

**ADOCIA**  
innovative medicine for everyone, everywhere



Société anonyme au capital de 445.871 euros  
Siège social : 115, avenue Lacassagne, 69003 Lyon  
487 647 737 RCS Lyon

## DOCUMENT DE BASE



En application de son règlement général, notamment de l'article 212-23, l'Autorité des marchés financiers a enregistré le présent document de base le 17 janvier 2012 sous le numéro I.12-001. Ce document ne peut être utilisé à l'appui d'une opération financière que s'il est complété par une note d'opération visée par l'Autorité des marchés financiers (l'« AMF »). Il a été établi par l'émetteur et engage la responsabilité de ses signataires.

L'enregistrement, conformément aux dispositions de l'article L. 621-8-1-I du code monétaire et financier, a été effectué après que l'AMF a vérifié « *si le document est complet et compréhensible, et si les informations qu'il contient sont cohérentes* ». Il n'implique pas l'authentification par l'AMF des éléments comptables et financiers présentés.

*Des exemplaires du présent document de base 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](http://www.adocia.com)) et sur le site Internet de l'Autorité des marchés financiers ([www.amf-france.org](http://www.amf-france.org)).*

## *TABLE DES MATIERES*

<b>1. PERSONNES RESPONSABLES.....</b>	<b>5</b>
1.1 Responsable du document de base .....	5
1.2 Attestation de la personne responsable.....	5
1.3 Responsable de l'information financière.....	5
<b>2. CONTROLEURS LEGAUX DES COMPTES.....</b>	<b>6</b>
2.1 Commissaires aux comptes titulaires .....	6
2.2 Commissaires aux comptes suppléants.....	6
<b>3. INFORMATIONS FINANCIERES SELECTIONNEES .....</b>	<b>7</b>
<b>4. FACTEURS DE RISQUES.....</b>	<b>9</b>
4.1 Risques liés à la mise en œuvre de la stratégie de la Société.....	9
4.2 Risques liés à l'activité de la Société.....	10
4.3 Risques liés à l'organisation de la Société.....	12
4.4 Risques règlementaires et juridiques .....	13
4.5 Risques financiers.....	19
4.6 Risques de marché.....	22
4.7 Assurances et couverture des risques .....	23
4.8 Faits exceptionnels et litiges.....	26
<b>5. INFORMATIONS CONCERNANT LA SOCIETE .....</b>	<b>27</b>
5.1 Histoire et évolution de la Société.....	27
5.2 Investissements.....	28
<b>6. APERCU DES ACTIVITES.....</b>	<b>29</b>
6.1 Présentation générale d'ADOCIA .....	29
6.2 BioChaperone, une plateforme technologique unique aux applications multiples.....	36
6.3 Les marchés.....	43
6.4 Une stratégie fondée sur de multiples innovations thérapeutiques avec un business model original et vertueux.....	76
<b>7. ORGANIGRAMME.....</b>	<b>85</b>
7.1 Organisation de la Société.....	85
7.2 Liste des filiales, succursales et établissements secondaires .....	85
<b>8. PROPRIETES IMMOBILIERES, USINES ET EQUIPEMENT.....</b>	<b>86</b>
8.1 Descriptif des propriétés immobilières.....	86
8.2 Autres immobilisations corporelles .....	86
8.3 Questions environnementales .....	86
<b>9. EXAMEN DU RESULTAT ET DE LA SITUATION FINANCIERE .....</b>	<b>87</b>
9.1 Présentation générale.....	87
9.2 Comparaison des trois derniers exercices.....	87

