direction générale visées au premier alinéa du paragraphe

Les actionnaires et les tiers sont informés de ce choix dans les conditions légales et réglementaires.

Le choix du conseil d'administration ainsi effectué reste en vigueur jusqu'à une décision contraire du conseil ou, au choix du conseil, pour la durée du mandat du directeur général.

Lorsque la direction générale de la société est assumée par le président du conseil d'administration, les dispositions applicables au directeur général lui sont applicables.

Conformément aux dispositions de l'article 706-43 du Code de procédure pénale, le directeur général peut valablement déléguer à toute personne de son choix le pouvoir de représenter la société dans le cadre des poursuites pénales qui pourraient être engagées à l'encontre de celle-ci.

Sur la proposition du directeur général, le conseil d'administration peut donner mandat à une ou plusieurs personnes physiques d'assister le directeur général en qualité de directeur général délégué.

En accord avec le directeur général, le conseil d'administration détermine l'étendue et la durée des pouvoirs conférés aux directeurs généraux délégués. Le conseil d'administration fixe leur rémunération. Lorsqu'un directeur général délégué à la qualité d'administrateur, la durée de ses fonctions ne peut excéder celle de son mandat d'administrateur.

A l'égard des tiers, les directeurs généraux délégués disposent des mêmes pouvoirs que le directeur général ; les directeurs généraux délégués ont notamment le pouvoir d'ester en justice.

Le nombre de directeurs généraux délégués ne peut être supérieur à cinq.

Le ou les directeurs généraux délégués sont révocables à tout moment par le conseil d'administration, sur proposition du directeur général. Si la révocation est décidée sans juste motif, elle peut donner lieu à dommages-intérêts.

Un directeur général délégué ne peut être âgé de plus de 65 ans. Si un directeur général délégué en fonction atteignait cette limite d'âge, il serait réputé démissionnaire d'office. Son mandat se prolongerait cependant jusqu'à la réunion la plus prochaine du conseil d'administration au cours de laquelle un nouveau directeur général délégué pourrait éventuellement être nommé.

Lorsque le directeur général cesse ou est empêché d'exercer ses fonctions, le ou les directeurs généraux délégués conservent, sauf décision contraire du conseil d'administration, leurs fonctions et leurs attributions jusqu'à la nomination du nouveau directeur général.

21.3.3 Droits, privilèges et restrictions attachés aux actions de la Société

21.3.3.1 Formes des titres (article 7 des statuts)

Les actions entièrement libérées revêtent la forme nominative ou au porteur, au choix de chaque actionnaire en ce qui le concerne, sous réserve, toutefois, de l'application des dispositions légales relatives à la forme des actions détenues par certaines personnes physiques ou morales. Les actions non entièrement libérées revêtent obligatoirement la forme nominative.

Les actions donnent lieu à une inscription en compte dans les conditions et selon les modalités prévues par les dispositions légales et réglementaires en vigueur.

La propriété des actions délivrées sous la forme nominative résulte de leur inscription en compte nominatif.

21.3.3.2 Droits de vote (extrait de l'article 9 des statuts)

Sauf dans les cas où la loi en dispose autrement, et sauf le droit de vote double prévu ci-après, chaque actionnaire a autant de droits de vote et exprime en assemblée autant de voix qu'il possède d'actions libérées des versements exigibles. A égalité de valeur nominale, et sauf le droit de vote double prévu ci-après, chaque action de capital ou de jouissance donne droit à une voix.

Un droit de vote double de celui conféré aux autres actions, eu égard à la quotité du capital social qu'elles représentent, est attribué à toutes les actions entièrement libérées (quelle que soit leur catégorie) pour lesquelles il sera justifié d'une inscription nominative depuis deux ans au moins au nom du même actionnaire, étant précisé que la conversion d'actions de préférence en actions ordinaires sera sans incidence sur le calcul du délai de détention. Ce droit est conféré également dès leur émission en cas d'augmentation du capital par incorporation de réserves, bénéfiques ou primes d'émission, aux actions nominatives attribuées gratuitement à un actionnaire à raison d'actions anciennes pour lesquelles il bénéficie déjà de ce droit.

21.3.3.3 Droits aux dividendes et profits (extraits des articles 9, 21 et 22 des statuts)

Chaque action donne droit, dans la propriété de l'actif social, dans le partage des bénéfiques, et dans le boni de liquidation à une quotité proportionnelle au nombre et à la valeur nominale des actions existantes.

Chaque fois qu'il est nécessaire de posséder plusieurs actions, qu'elles soient ou non de préférence, ou valeurs mobilières pour exercer un droit quelconque, les actionnaires ou titulaires de valeurs mobilières font leur affaire personnelle du groupement du nombre d'actions ou de valeurs mobilières nécessaire.

Sur le bénéfice de l'exercice social, diminué le cas échéant des pertes antérieures, il est obligatoirement fait un prélèvement d'au moins cinq pour cent (5 %) affecté à la formation d'un fonds de réserve dit "réserve légale". Ce prélèvement cesse d'être obligatoire lorsque le montant de la réserve légale atteint le dixième du capital social.

Le bénéfice distribuable est constitué par le bénéfice de l'exercice diminué des pertes antérieures et du prélèvement prévu à l'alinéa précédent, et augmenté du report bénéficiaire.

S'il résulte des comptes de l'exercice, tels qu'approuvés par l'assemblée générale, l'existence d'un bénéfice distribuable, l'assemblée générale décide de l'inscrire à un ou plusieurs postes de réserve dont elle règle l'affectation ou l'emploi, de le reporter à nouveau ou de le distribuer sous forme de dividendes.

Après avoir constaté l'existence de réserves dont elle a la disposition, l'assemblée générale peut décider la distribution de sommes prélevées sur ces réserves. Dans ce cas, la décision indique expressément les postes de réserves sur lesquels ces prélèvements sont effectués. Toutefois, les dividendes sont prélevés en priorité sur le bénéfice distribuable de l'exercice.

Les modalités de mise en paiement des dividendes sont fixées par l'assemblée générale ou, à défaut, par le conseil d'administration.

Toutefois, la mise en paiement des dividendes doit avoir lieu dans le délai maximal de neuf mois après la clôture de l'exercice.

L'assemblée générale statuant sur les comptes de l'exercice peut accorder à chaque actionnaire, pour tout ou partie du dividende mis en distribution, une option entre le paiement du dividende en numéraire ou en actions.

De la même façon, l'assemblée générale ordinaire, statuant dans les conditions prévues à l'article L. 232-12 du code de commerce, peut accorder à chaque actionnaire un acompte sur dividendes et pour tout ou partie dudit acompte sur dividende, une option entre le paiement de l'acompte sur dividende en numéraire ou en actions. (...)

21.3.3.4 Droit préférentiel de souscription

Les actions de la Société bénéficient d'un droit préférentiel de souscription aux augmentations de capital dans les conditions prévues par le code de commerce.

21.3.3.5 Limitation des droits de vote

Aucune clause statutaire ne restreint le droit de vote attaché aux actions.

21.3.3.6 Titres au porteur identifiables

La Société pourra, dans les conditions légales et réglementaires en vigueur, demander à tout moment, contre rémunération à sa charge, à tout organisme habilité, le nom, ou, s'il s'agit d'une personne morale, la dénomination sociale, la nationalité et l'adresse des détenteurs de titres conférant immédiatement ou à terme le droit de vote dans ses propres assemblées d'actionnaires, ainsi que la quantité de titres détenue par chacun d'eux et, le cas échéant, les restrictions dont ces titres peuvent être frappés.

21.3.3.7 Rachat par la Société de ses propres actions

Se référer au paragraphe 21.1.4 « Acquisition par la Société de ses propres actions ».

21.3.4 Modalités de modification des droits des actionnaires

Les droits des actionnaires tels que figurant dans les statuts de la Société ne peuvent être modifiés que par l'assemblée générale extraordinaire des actionnaires de la Société.