9.3	Comparaison entre le 1 <sup>er</sup> semestre clos le 30 juin 2011 et celui clos le 30 juin 2010.....	92
<b>10.</b>	<b>TRÉSORERIE ET CAPITAUX.....</b>	<b>94</b>
10.1	Informations sur les capitaux, liquidités et sources de financement du Groupe.....	94
10.2	Flux de trésorerie.....	95
10.3	Informations sur les conditions d’emprunt et la structure de financement.....	96
10.4	Restriction à l’utilisation des capitaux.....	96
10.5	Sources de financement nécessaires à l’avenir.....	97
<b>11.</b>	<b>INVENTIONS, BREVETS, LICENCES, MARQUES ET NOMS DE DOMAINE.....</b>	<b>98</b>
11.1	Politique d’innovation.....	98
11.2	Brevets et demandes de brevets.....	98
11.3	Contrats de collaboration, de recherches, de prestations de service et de licences accordés par la société ou concédés à cette dernière.....	106
11.4	Marques, demandes de marque et noms de domaine.....	107
<b>12.</b>	<b>TENDANCES.....</b>	<b>109</b>
12.1	Evolutions récentes depuis la fin du semestre clos le 30 juin 2011.....	109
12.2	Perspectives d’avenir et objectifs.....	109
<b>13.</b>	<b>PREVISIONS OU ESTIMATIONS DU BENEFICE.....</b>	<b>110</b>
<b>14.</b>	<b>ORGANES D’ADMINISTRATION, DE DIRECTION, DE SURVEILLANCE ET DE DIRECTION GENERALE.....</b>	<b>111</b>
14.1	Dirigeants et administrateurs.....	111
14.2	Conflits d’intérêts au niveau des organes d’administration et de direction générale.....	117
<b>15.</b>	<b>REMUNERATIONS ET AVANTAGES.....</b>	<b>118</b>
15.1	Rémunérations des mandataires sociaux.....	118
15.2	Sommes provisionnées par la Société aux fins de versement de pensions, retraites et autres avantages au profit des mandataires sociaux.....	120
15.3	Actions attribuées gratuitement, bons de souscription d’actions et options de souscription d’actions attribués aux mandataires sociaux.....	120
<b>16.</b>	<b>FONCTIONNEMENT DES ORGANES D’ADMINISTRATION ET DE DIRECTION.....</b>	<b>121</b>
16.1	Direction de la Société.....	121
16.2	Informations sur les contrats liant les dirigeants et la Société.....	121
16.3	Conseil d’administration et comités spécialisés – gouvernement d’entreprise.....	121
16.3.1	Conseil d’administration.....	121
16.3.2	Comités spécialisés.....	122
16.4	Déclaration relative au gouvernement d’entreprise.....	126
16.5	Rapport du président sur le contrôle interne.....	126
<b>17.</b>	<b>SALARIES.....</b>	<b>127</b>
17.1	Ressources humaines.....	127
17.2	Instruments financiers donnant accès au capital de la Société consentis aux dix premiers salariés non mandataires sociaux attributaires.....	130
17.3	Participations et stock-options des mandataires sociaux.....	130

17.4	Participation des salariés dans le capital de la Société .....	131
17.5	Contrats d'intéressement et de participation.....	131
<b>18.</b>	<b>PRINCIPAUX ACTIONNAIRES.....</b>	<b>132</b>
18.1	Evolution de la répartition du capital de la Société depuis le 31 décembre 2008 .....	132
18.2	Répartition du capital et des droits de vote à la date d'enregistrement du document de base...	132
18.3	Actionnaires significatifs non représentés au conseil d'administration.....	133
18.4	Droits de vote des principaux actionnaires.....	133
18.5	Contrôle de la Société.....	133
18.6	Accords pouvant entraîner un changement de contrôle.....	134
18.7	Etat des nantissements d'actions de la Société.....	134
<b>19.</b>	<b>OPERATIONS AVEC DES APPARENTES .....</b>	<b>135</b>
19.1	Conventions intra-groupe .....	135
19.2	Opérations avec les apparentés.....	135
19.3	Rapports des commissaires aux comptes sur les conventions réglementées établis au titre des exercices clos les 31 décembre 2010, 2009 et 2008 .....	135
<b>20.</b>	<b>INFORMATIONS FINANCIERES.....</b>	<b>137</b>
20.1	Comptes consolidés établis en normes IFRS pour les exercices clos les 31 décembre 2008, 2009 et 2010 .....	137
20.2	Vérification des informations financières historiques annuelles .....	179
20.3	Informations financières semestrielles .....	180
20.4	Politique de distribution des dividendes.....	197
20.5	Procédures judiciaires et d'arbitrage .....	198
20.6	Changement significatif de la situation financière ou commerciale.....	198
<b>21.</b>	<b>INFORMATIONS COMPLEMENTAIRES.....</b>	<b>199</b>
21.1	Capital social .....	199
21.2	Acte constitutif et statuts .....	209
<b>22.</b>	<b>CONTRATS IMPORTANTS.....</b>	<b>217</b>
22.1	Contrat OSEO Innovation en date du 12 mars 2007 .....	217
22.2	Contrats OSEO Innovation – FEDER du 20 juillet 2010 .....	218
22.3	Contrat de License et de collaboration avec Eli Lilly.....	219
<b>23.</b>	<b>INFORMATIONS PROVENANT DE TIERS, DECLARATIONS D'EXPERTS ET DECLARATIONS D'INTERETS.....</b>	<b>220</b>
23.1	Désignation des experts.....	220
23.2	Désignation des tiers.....	220
<b>24.</b>	<b>DOCUMENTS ACCESSIBLES AU PUBLIC.....</b>	<b>221</b>
<b>25.</b>	<b>INFORMATIONS SUR LES PARTICIPATIONS.....</b>	<b>222</b>
<b>26.</b>	<b>GLOSSAIRE.....</b>	<b>223</b>

## Note

Dans le présent document de base, 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. Le terme « Groupe » désigne la Société et son ancienne filiale BIODEX, 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 417 652 690, ayant fait l'objet d'une transmission universelle de patrimoine à ADOCIA en date du 16 août 2011.

Un glossaire définissant certains termes techniques auxquels il est fait référence dans le présent document de base 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 base 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 base 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 base 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 base sont données uniquement à la date d'enregistrement du présent document de base. 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 base 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 d'enregistrement du présent document de base, pourraient également avoir un effet défavorable significatif.

## **1. PERSONNES RESPONSABLES**

### **1.1 Responsable du document de base**

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 base sont, à ma connaissance, conformes à la réalité et ne comportent pas d'omission de nature à en altérer la portée.

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 donnés dans le présent document de base ainsi qu'à la lecture d'ensemble du document de base.

Les comptes semestriels au 30 juin 2011 figurant à la section 20.3.1 « Comptes consolidés établis selon les normes IFRS pour le semestre clos le 30 juin 2011 » du présent document de base ont fait l'objet d'un rapport des contrôleurs légaux figurant à la section 20.3.2 « Rapport des commissaires aux comptes sur les comptes consolidés établis selon normes IFRS telles qu'adoptées au sein de l'Union Européenne pour le semestre clos le 30 juin 2011 » du présent document de base, qui contient l'observation suivante :

*« Nous précisons que votre société établissant pour la première fois des comptes semestriels consolidés au 30 juin 2011, les informations relatives à la période du 1er janvier au 30 juin 2010 présentées à titre comparatif n'ont pas fait l'objet d'un audit ou d'un examen limité. »*

Fait à Lyon,  
le 13 janvier 2012

Gérard Soula  
Président directeur général

### **1.3 Responsable de l'information financière**

Madame Valérie Danaguézian  
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 Jean-Pascal Rey et Sylvain Boccon-Gibod, associés  
115, boulevard Stalingrad, 69100 Villeurbanne  
Membre de la Compagnie régionale des commissaires aux comptes de Lyon

Date de début du premier mandat : 31 juillet 2006

Date d'expiration du mandat en cours : assemblée générale annuelle statuant sur les comptes de l'exercice clos le 31 décembre 2011.

#### **Ernst & Young et Autres**

représenté par M. Sylvain Lauria, associé  
41, rue Ybry, 92 200 Neuilly sur Seine  
Membre de la Compagnie régionale des commissaires aux comptes de Versailles

Date de début du premier mandat : 24 octobre 2011

Date d'expiration du mandat en cours : assemblée générale annuelle statuant 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

Date de début du premier mandat : 31 juillet 2006

Date d'expiration du mandat en cours : assemblée générale annuelle statuant sur les comptes de l'exercice clos le 31 décembre 2011.

#### **AUDITEX**

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

Date de début du premier mandat : 24 octobre 2011

Date d'expiration du mandat en cours : assemblée générale annuelle statuant 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 du contrôleur légal.