21.3.5 Assemblées générales d'actionnaires

21.3.5.1 Tenue des assemblées (article 19 des statuts)

Les assemblées générales sont convoquées et réunies dans les conditions fixées par la loi.

Lorsque la Société souhaite recourir à la convocation par télécommunication électronique aux lieux et place d'un envoi postal, elle doit préalablement recueillir l'accord des actionnaires intéressés qui indiqueront leur adresse électronique.

Les réunions ont lieu au siège social ou en tout autre lieu précisé dans l'avis de convocation.

Le droit de participer aux assemblées est régi par les dispositions légales et réglementaires en vigueur et est notamment subordonné à l'inscription comptable des titres au nom de l'actionnaire ou de l'intermédiaire inscrit pour son compte au deuxième jour ouvré précédant l'assemblée à zéro heure, heure de Paris, soit dans les comptes de titres nominatifs tenus par la Société, soit dans les comptes de titres au porteur tenus par l'intermédiaire habilité.

L'actionnaire, à défaut d'assister personnellement à l'assemblée, peut choisir entre l'une des trois formules suivantes :

- donner une procuration dans les conditions autorisées par la loi et la réglementation,
- voter par correspondance, ou
- adresser une procuration à la Société sans indication de mandat,
- dans les conditions prévues par la loi et les règlements.

Le conseil d'administration peut organiser, dans les conditions prévues par la loi et les règlements en vigueur, la participation et le vote des actionnaires aux assemblées par visioconférence ou par des moyens de télécommunication permettant leur identification. Si le conseil d'administration décide d'exercer cette faculté pour une assemblée donnée, il est fait état de cette décision du conseil dans l'avis de réunion et/ou de convocation. Les actionnaires participant aux assemblées par visioconférence ou par l'un quelconque des autres moyens de télécommunication visés ci-dessus, selon le choix du conseil d'administration, sont réputés présents pour le calcul du quorum et de la majorité.

Les assemblées sont présidées par le président du conseil d'administration ou, en son absence, par le directeur général, par un directeur général délégué s'il est administrateur, ou par un administrateur spécialement délégué à cet effet par le conseil. A défaut, l'assemblée élit elle-même son président.

Les fonctions de scrutateurs sont remplies par les deux membres de l'assemblée présents, et acceptant ces fonctions, qui disposent du plus grand nombre de voix. Le bureau désigne le secrétaire, lequel peut être choisi en dehors des actionnaires.

Il est tenu une feuille de présence dans les conditions prévues par la loi.

L'assemblée générale ordinaire réunie sur première convocation ne délibère valablement que si les actionnaires présents ou représentés possèdent au moins le cinquième des actions ayant le droit de vote. L'assemblée générale ordinaire réunie sur deuxième convocation délibère valablement quel que soit le nombre d'actionnaires présents ou représentés.

Les délibérations de l'assemblée générale ordinaire sont prises à la majorité des voix des actionnaires présents ou représentés.

L'assemblée générale extraordinaire réunie sur première convocation ne délibère valablement que si les actionnaires présents ou représentés possèdent au moins le quart des actions ayant le droit de vote. L'assemblée générale extraordinaire, réunie sur deuxième convocation, ne délibère valablement que si les actionnaires présents ou représentés possèdent au moins le cinquième des actions ayant le droit de vote.

Les délibérations de l'assemblée générale extraordinaire sont prises à la majorité de deux tiers des actionnaires présents ou représentés.

Les copies ou extraits des procès-verbaux de l'assemblée sont valablement certifiés par le président du conseil d'administration, par un administrateur exerçant les fonctions de directeur général ou par le secrétaire de l'assemblée.

21.3.5.2 Pouvoirs des assemblées (article 19 des statuts)

Les assemblées générales ordinaires et extraordinaires exercent leurs pouvoirs respectifs dans les conditions prévues par la loi.

21.3.6 Dispositifs permettant de retarder, différer ou empêcher un changement de contrôle

Les statuts de la Société ne contiennent pas de dispositifs permettant de retarder, différer ou empêcher un changement de contrôle.

21.3.7 Stipulations particulières régissant les modifications du capital

Il n'existe aucune stipulation particulière dans les statuts de la Société régissant les modifications de son capital.

22 CONTRATS IMPORTANTS

A l'exception des contrats décrits ci-dessous, la Société n'a pas conclu de contrats significatifs autres que ceux conclus dans le cours normal des affaires, étant précisé que la Société a conclu plusieurs contrats de développement collaboratifs avec de grands groupes pharmaceutiques dans le cadre du développement de nouvelles formulations innovantes. Cependant, à ce stade du développement de la Société, aucun de ces contrats de collaboration ne se situe dans une phase suffisamment avancée sur le plan technique pour lui conférer une importance stratégique majeure (se référer aux paragraphes 6.1 et 11.3 du présent document de référence).

22.1 Contrat OSEO Innovation en date du 12 mars 2007

Dans le cadre du projet Ostéoporose, la Société a conclu un contrat avec OSEO en date du 12 mars 2007 en vertu duquel la Société a bénéficié d'une avance remboursable d'un montant total de 2.250.000 euros pour le développement d'un nouveau système de libération locale et contrôlée des facteurs de croissance pour la régénération osseuse. L'ensemble des conditions techniques et financières ayant été réalisées la Société a perçu l'intégralité de cette aide remboursable en quatre versements intervenus entre le 15 mars 2007 et le 15 février 2010.

Conformément aux termes du contrat, un montant de 700.000 € était remboursable au plus tard le 31 mars 2013 au titre de l'acquis technique, et quelle que soit l'issue du programme A ce titre, la Société a remboursé la première échéance pour un montant de 300.000 euros en 2012 et un deuxième montant de 400.000 euros a été remboursé le 1^{er} avril 2013.

Au cours du mois de mars 2014, la Société a formulé une demande de constat d'échec commercial et technique sur ce dossier. En juin 2015, la Société a obtenu d'OSEO le constat de l'échec partiel sur ce projet, conduisant à la reconnaissance d'une subvention de 1.050.000 euros, le solde de 500.000 euros ayant été remboursé au 30 septembre 2015.

L'avance est donc ainsi soldée à fin décembre 2015.

22.2 Contrats OSEO Innovation en date du 25 avril 2012

Dans le cadre du projet Insuline, la Société a conclu un contrat avec OSEO en date 25 avril 2012 en vertu duquel la Société a bénéficié d'une avance remboursable d'un montant total de 800.000 euros pour le développement d'une formulation d'insuline « humaine » à action rapide et l'étude clinique de Phase 2a. L'ensemble des conditions techniques et financières ayant été réalisées la Société a perçu l'intégralité de cette aide remboursable le 30 avril 2012.

En cas de réussite du programme, la Société s'est engagée à rembourser à OSEO la somme de 800.000 euros suivant les modalités précisées ci-après :

(iii) La Société s'est engagée à rembourser à OSEO la totalité de la somme prêtée selon l'échéancier suivant :

- 32.500 euros au plus tard le 31 mars 2017,
- 32.500 euros au plus tard le 30 juin 2017,
- 32.500 euros au plus tard le 30 septembre 2017,
- 32.500 euros au plus tard le 31 décembre 2017, et
- 37.500 euros au plus tard le 31 mars 2018,
- 37.500 euros au plus tard le 30 juin 2018,
- 37.500 euros au plus tard le 30 septembre 2018,

- 37.500 euros au plus tard le 31 décembre 2018, et
- 50.000 euros au plus tard le 31 mars 2019,
- 50.000 euros au plus tard le 30 juin 2019,
- 50.000 euros au plus tard le 30 septembre 2019,
- 50.000 euros au plus tard le 31 décembre 2019, et
- 80.000 euros au plus tard le 31 mars 2020,
- 80.000 euros au plus tard le 30 juin 2020,
- 80.000 euros au plus tard le 30 septembre 2020,
- 80.000 euros au plus tard le 31 décembre 2020.