### 3. INFORMATIONS FINANCIERES SELECTIONNEES

Les informations financières sélectionnées présentées dans le présent chapitre 3 sont issues des états financiers consolidés du Groupe des exercices clos les 31 décembre 2008, 2009 et 2010 figurant au paragraphe 20.1. « Informations financières historiques annuelles » du présent document de base ainsi que des informations financières consolidées du Groupe au cours du premier semestre 2011 figurant au paragraphe 20.3 « Informations financières semestrielles » du présent document de base.

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

#### Extraits des informations financières consolidées pour les exercices clos le 31 décembre 2008, 2009 et 2010 et pour le premier semestre 2011 (normes IFRS)

*Informations financières sélectionnées du compte de résultat consolidé :*

<i>(normes IFRS en milliers d'euros)</i>	<b>Exercice 2008 (12 mois) consolidé</b>	<b>Exercice 2009 (12 mois) consolidé</b>	<b>Exercice 2010 (12 mois) consolidé</b>	<b>30 juin 2010 (6 mois) consolidé non audité</b>	<b>30 juin 2011 (6 mois) consolidé</b>
Chiffre d'affaires	1	22	111	67	1.037
Autres revenus	1.183	1.573	2.036	902	1.116
Charges d'exploitation hors dotations et reprises	-5.299	-5.673	-6.683	-3.553	-4.768
<b>Résultat opérationnel</b>	<b>-4.628</b>	<b>-4.608</b>	<b>-4.637</b>	<b>-2.867</b>	<b>-2.889</b>
<b>Résultat financier</b>	<b>244</b>	<b>-38</b>	<b>-94</b>	<b>-67</b>	<b>-19</b>
<b>Résultat net</b>	<b>-4.384</b>	<b>-4.646</b>	<b>-4.731</b>	<b>-2.934</b>	<b>-2.908</b>

*Informations financières sélectionnées du bilan consolidé :*

<i>(normes IFRS en milliers d'euros)</i>	<b>Exercice 2008 (12 mois) consolidé</b>	<b>Exercice 2009 (12 mois) consolidé</b>	<b>Exercice 2010 (12 mois) consolidé</b>	<b>30 juin 2011 (6 mois) consolidé</b>
<b>Actif non courant</b>	<b>839</b>	<b>903</b>	<b>706</b>	<b>665</b>
<i>dont matériel de laboratoire</i>	<i>419</i>	<i>560</i>	<i>475</i>	<i>399</i>
<i>dont autres immobilisations corporelles</i>	<i>344</i>	<i>265</i>	<i>161</i>	<i>227</i>
<b>Actif courant</b>	<b>8.865</b>	<b>14.945</b>	<b>14.357</b>	<b>12.435</b>
<i>dont trésorerie et équivalents</i>	<i>7.219</i>	<i>12.698</i>	<i>12.024</i>	<i>10.447</i>
<b>Total Actif</b>	<b>9.704</b>	<b>15.849</b>	<b>15.063</b>	<b>13.100</b>
<b>Capitaux propres</b>	<b>6.016</b>	<b>11.505</b>	<b>10.687</b>	<b>7.842</b>
<b>Passif non courant</b>	<b>1.737</b>	<b>2.037</b>	<b>2.431</b>	<b>2.737</b>
<i>dont dettes financières à long terme</i>	<i>1.395</i>	<i>1.458</i>	<i>2.083</i>	<i>2.319</i>
<b>Passif courant</b>	<b>1.950</b>	<b>2.307</b>	<b>1.946</b>	<b>2.521</b>
<b>Total Passif</b>	<b>9.704</b>	<b>15.849</b>	<b>15.063</b>	<b>13.100</b>

*Informations financières sélectionnées du tableau des flux de trésorerie consolidé :*