(iv) En cas de cessions de licences ou de commercialisation, la Société s'est engagée à verser à OSEO, au plus tard le 31 mars de chaque année et à compter du 1er janvier 2014 :

- 44,82% du produit, hors taxes, des cessions ou concessions de licences, de brevets ou de savoir-faire, perçu au cours de l'année calendaire précédente lorsque lesdites cessions ou concessions portent sur tout ou partie des résultats du programme aidé, et
- 44.82% du produit, hors taxes, généré par la commercialisation et notamment la vente à un tiers ou l'utilisation par la Société pour ses besoins propres des prototypes, pré-séries, maquettes, réalisés dans le cadre du programme aidé.

Dans ce cas, les sommes versées s'imputeront en priorité et à due concurrence sur l'ultime échéance due à OSEO Innovation, telle que détaillée dans l'échéancier ci-dessus, et le cas échéant, sur la pénultième.

En cas d'échec technique ou commercial du programme, même partiel, compte tenu de la nature des travaux réalisés dans le cadre du projet Insuline humaine rapide, la Société s'est engagée à rembourser à OSEO une somme minimum de 280.000 euros, y compris, selon les modalités suivantes :

- 32.500 euros au plus tard le 31 mars 2017,
- 32.500 euros au plus tard le 30 juin 2017,
- 32.500 euros au plus tard le 30 septembre 2017,
- 32.500 euros au plus tard le 31 décembre 2017, et
- 37.500 euros au plus tard le 31 mars 2018,
- 37.500 euros au plus tard le 30 juin 2018,
- 37.500 euros au plus tard le 30 septembre 2018,
- 37.500 euros au plus tard le 31 décembre 2018.

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Au cours de la période allant du 1^{er} octobre 2013 au 30 septembre 2014, la Société n'ayant pas engagé de dépenses de prospection sur les marchés visés, le contrat est résilié. Par conséquent, la Société est entrée en période d'amortissement sur les sommes reçues jusqu'alors, c'est-à-dire 91 milliers d'euro et selon les modalités prévues au contrat et figurant ci-dessus.

22.4 Contrat de Licence et de collaboration avec Eli Lilly

Se reporter au paragraphe 11.3.2. du présent document de référence.

22.5 Acquisition d'une licence exclusive sur une nanotechnologie (DriveIn®)

Se reporter au paragraphe 11.3.3. du présent document de référence.

23 INFORMATIONS PROVENANT DE TIERS, DECLARATIONS D'EXPERTS ET DECLARATIONS D'INTERETS

23.1 Désignation des experts

Néant.

23.2 Désignation des tiers

Néant.

24 DOCUMENTS ACCESSIBLES AU PUBLIC

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

Les statuts, procès-verbaux des assemblées générales et autres documents sociaux de la Société, ainsi que les informations financières historiques et toute évaluation ou déclaration établie par un expert à la demande de la Société devant être mis à la disposition des actionnaires conformément à la législation applicable, peuvent être consultés, sans frais, au siège social de la Société.

L'information réglementée au sens des dispositions du Règlement général de l'AMF est également disponible sur le site Internet de la Société (www.adocia.com).

25 INFORMATIONS SUR LES PARTICIPATIONS

A la date de dépôt du présent document de référence, la Société détient 100% d'une filiale Adocia, Inc., basée aux Etats-Unis (se reporter au chapitre 7 du présent document de référence).

26 GLOSSAIRE

AFSSAPS	Agence Française de Sécurité Sanitaire et Produits de Santé. Cette autorité évalue la sécurité d'emploi des produits de santé, assure leur surveillance, contrôle leur qualité en laboratoire et inspecte leurs sites de fabrication, de distribution et d'essais, et mène également des actions d'information pour le bon usage des produits de santé
Amphiphile	Espèce chimique possédant concomitamment un groupement hydrophile (soluble dans l'eau ou dans un solvant) et un groupement hydrophobe (non soluble dans l'eau ou dans un solvant). Les caractères hydrophile ou hydrophobe des groupes sont notamment liés à leur capacité ou à leur absence de capacité à former des interactions électrostatiques avec l'eau ou un solvant
Ankylose	Immobilité d'une articulation suite à une blessure ou une maladie
Anticoagulation	Phénomène qui s'oppose à la transformation du sang liquide en une substance plus ou moins gélatineuse et plus consistante
Artériopathie	Désigne toute maladie des artères
Autorisation de mise sur le marché (AMM)	Homologation d'un médicament par les autorités de santé préalablement à sa mise sur le marché
Barrière endothéliale	Barrière de perméabilité sélective qui permet et régule les échanges de molécules de taille variable (eau, sels, protéines...) entre le sang et les tissus
Biosimilaire	Forme générique d'un médicament dont le brevet a échoué
Bonnes Pratiques de Fabrication	Notion d'assurance de la qualité, en anglais « Good Manufacturing Practices – GMP », établies par la Commission européenne et s'appliquant à la fabrication de médicaments à usage humain ou vétérinaire
Carcinome épidermoïde	Forme de cancer cutanée
Cellules somatiques	Ensemble des cellules autres que les cellules germinales ou sexuelles
Clamp euglycémique	Méthode de référence adaptée à la recherche clinique pour mesurer la sensibilité à l'insuline
Coacervation	Phénomène de séparation en deux phases de certaines solutions macromoléculaires
Comité Consultatif National d'Éthique pour les Sciences de la Vie et de la Santé	Organisme français indépendant dont la principale mission est de produire des avis et des rapports du point de vue éthique sur les progrès de la science
Complexe	Edifice formé par plusieurs entités chimiques indépendantes
Compliance	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 de un dalton étant équivalente à la masse de l'atome d'hydrogène.
Lésion ostéoarticulaire	Lésion touchant à la fois les os et les articulations
Leucémie	Cancer des cellules de la moelle osseuse
Ligand	Désigne, en chimie, un atome, un ion ou une molécule ayant la capacité de lier à un ou plusieurs atomes ou ions centraux
Lymphome	Tumeur maligne développée à partir du système lymphatique
Maladie de Crohn	Maladie inflammatoire chronique du système digestif
Médecine régénérative	Consiste à utiliser des cellules humaines afin de réparer ou d'améliorer les fonctions d'un organe endommagé
Neuropathie	Désigne toute atteinte du système nerveux
Pancréas	Glande proche de l'estomac
Pansement primaire	Pansement qui recouvre directement la plaie sous différentes formes : plaques découpables, pâtes, poudres, maintient un milieu chaud et humide et permet l'absorption des exsudats
Pharmacocinétique	Etude du devenir du médicament dans l'organisme et de l'influence de ce dernier sur le médicament. La pharmacocinétique d'un médicament peut se décomposer en quatre temps : l'absorption, la diffusion dans l'organisme, le métabolisme du médicament et son élimination par l'organisme
Pharmacodynamie	Etude des effets du médicament sur l'organisme et notamment, de l'interaction entre récepteur cellulaire et principe thérapeutique
Pharmacopée européenne	Recueil des exigences en matière de contrôle de la qualité des médicaments rédigées par la Direction Européenne de la Qualité du Médicament & Soins de Santé qui est une organisation du Conseil de l'Europe
Plaie chronique	Perte significative des couches superficielles de la peau (derme et épiderme) qui se caractérise généralement par une absence de cicatrisation