<i>(normes IFRS en milliers d'euros)</i>	<b>Exercice 2008 (12 mois) consolidé</b>	<b>Exercice 2009 (12 mois) consolidé</b>	<b>Exercice 2010 (12 mois) consolidé</b>	<b>30 juin 2010 (6 mois) consolidé non audité</b>	<b>30 juin 2011 (6 mois) consolidé</b>
Flux net de trésorerie généré par l'activité	-3.334	-4.358	-4.956	-1.792	-1.652
Flux net de trésorerie lié aux opérations d'investissement	-619	-363	-137	-87	-93
Flux net de trésorerie lié aux opérations de financement	900	10.200	4.418	1.025	168
<b>Variation de la trésorerie nette</b>	<b>-3.053</b>	<b>5.479</b>	<b>-674</b>	<b>-854</b>	<b>-1.577</b>
<i>Trésorerie et équivalents à l'ouverture</i>	<i>10.272</i>	<i>7.219</i>	<i>12.698</i>	<i>12.698</i>	<i>12.024</i>
<i>Trésorerie et équivalents à la clôture</i>	<i>7.219</i>	<i>12.698</i>	<i>12.024</i>	<i>11.843</i>	<i>10.447</i>

## **4. FACTEURS DE RISQUES**

Les investisseurs sont invités à prendre en considération l'ensemble des informations figurant dans le présent document de base, y compris les facteurs de risques décrits dans le présent chapitre avant de décider d'acquérir ou de souscrire des actions de la Société. La Société a procédé à une revue des risques qui pourraient avoir un effet défavorable significatif sur la Société, son activité, sa situation financière, ses résultats, ses perspectives ou sur sa capacité à réaliser ses objectifs et considère qu'il n'y a pas d'autres risques significatifs hormis ceux présentés.

L'attention des investisseurs est toutefois attirée sur le fait que d'autres risques, inconnus ou dont la réalisation n'est pas considérée, à la date d'enregistrement du présent document de base, 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**

La Société pourrait ne pas être en mesure de signer les accords de partenariat sur lesquels repose sa stratégie à moyen terme.

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. La mise de tels produits sur les marchés pharmaceutiques, biotechnologiques ou encore orthopédiques nécessite donc la conclusion d'accords de partenariats avec des industriels disposant des moyens humains, matériels et financiers permettant notamment de poursuivre et de mener à bien les essais cliniques requis par la réglementation.

La stratégie de développement de la Société est ainsi de licencier les produits issus de sa technologie BioChaperone à des partenaires industriels dès la preuve du concept\* chez l'homme voire chez l'animal. La Société entend signer à cet effet des accords de partenariat dans le cadre desquels son partenaire prendra en charge le développement, la fabrication et la commercialisation d'un produit incorporant la technologie de la Société et s'engage à reverser des redevances à la Société sur les ventes éventuelles de ce produit.

La Société ne peut toutefois garantir qu'elle réussira à trouver des partenaires industriels pour ses projets, dans la mesure où elle ne maîtrise pas la décision finale de chaque partenaire susceptible de commercialiser sa technologie de mener ou non le développement du produit concerné à son terme.

La Société est donc structurellement dépendante de l'intérêt de ses partenaires pour sa technologie, de même que de leur diligence à poursuivre le développement de produits intégrant cette technologie alors même qu'ils signeraient un contrat de licence avec la Société.

Les futurs partenaires de la Société pourraient en outre rencontrer des difficultés dans les validations techniques et cliniques de la technologie de la Société. Les retards ou insuccès en découlant retarderaient voire hypothéqueraient la commercialisation des produits concernés.

Ces partenaires pourraient également 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 la validation du potentiel des produits intégrant la technologie de la Société, étape indispensable à la réussite de sa politique commerciale.

Des conflits pourraient par ailleurs survenir entre la Société et certains de ses partenaires industriels. En particulier, la Société ne peut garantir qu'aucun de ses partenaires ne conçoive ou ne cherche à mettre en œuvre une activité à caractère commercial utilisant une technologie concurrente de celle de la Société ou tout ou partie de la technologie de la Société, qui serait *de facto* concurrente de l'activité de la Société (se référer au paragraphe sur les risques liés à la concurrence ci-dessous).

La Société ne peut pas non plus exclure que certains des partenaires avec lesquels elle collabore ou collaborera dans le cadre de contrats de recherche, ou avec lesquels elle a signé ou entend signer dans le futur des contrats de licence, réduisent ou interrompent leurs relations avec elle. Un conflit d'intérêt pourrait naître entre certaines de leurs activités et celles qu'ils consacrent à la Société, privant cette dernière de leur expertise. Cela occasionnerait une perte de savoir-faire et d'expertise pour la Société et pourrait 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.