	après un délai de 6 semaines à partir de son apparition et ce, quelles que soient les conditions de prise en charge
Polyarthrite rhumatoïde	Maladie dégénérative inflammatoire chronique caractérisée par l'inflammation de plusieurs articulations
Polymère	Substance chimique formée de molécules caractérisées par la répétition d'un ou plusieurs atomes ou groupes d'atomes
Polysaccharide	Sucre complexe constitué de plusieurs sucres simples appartenant à la famille des polymères
Preuve du concept	Démonstration de faisabilité et d'efficacité d'un produit thérapeutique
Prévalence	Mesure de l'état de santé d'une population à un instant donné calculée en rapportant à cette population totale, le nombre de cas de maladies
Procédure UDRP	Uniform Dispute Resolution Policy. Principes édictés par l'Internet Corporation for Assigned Names and Numbers (ICANN) pour permettre le règlement de litiges relatifs au nom de domaine.
Protéine	Macromolécule composée d'acides aminés reliés par des liaisons peptidiques qui assurent de multiples fonctions au sein de l'organisme
Sanie	Matière purulente fétide mélangée de sang
Sclérose en plaques	Maladie qui touche le système nerveux central, en particulier le cerveau, les nerfs optiques et la moelle épinière
Sorbitol	Sucre-alcool
SOP	Standard Operating Procedures. Procédures écrites détaillées conçues pour assurer la comparabilité et l'uniformité des études de performance d'un produit pharmaceutique spécifique
Stase	Diminution ou arrêt de la circulation d'un liquide
Streptocoque	Bactéries dont certaines espèces sont sources d'infections
Transgénèse	Ensemble des techniques visant à introduire un gène étranger dans le génome d'un organisme, en vue d'obtenir un organisme génétiquement modifié
Tryptophane	Acide aminé constituant des protéines. Il est essentiel car il ne peut être synthétisé par l'organisme et doit être apporté par l'alimentation
UI	Unité Internationale. En pharmacologie, unité de mesure pour la quantité d'une substance basée sur son activité biologique. 1 UI d'insuline est l'équivalent biologique d'environ 45,5 µg d'insuline cristalline pure
United States Pharmacopeia – National Formulary	Recueil des exigences en matière de contrôle de la qualité notamment des médicaments, des excipients et des dispositifs médicaux édictées par la United States Pharmacopeial Convention. La FDA a la charge de veiller au respect de ces exigences sur le territoire des Etats-Unis. Ces normes sont

développées et appliquées dans plus de 130 pays dans le monde

ADOCIA

Société anonyme au capital de 684.636,30 euros
Siège social : 115 avenue Lacassagne - 69003 Lyon
487 647 737 R.C.S. Lyon

RAPPORT DU PRESIDENT DU CONSEIL D'ADMINISTRATION SUR LE GOUVERNEMENT D'ENTREPRISE, LE CONTROLE INTERNE ET LA GESTION DES RISQUES

Mesdames, Messieurs,

Conformément aux dispositions de l'article L. 225-37 du code de commerce, j'ai l'honneur de vous rendre compte dans le présent rapport, en ma qualité de président du conseil d'administration, de la composition, des conditions de préparation et d'organisation des travaux de ce conseil au cours de l'exercice 2015 ainsi que des procédures de contrôle interne et de gestion des risques mises en place par la Société.

Ce rapport, préparé par la direction administrative et financière de la Société, a été soumis au comité d'audit puis approuvé par le conseil d'administration lors de sa réunion du 15 mars 2016.

1. Gouvernement d'entreprise

Jusqu'au 24 octobre 2011, Adocia était constituée sous forme de société par actions simplifiée. Dans le cadre de son introduction en bourse, la Société a été transformée, le 24 octobre 2011, en société anonyme à conseil d'administration et a adopté de nouvelles règles de gouvernance. Les actionnaires ont nommé un conseil d'administration composé de six membres, dont cinq membres étaient déjà membres du conseil d'administration de la Société sous son ancienne forme de société par actions simplifiée.

Le conseil d'administration, lors de sa séance du 24 octobre 2011, s'est doté d'un règlement intérieur qui précise notamment, le rôle et la composition du conseil, les principes de conduite et les obligations des membres du conseil d'administration de la Société et les modalités de fonctionnement du conseil d'administration et des comités et précise les règles de détermination de la rémunération de leurs membres. Le règlement intérieur du conseil est disponible sur le site de la Société (www.adocia.fr).

La Société a choisi de se référer, pour organiser sa gouvernance, au code de gouvernement d'entreprise pour les valeurs moyennes et petites tel qu'il a été publié en décembre 2009 par MiddleNext et validé en tant que code de référence par l'Autorité des marchés financiers (le « Code MiddleNext »). Le conseil d'administration, lors de sa séance du 11 octobre 2011, après avoir pris connaissance des éléments présentés dans la rubrique « points de vigilance » du Code MiddleNext, a ainsi décidé d'adopter ce code comme code de référence de gouvernement d'entreprise.

1.1. Composition du Conseil d'administration

En vertu des dispositions légales et statutaires, le conseil d'administration est composé de trois administrateurs au moins et de dix-huit au plus, nommés par l'assemblée générale des actionnaires pour une durée de trois ans et rééligibles au terme de leur mandat. En cas de vacance, les administrateurs peuvent être cooptés dans les conditions prévues par la loi et les règlements applicables.

Conformément à son règlement intérieur, le conseil d'administration compte en son sein au moins deux administrateurs indépendants au sens du Code MiddleNext. Sont réputés avoir la qualité de membres indépendants les membres du Conseil qui n'entretiennent aucune relation avec la Société, son groupe ou sa direction, susceptible de compromettre l'exercice de leur liberté de jugement.

La Société dispose, en la personne de Mme Dominique Takizawa et de Mme Ekaterina Smirnyagina, de deux administrateurs indépendants au sens des dispositions du Code MiddleNext.

Le recrutement d'un ou plusieurs autres administrateurs indépendants est envisagé par la Société dans le cadre de l'amélioration de sa gouvernance d'entreprise.

L'indépendance des membres du conseil est examinée par ce dernier sur la base des critères suivants édictés par le Code MiddleNext :

- n'être ni salarié ou mandataire social dirigeant de la Société, ni salarié ou mandataire social dirigeant de l'une de ses filiales et ne pas l'avoir été au cours des trois dernières années ;
- ne pas être client, fournisseur ou banquier significatif de la Société ou de son groupe, ou non significatif dont la Société ou son groupe représente une part significative de l'activité ;
- ne pas être actionnaire de référence de la Société ;
- ne pas avoir de lien familial proche avec un mandataire social ou un actionnaire de référence de la Société; et
- ne pas avoir été auditeur de la Société au cours des trois dernières années.

Au moins un des membres indépendants doit, en outre, avoir des compétences particulières en matière financière ou comptable pour pouvoir être nommé au comité d'audit.

Au 31 décembre 2015, le conseil d'administration de la Société était constitué de six administrateurs.

Les mandats des administrateurs arriveront à échéance à l'issue de l'assemblée générale des actionnaires qui statuera sur les comptes de l'exercice clos le 31 décembre 2016 ; exception faite pour Mme Ekaterina SMIRNYAGINA qui a été nommée lors de l'assemblée générale à caractère mixte du 18 juin 2013, pour laquelle son mandat arrivera à échéance à l'issue de l'assemblée générale des actionnaires qui statuera sur les comptes de l'exercice clos le 31 décembre 2015.

Nom ou dénomination sociale	Fonctions
Gérard Soula	Président du conseil d'administration et directeur général
Olivier Soula	Administrateur et directeur général délégué
Olivier Martinez	Administrateur
Bpifrance Investissement représenté par Laurent Arthaud	Administrateur
Dominique Takizawa	Administrateur indépendant

La liste des autres mandats exercés par les administrateurs de la Société figure au paragraphe 14.1.2. du document de référence.

En date du 24 octobre 2011, le conseil d'administration a décidé de nommer Monsieur Gérard Soula en qualité de président du conseil d'administration et de directeur général. En sa qualité de président, il est chargé de l'organisation et de la direction des travaux du conseil d'administration, dont il rend compte à l'assemblée générale, et de veiller au bon fonctionnement des organes de la Société. En sa qualité de directeur général, il assure, sous sa responsabilité, la direction générale de la Société, représente la Société dans ses rapports avec les tiers, est investi des pouvoirs qui lui sont conférés par la loi pour agir en toute circonstance au nom de la Société.

En date du 19 décembre 2012, le conseil d'administration a décidé de nommer Monsieur Olivier Soula en qualité de directeur général délégué. Le directeur général délégué dispose à l'égard des tiers des mêmes pouvoirs que le directeur général.

En date du 25 février 2014, le conseil d'administration a reçu la démission de Monsieur Thierry Laugel. Le nombre d'administrateurs minimum étant respecté, il n'y a pas lieu de convoquer l'assemblée générale ordinaire en vue de compléter l'effectif du conseil d'administration.

1.2. Missions du conseil d'administration

Le conseil est soumis aux dispositions du code de commerce, des articles 11 à 13 des statuts de la Société et du règlement intérieur qu'il a adopté.

Ce règlement est disponible sur le site internet d'Adocia (www.adocia.com).

Le conseil est chargé notamment :

- de déterminer les orientations de l'activité de la Société et de veiller à leur mise en œuvre. Sous réserve des pouvoirs expressément attribués aux assemblées d'actionnaires et dans la limite de l'objet social, il se saisit de toute question intéressant la bonne marche de la société et règle par ses délibérations les affaires qui la concernent,
- de nommer le président du conseil, le directeur général et les directeurs généraux délégués et de fixer leur rémunération,
- d'autoriser les conventions et engagements visés aux articles L. 225-38 et L. 225-42-1 du code de commerce, et
- d'approuver le rapport du président du conseil sur le gouvernement d'entreprise et le contrôle interne.

Il veille à la qualité de l'information fournie aux actionnaires ainsi qu'aux marchés.

1.3. Conditions de préparation et d'organisation des travaux du conseil

Pour participer efficacement aux travaux et aux délibérations du conseil, chaque membre se fait communiquer les documents qu'il estime utiles. Les demandes à cet effet sont formulées auprès du président ou, le cas échéant, auprès de tout dirigeant de la Société (directeur général ou directeur général délégué).

Chaque membre du conseil est autorisé à rencontrer les principaux dirigeants de l'entreprise, à condition d'en informer préalablement le président du conseil et le directeur général.

Le conseil est régulièrement informé par le directeur général de la situation financière, de la trésorerie, des engagements financiers et des événements significatifs de la Société et du groupe.

Enfin, tout nouveau membre du conseil peut demander à bénéficier d'une formation sur les spécificités de la Société et de son groupe, leurs métiers et leurs secteurs d'activités.

Les membres du conseil sont convoqués par tout moyen, même verbalement.

Sont adressés, remis ou mis à disposition des membres du conseil, dans un délai raisonnable préalable à la réunion, tous les documents ou projets de documents, de nature à les informer sur l'ordre du jour et sur toutes questions qui sont soumises à l'examen du conseil.

Un dossier détaillant le contenu des sujets à l'ordre du jour, préparé par la Direction générale, est remis à chaque administrateur en séance.

Chaque réunion fait l'objet d'un procès-verbal dont le projet est transmis aux administrateurs pour recueillir leurs observations. Le procès-verbal définitif est approuvé lors de la séance suivante et signé par le président et un autre administrateur du conseil ayant participé à la réunion. Les représentants du comité d'entreprise assistent aux réunions ainsi que les commissaires aux comptes de la Société à l'occasion des conseils d'arrêté annuel et semestriel des comptes. Le conseil d'administration est assisté de trois comités permanents dont les attributions et le mode de fonctionnement sont précisés par le règlement intérieur : le comité d'audit, le comité des rémunérations et le comité scientifique. Le règlement intérieur prévoit également la possibilité de créer tout autre comité dont il fixe la composition et les attributions aussi souvent que l'intérêt social l'exige.

Conformément aux dispositions de la recommandation 15 du Code MiddleNext, le conseil est invité à s'interroger annuellement sur son fonctionnement. Le conseil d'administration, nommé le 24 octobre 2011, a fixé dans son règlement intérieur les modalités selon lesquelles il procède à cette évaluation.

1.4. Compte-rendu de l'activité du Conseil au cours de l'exercice 2015

Au cours de l'exercice écoulé, le conseil d'administration de la Société s'est réuni à douze reprises, les 30 janvier, 19 février, 3, 25, 26 et 31 mars, 27 mai, 20 juillet, 22 septembre, 10 novembre et 10 et 16 décembre 2015. Le président du conseil a présidé ces huit réunions, le taux de participation de l'ensemble des membres étant de 93%.

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

- Points sur le financement de la Société
- Placement privé
- Négociation en cours avec partenaires potentiels
- Avancement des projets
- Création de la filiale américaine

- Acquisition du bâtiment
- Points financiers :
 - Révisés trimestriels
 - Plan à 3 ans 2015-2018
 - Présentation et approbation du budget 2016.
 - Rapport du Comité des Rémunération :
 - Approbation des rémunérations
 - Attribution de stocks-options pour les salariés de la filiale US
 - Attribution de BSPCE et AGA aux Dirigeants
 - Attribution gratuite d'actions aux salariés du Groupe
 - Acquisition définitive d'actions gratuites.
 - Points à soumettre à l'Assemblée Générale des actionnaires :
 - Nomination d'un nouvel administrateur
 - Fixation des jetons de présence
 - Renouvellement des délégations et autorisations financières à consentir au conseil d'administration

1.5. Comité d'audit

Le conseil d'administration de la Société sous son ancienne forme de société par actions simplifiée avait mis en place un comité d'audit. Le conseil d'administration de la Société sous sa nouvelle forme de société anonyme a, lors de sa séance du 24 octobre 2011, décidé de maintenir ce comité d'audit précédemment mis en place.

La mission du comité d'audit est, avec indépendance par rapport aux dirigeants de la Société, d'assister le conseil d'administration et veiller à la sincérité des états financiers, à la qualité du contrôle interne, à la pertinence de l'information fournie ainsi qu'au bon exercice par les commissaires aux comptes de leur mission.

Le comité d'audit est chargé notamment :

- d'assurer le suivi du processus d'élaboration de l'information financière ;
- d'assurer le suivi de l'efficacité des systèmes de contrôle interne et de gestion des risques ;
- d'assurer le suivi du contrôle légal des comptes annuels et des comptes consolidés par les commissaires aux comptes ;
- d'émettre une recommandation sur les commissaires aux comptes dont la nomination proposée à l'assemblée générale et de revoir les conditions de leur rémunération ;
- d'assurer le suivi de l'indépendance des commissaires aux comptes ;
- d'examiner les conditions d'utilisation éventuelle des produits dérivés ;
- de prendre connaissance périodiquement de l'état des contentieux importants ; et
- de manière générale, d'apporter tout conseil et formuler toute recommandation appropriée dans les domaines ci-dessus au conseil d'administration.

Le comité d'audit est, si possible, composé au minimum de deux membres nommés par le conseil d'administration. La durée des fonctions des membres du comité d'audit coïncide avec celle de leur mandat de membre du conseil d'administration. Les membres du comité d'audit sont choisis parmi les membres du conseil d'administration et, dans la mesure du possible, deux tiers d'entre eux sont des membres indépendants, dont un disposant de compétences particulières en matière financière ou comptable, étant précisé que tous les membres possèdent des compétences minimales en matière financière et comptable.

A la date de dépôt du présent document de référence, les membres du comité d'audit sont :

- Madame Dominique Takizawa, membre indépendant et disposant de compétences financières et comptables, et
- Monsieur Olivier Martinez, administrateur.

Madame Dominique Takizawa assure la présidence de ce comité.

Il est précisé que Madame Takizawa est le membre du Conseil « ayant des compétences spécifiques en matière financière ou comptable », du fait de son expérience de près de 25 ans dans l'industrie pharmaceutique et des postes de direction générale qu'elle a tenus auprès de Sanofi Pasteur, Biomérieux et Institut Mérieux.

Ce nombre de deux a été jugé suffisant en l'état eu égard au nombre total d'administrateurs de la Société. Le règlement intérieur du comité d'audit, adopté le 24 octobre 2011 après approbation par le conseil d'administration, précise les missions du comité d'audit ainsi que ses modalités d'organisation, notamment le nombre minimum de réunions annuelles du comité. Il précise également que le comité peut entendre tout membre du conseil d'administration de la Société et procéder à la réalisation de tout audit interne ou externe sur tout sujet qu'il estime relever de sa mission. Le président du comité d'audit en informe au préalable le conseil d'administration. En particulier, le comité d'audit a la faculté de procéder à l'audition des personnes qui participent à l'élaboration des comptes ou à leur contrôle (vice-président finance, directeur administratif et financier et principaux responsables de la direction financière). Il dispose d'un droit de consultation directe, indépendant et confidentiel, des commissaires aux comptes.

Le comité d'audit s'est réuni trois fois au cours de l'exercice 2015, les 8 janvier, 25 février et 20 juillet 2015.

1.6. Comité des rémunérations

Le conseil d'administration de la Société sous son ancienne forme de société par actions simplifiée avait mis en place un comité des rémunérations. Le conseil d'administration de la Société sous sa nouvelle forme de société anonyme a, lors de sa séance du 24 octobre 2011, décidé de maintenir ce comité.

Le comité des rémunérations est notamment chargé :

- d'examiner les principaux objectifs proposés par la direction générale en matière de rémunération des dirigeants non mandataires sociaux de la Société, y compris les plans d'actions gratuites et d'options de souscription ou d'achat d'actions ;
- d'examiner la rémunération des dirigeants non mandataires sociaux, y compris les plans d'actions gratuites et d'options de souscription ou d'achat d'actions, les régimes de retraite et de prévoyance et les avantages en nature ;

- de formuler, auprès du conseil d'administration, des recommandations et propositions concernant :
 - la rémunération, le régime de retraite et de prévoyance, les avantages en nature, les autres droits pécuniaires, y compris en cas de cessation d'activité, des membres du conseil d'administration. Le comité propose des montants et des structures de rémunération et, notamment, des règles de fixation de la part variable prenant en compte la stratégie, les objectifs et les résultats de la Société ainsi que les pratiques du marché, et
 - les plans d'actions gratuites, d'options de souscription ou d'achat d'actions et tout autre mécanisme similaire d'intéressement et, en particulier, les attributions nominatives aux membres du conseil d'administration,
- d'examiner le montant total des jetons de présence et leur système de répartition entre les membres du conseil d'administration, ainsi que les conditions de remboursement des frais éventuellement exposés par les membres du conseil d'administration,
- de préparer et de présenter les rapports le cas échéant prévus par le règlement intérieur du conseil d'administration, et
- de préparer toute autre recommandation qui pourrait lui être demandée par le conseil d'administration en matière de rémunération.

De manière générale, le comité apporte tout conseil et formule toute recommandation appropriée dans les domaines ci-dessus.

Le Comité des rémunérations est, si possible, composé au minimum de deux membres nommés par le conseil d'administration étant précisé qu'aucun membre du conseil d'administration exerçant des fonctions de direction au sein de la Société ne peut être membre du comité. La durée des fonctions des membres du comité des rémunérations coïncide avec celle de leur mandat de membre du conseil d'administration.

A la date du présent document de référence, les membres du comité des rémunérations sont :

- Madame Ekaterina Smirnyagina
- Monsieur Laurent Arthaud

Dans le cadre de sa mission, le comité peut demander au président du conseil d'administration à bénéficier de l'assistance de tout cadre dirigeant de la Société dont les compétences pourraient faciliter le traitement d'un point à l'ordre du jour.

Au cours de l'exercice 2015, le comité a tenu deux conférences téléphoniques, les 23 juin et 15 décembre 2015.

1.8. Principes et règles qui déterminent la rémunération des mandataires sociaux

La Société applique l'ensemble des recommandations du Code MiddleNext relatives à la rémunération des dirigeants mandataires sociaux et à celle des administrateurs non dirigeants.

Les informations détaillées relatives à ces rémunérations et leur présentation figurent au chapitre 15 du document de référence établi au titre de l'année 2015.

Pour l'exercice 2015, la partie variable de la rémunération du directeur général et du directeur général délégué était fonction de certains objectifs qualitatifs liés à la maîtrise de la gestion financière, au

développement des collaborations, au lancement de certains essais cliniques, à la signature de contrats de faisabilité et l'intensification du développement de l'activité de la Société.

Le conseil d'administration a évalué le degré de réalisation de ces objectifs lors de sa réunion du 16 décembre 2015 et a décidé, sur proposition du comité des rémunérations, du montant des rémunérations attribuées au titre de l'exercice.

1.9. Autres éléments de gouvernance

Les dispositions relatives à la participation aux assemblées figurent à l'article 19 des statuts disponibles sur le site de la Société. Les informations visées à l'article L. 225-100-3 du Code de commerce, susceptibles d'avoir une incidence en cas d'offre publique, sont détaillées dans le document de référence.

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

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

2.1. Principes généraux de gestion des risques

A) Définition

Adocia poursuit la formalisation de sa démarche de gestion des risques. Cette démarche vise à identifier l'ensemble des risques et facteurs de risque pouvant affecter les activités et processus de l'entreprise et à définir les moyens permettant de gérer ces risques et de les maintenir ou de les ramener à un niveau acceptable pour la Société. Elle a pour vocation à englober toutes les typologies de risques et à s'appliquer à toutes les activités de la Société et du Groupe.

B) Les objectifs de la gestion des risques

Adocia adopte la définition de la gestion des risques proposée par l'Autorité des marchés financiers⁷¹, selon laquelle la gestion des risques est un levier de management de la Société qui contribue à :

- créer et préserver la valeur, les actifs et la réputation de la Société ;
- sécuriser la prise de décision et les processus de la Société pour favoriser l'atteinte des objectifs ;
- favoriser la cohérence des actions avec les valeurs de la Société ;
- mobiliser les collaborateurs autour d'une vision commune des principaux risques de la Société.

C) Composantes du dispositif de gestion des risques

Les facteurs de risques identifiés à ce jour par la Société sont présentés au chapitre 4 du document de référence 2015.

2.2. Articulation entre la gestion des risques et le contrôle interne

⁷¹ Guide de mise en œuvre du cadre de référence sur le contrôle interne adapté aux valeurs moyennes et petites mis à jour le 22 juillet 2010

La gestion des risques vise à identifier et analyser les principaux risques et facteurs de risque pouvant affecter les activités, processus et objectifs de l'entreprise et à définir les moyens permettant de maintenir ces risques à un niveau acceptable, notamment en mettant en place des mesures préventives et des contrôles qui relèvent du dispositif de contrôle interne.

Parallèlement, le dispositif de contrôle interne s'appuie notamment sur la gestion des risques pour identifier les principaux risques à maîtriser. Historiquement, la Société a élaboré et développé un dispositif de contrôle interne depuis l'origine de la Société, alors que la formalisation de la démarche de gestion des risques est plus récente. La Société s'engage maintenant dans une démarche d'articulation des deux dispositifs, qui vise notamment à identifier les modalités de contrôles dont doivent faire l'objet les processus clés de l'entreprise susceptibles d'être affectés par des risques analysés comme « majeurs ».

2.3. Principes généraux de contrôle interne

A) Définition

Adocia adopte la définition du contrôle interne proposée par l'Autorité des marchés financiers⁷², selon laquelle le contrôle interne est un dispositif mis en œuvre par la Société qui vise à assurer :

- la conformité aux lois et règlements ;
- l'application des instructions et orientations fixées par la direction générale ;
- le bon fonctionnement des processus internes de la Société ;
- la fiabilité des informations financières ; et

d'une façon générale, contribue à la maîtrise de ses activités, à l'efficacité de ses opérations et à l'utilisation efficiente de ses ressources.

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

B) Les composantes et acteurs du contrôle interne

Organisation

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

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

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

La Société a mis en place une organisation spécifique pour suivre les projets et s'assurer du respect des objectifs fixés par la Direction Générale, dans les délais et dans les budgets définis. Pour chacun

⁷² Guide de mise en œuvre du cadre de référence sur le contrôle interne adapté aux valeurs moyennes et petites mis à jour le 22 juillet 2010

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

Par ailleurs, la Société a mis en place dès 2006 un comité scientifique qui a pour mission de revoir les grandes orientations scientifiques de la Société. Il propose des méthodes et des stratégies pour l'atteinte des objectifs scientifiques de la Société. Il évalue les travaux menés par la Société et les résultats obtenus.

. Les travaux du département scientifique de la Société sont présentés aux membres de ce comité scientifique lors de réunions. Sur la base des données présentées, le ou les membres du Comité formulent des recommandations au Directeur de la Recherche et Développement, Monsieur Olivier Soula.

Les membres externes du comité scientifique sont Monsieur Jean Marie Lehn et Monsieur Bernard Cabane.

Les procédures relatives aux processus opérationnels

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

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

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

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

C) Les procédures relatives à l'information financière

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

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

Surveillance du dispositif de contrôle interne, revues régulières

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

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

Ces revues se font tout d'abord au sein du « CODIR », le Comité de Direction de la société qui est composé du Président directeur général, du Directeur de la R&D, du Directeur Administratif et Financier, et du Directeur du Business Développement. Ce comité se réunit au minimum une fois par semaine. Il revoit les données avec le reporting. Ces revues ont pour objet d'assurer que les informations relatives à chacun des éléments du champ d'application reflètent avec sincérité l'activité et la situation du Groupe.

Des revues des informations clés relatives à chaque activité sont également organisées lors du Comité Opérationnel (« COMOP ») qui se réunit toutes les 3 semaines, et qui regroupe les membres du CODIR et l'ensemble des chefs de services de la société.

D'une manière générale, l'ensemble des options comptables de la société est défini par le Directeur Financier, discuté avec la Direction générale et les Commissaires aux Comptes puis présenté au Comité d'Audit et débattu avec ce dernier. Ceci permet d'assurer une parfaite conformité des pratiques de la Société avec les normes françaises et internationales (IFRS) ainsi qu'une cohérence dans la présentation des comptes.

En fin de chaque année, un budget détaillé est préparé pour l'exercice suivant par le Directeur Financier et validé par la Direction générale. Ce budget est présenté au Conseil d'administration. A la fin de chaque trimestre, les équipes comptables mettent en œuvre une clôture des comptes sociaux des sociétés du Groupe.

Des revues budgétaires organisées avec l'ensemble des responsables opérationnels permettent d'assurer une validation analytique des écritures et une revue de l'ensemble des dépenses, et un *reporting* est préparé par le Directeur Financier à l'attention de la Direction générale et des administrateurs. Ce *reporting* est présenté et discuté périodiquement lors de séances du Conseil d'administration.

Toutefois, il est précisé que le contrôle interne mis en place au sein de la Société ne peut fournir une garantie absolue que les objectifs de la société seront atteints.

Acteurs du contrôle interne

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

Depuis la création de la Société, la Direction générale a exercé un rôle moteur pour définir et impulser le dispositif de contrôle interne puis la gestion des risques.

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

En 2015, la Société va continuer de faire vivre le système de gestion des risques et, à améliorer le suivi des plans d'action identifiés. Parallèlement, la Société va travailler à actualiser son dispositif de contrôle interne en prenant en compte l'évolution de son organisation interne et de son activité ainsi qu'une plus grande articulation avec le processus de gestion des risques.

Le conseil d'administration approuve les termes du présent rapport qui sera présenté à l'assemblée générale des actionnaires qui statuera sur les comptes de l'exercice 2015.

3. Représentation des femmes et des hommes au conseil d'administration

Conformément aux dispositions de la loi n°2011-103, du 27 janvier 2011 relative à la représentation équilibrée des femmes et des hommes au sein des conseils d'administration et de surveillance et à l'égalité professionnelle, à ce jour le conseil d'administration comprend deux femmes sur les six membres composant le conseil, en la personne de Madame Dominique Takizawa et Madame Ekaterina Smirnyagina.

Le président du conseil d'administration

Adocia
Exercice clos le 31 décembre 2015

Rapport des commissaires aux comptes, établi en application de l'article L. 225-235 du Code de commerce, sur le rapport du président du conseil d'administration de la société Adocia

ODICEO
115, boulevard de Stalingrad
B.P. 52038
69616 Villeurbanne Cedex
S.A. au capital de € 275.000

Commissaire aux Comptes
Membre de la compagnie
régionale de Lyon

ERNST & YOUNG et Autres
Tour Oxygène
10-12 boulevard Marius Vivier Merle
69393 Lyon cedex 03
S.A.S. à capital variable

Commissaire aux Comptes
Membre de la compagnie
régionale de Versailles

Adocia

Exercice clos le 31 décembre 2015

Rapport des commissaires aux comptes, établi en application de l'article L. 225-235 du Code de commerce, sur le rapport du président du conseil d'administration de la société Adocia

Aux Actionnaires,

En notre qualité de commissaires aux comptes de la société Adocia et en application des dispositions de l'article L. 225-235 du Code de commerce, nous vous présentons notre rapport sur le rapport établi par le président de votre société conformément aux dispositions de l'article L. 225-37 du Code de commerce au titre de l'exercice clos le 31 décembre 2015.

Il appartient au président d'établir et de soumettre à l'approbation du conseil d'administration un rapport rendant compte des procédures de contrôle interne et de gestion des risques mises en place au sein de la société et donnant les autres informations requises par l'article L. 225-37 du Code de commerce relatives notamment au dispositif en matière de gouvernement d'entreprise.

Il nous appartient :

- de vous communiquer les observations qu'appellent de notre part les informations contenues dans le rapport du président, concernant les procédures de contrôle interne et de gestion des risques relatives à l'élaboration et au traitement de l'information comptable et financière, et
- d'attester que ce rapport comporte les autres informations requises par l'article L. 225-37 du Code de commerce, étant précisé qu'il ne nous appartient pas de vérifier la sincérité de ces autres informations.

Nous avons effectué nos travaux conformément aux normes d'exercice professionnel applicables en France.

Informations concernant les procédures de contrôle interne et de gestion des risques relatives à l'élaboration et au traitement de l'information comptable et financière

Les normes d'exercice professionnel requièrent la mise en œuvre de diligences destinées à apprécier la sincérité des informations concernant les procédures de contrôle interne et de gestion des risques relatives à l'élaboration et au traitement de l'information comptable et financière contenues dans le rapport du président. Ces diligences consistent notamment à :

- prendre connaissance des procédures de contrôle interne et de gestion des risques relatives à l'élaboration et au traitement de l'information comptable et financière sous-tendant les informations présentées dans le rapport du président ainsi que de la documentation existante ;
- prendre connaissance des travaux ayant permis d'élaborer ces informations et de la documentation existante ;

- déterminer si les déficiences majeures du contrôle interne relatif à l'élaboration et au traitement de l'information comptable et financière que nous aurions relevées dans le cadre de notre mission font l'objet d'une information appropriée dans le rapport du président.

Sur la base de ces travaux, nous n'avons pas d'observation à formuler sur les informations concernant les procédures de contrôle interne et de gestion des risques de la société relatives à l'élaboration et au traitement de l'information comptable et financière contenues dans le rapport du président du conseil d'administration, établi en application des dispositions de l'article L. 225-37 du Code de commerce.

Autres informations

Nous attestons que le rapport du président du conseil d'administration comporte les autres informations requises à l'article L. 225-37 du Code de commerce.

Villeurbanne et Lyon, le 7 avril 2016

Les Commissaires aux Comptes

ODICEO

ERNST & YOUNG et Autres

Sylvain Boccon-Gibod

Sylvain Lauria

ANNEXE III - RAPPORT DE L'ORGANISME TIERS INDEPENDANT SUR LES INFORMATIONS SOCIALES, ENVIRONNEMENTALES ET SOCIETALES CONSOLIDEES FIGURANT DANS LE RAPPORT DE GESTION

Adocia

Exercice clos le 31 décembre 2015

Rapport de l'organisme tiers indépendant sur les informations sociales, environnementales et sociétales figurant dans le rapport de gestion

ERNST & YOUNG et Associés

Adocia

Exercice clos le 31 décembre 2015

Rapport de l'organisme tiers indépendant sur les informations sociales, environnementales et sociétales figurant dans le rapport de gestion

Aux Actionnaires,

En notre qualité d'organisme tiers indépendant accrédité par le COFRAC¹⁰ sous le numéro 3-1050 et membre du réseau de l'un des commissaires aux comptes de la société Adocia, nous vous présentons notre rapport sur les informations sociales, environnementales et sociétales relatives à l'exercice clos le 31 décembre 2015, présentées dans les chapitres 8.3, 8.4 et 17.7 du rapport de gestion, ci-après les « Informations RSE », en application des dispositions de l'article L. 225-102-1 du Code de commerce.

Responsabilité de la société

Il appartient au conseil d'administration d'établir un rapport de gestion comprenant les Informations RSE prévues à l'article R. 225-105-1 du Code de commerce, conformément aux référentiels utilisés par la société, composés des instructions (ci-après les « Référentiels ») disponibles sur demande au siège de la société.

Indépendance et contrôle qualité

Notre indépendance est définie par les textes réglementaires, le code de déontologie de la profession ainsi que les dispositions prévues à l'article L. 822-11 du Code de commerce. Par ailleurs, nous avons mis en place un système de contrôle qualité qui comprend des politiques et des procédures documentées visant à assurer le respect des règles déontologiques, des normes professionnelles et des textes légaux et réglementaires applicables.

Responsabilité de l'organisme tiers indépendant

Il nous appartient, sur la base de nos travaux :

- d'attester que les Informations RSE requises sont présentes dans le rapport de gestion ou font l'objet, en cas d'omission, d'une explication en application du troisième alinéa de l'article R. 225-105 du Code de commerce (Attestation de présence des Informations RSE) ;
- d'exprimer une conclusion d'assurance modérée sur le fait que les Informations RSE, prises dans leur ensemble, sont présentées, dans tous leurs aspects significatifs, de manière sincère, conformément aux Référentiels (Avis motivé sur la sincérité des Informations RSE).

Nos travaux ont été effectués par une équipe de cinq personnes en février 2016 pour une durée d'environ deux semaines.

Nous avons conduit les travaux décrits ci-après conformément aux normes professionnelles applicables en France et à l'arrêté du 13 mai 2013 déterminant les modalités dans lesquelles l'organisme tiers indépendant conduit sa mission et concernant l'avis motivé de sincérité, à la norme internationale ISAE 300011.

1. Attestation de présence des Informations RSE

Nous avons pris connaissance, sur la base d'entretiens avec les responsables des directions concernées, de l'exposé des orientations en matière de développement durable, en fonction des conséquences sociales et environnementales

¹⁰ Portée d'accréditation disponible sur www.cofrac.fr

¹¹ ISAE 3000 – Assurance engagements other than audits or reviews of historical information

liées à l'activité de la société et de ses engagements sociétaux et, le cas échéant, des actions ou programmes qui en découlent.

Nous avons comparé les Informations RSE présentées dans le rapport de gestion avec la liste prévue par l'article R. 225-105-1 du Code de commerce.

En cas d'absence de certaines informations, nous avons vérifié que des explications étaient fournies conformément aux dispositions de l'article R. 225-105 alinéa 3 du Code de commerce.

Sur la base de ces travaux, nous attestons de la présence dans le rapport de gestion des Informations RSE requises.

2. Avis motivé sur la sincérité des Informations RSE

Nature et étendue des travaux

Nous avons mené quatre entretiens avec les personnes responsables de la préparation des Informations RSE auprès des directions financière, ressources humaines, et santé et sécurité, en charge des processus de collecte des informations et, le cas échéant, responsables des procédures de contrôle interne et de gestion des risques, afin :

- d'apprécier le caractère approprié des Référentiels au regard de leur pertinence, leur exhaustivité, leur fiabilité, leur neutralité et leur caractère compréhensible, en prenant en considération, le cas échéant, les bonnes pratiques du secteur ;
- de vérifier la mise en place d'un processus de collecte, de compilation, de traitement et de contrôle visant à l'exhaustivité et à la cohérence des Informations RSE et prendre connaissance des procédures de contrôle interne et de gestion des risques relatives à l'élaboration des Informations RSE.

Nous avons déterminé la nature et l'étendue de nos tests et contrôles en fonction de la nature et de l'importance des Informations RSE au regard des caractéristiques de la société, des enjeux sociaux et environnementaux de ses activités, de ses orientations en matière de développement durable et des bonnes pratiques sectorielles.

Pour les informations RSE que nous avons considérées les plus importantes¹² au niveau de la société, nous avons consulté les sources documentaires et mené des entretiens pour corroborer les informations qualitatives (organisation, politiques, actions, etc.), nous avons mis en œuvre des procédures analytiques sur les informations quantitatives et vérifié, sur la base de sondages, les calculs ainsi que la consolidation des données et nous avons vérifié leur cohérence et leur concordance avec les autres informations figurant dans le rapport de gestion.

Pour les autres informations RSE, nous avons apprécié leur cohérence par rapport à notre connaissance de la société.

Enfin, nous avons apprécié la pertinence des explications relatives, le cas échéant, à l'absence totale ou partielle de certaines informations.

Nous estimons que les méthodes d'échantillonnage et tailles d'échantillons que nous avons retenues en exerçant notre jugement professionnel nous permettent de formuler une conclusion d'assurance modérée ; une assurance de niveau supérieur aurait nécessité des travaux de vérification plus étendus. Du fait du recours à l'utilisation de techniques d'échantillonnages ainsi que des autres limites inhérentes au fonctionnement de tout système d'information et de contrôle interne, le risque de non-détection d'une anomalie significative dans les Informations RSE ne peut être totalement éliminé.

12 Informations environnementales et sociétales : la pollution et la gestion des déchets (les mesures de prévention, de recyclage et d'élimination des déchets), l'utilisation durable des ressources (la consommation d'énergie, les mesures prises pour améliorer l'efficacité énergétique et le recours aux énergies renouvelables) ; les mesures prises en faveur de la santé et de la sécurité des consommateurs.

Informations sociales : l'emploi (l'effectif total et répartitions, les embauches et les licenciements), les accidents du travail, notamment leur fréquence et leur gravité, ainsi que les maladies professionnelles, les politiques mises en œuvre en matière de formation, le nombre total d'heures de formation.

Conclusion

Sur la base de nos travaux, nous n'avons pas relevé d'anomalie significative de nature à remettre en cause le fait que les Informations RSE, prises dans leur ensemble, sont présentées, de manière sincère, conformément aux Référentiels.

Paris-La Défense, le 15 mars 2016

L'Organisme Tiers Indépendant

ERNST & YOUNG et Associés

Christophe Schmeitzky
Associé développement durable

Bruno Perrin
Associé