Il n'est en effet pas exclu que ces accords n'assurent pas la protection attendue ou soient violés (se référer au paragraphe sur les risques liés à la concurrence ci-dessous).

De tels lenteurs et/ou succès et/ou attitudes concurrentielles des partenaires de la Société pourraient affecter significativement son activité, sa situation financière, ses résultats, son développement et ses perspectives.

## **4.2 Risques liés à l'activité de la Société**

### **4.2.1 La Société est dépendante de sa plateforme technologique BioChaperone**

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

L'activité, la situation financière, les résultats, le développement et les perspectives de la Société à moyen et long termes dépendront donc largement de sa capacité à protéger et valoriser sa plateforme technologique BioChaperone.

### **4.2.2 Les programmes de recherche développés par la Société et/ou ses partenaires en vue du développement de produits intégrant sa technologie pourraient être retardés ou ne pas aboutir**

Les travaux de recherche et études cliniques réalisés par la Société elle-même pourraient ne pas suffire à convaincre des acteurs majeurs de l'industrie pharmaceutique et des dispositifs médicaux de signer un contrat de licence de sa technologie afin de poursuivre ces travaux et études jusqu'à la mise sur le marché d'un produit intégrant la technologie de la Société.

En outre, postérieurement à la signature de contrats de licence, les produits intégrant la technologie de la Société dans le domaine de la santé humaine devront encore faire l'objet d'essais cliniques afin d'être approuvés par les autorités réglementaires compétentes préalablement à leur mise sur le marché. Le processus d'approbation est un processus long et coûteux dont l'issue est incertaine, d'autant que l'agrément accordé par les autorités réglementaires d'un pays ne garantit pas l'obtention d'un agrément dans d'autres pays.

La Société ne peut être assurée que les autorisations requises pour procéder aux essais cliniques nécessaires à la mise sur le marché de produits intégrant sa technologie dans les pays visés seront obtenues. La réalisation des essais cliniques dépendra en effet de différents facteurs tels que l'indication thérapeutique visée, la taille de la population affectée, la nature des protocoles cliniques, la

proximité entre les patients et les sites cliniques, les critères d'éligibilité aux essais, la concurrence pour le recrutement des patients et la conformité aux normes réglementaires.

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 candidat médicament tels que la mauvaise tolérance du produit, un bénéfice thérapeutique insuffisant ou des effets secondaires. La Société, ses partenaires concernés ou les autorités réglementaires peuvent décider de suspendre ou mettre fin à des essais cliniques s'ils considèrent que les sujets participant aux essais sont exposés à des risques de santé.

L'incapacité de la Société et/ou de ses partenaires à mener à bien les essais cliniques nécessaires pourrait conduire à un échec ou un retard de développement des programmes de recherche et de la technologie de la Société.

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

4.2.3 La Société ne peut garantir que des produits issus de sa technologie seront commercialisés un jour, pas plus que le délai dans lequel cette commercialisation interviendra

A l'exception du domaine de la recherche et du développement, les technologies développées par la Société n'ont pas encore abouti à la commercialisation de produits. Plusieurs années pourraient s'écouler avant la mise à disposition de l'utilisateur final, principalement en raison des délais nécessaires au développement de produits et à l'obtention d'une autorisation de mise sur le marché (AMM\*). Cette situation s'explique par le fait que la technologie de la Société est relativement récente.

La Société et ses partenaires industriels pourraient par ailleurs échouer à mettre au point de tels produits thérapeutiques pour des applications dans le domaine de la santé.

Les formulations innovantes de protéines thérapeutiques que la Société entend livrer à ses futurs partenaires industriels pour intégration dans leurs propres produits pourraient, en outre, ne pas présenter une efficacité et/ou une innocuité justifiant leur commercialisation.

Le rythme et le succès de la commercialisation des produits intégrant la technologie de la Société par ses partenaires dépendront en tout état de cause de plusieurs facteurs tels que :

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

La Société ne peut garantir que la mise sur le marché des produits intégrant sa technologie 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.

4.2.4 Il existe déjà des produits thérapeutiques pour les pathologies visées par la Société et l'apparition de nouvelles technologies concurrentes ou de nouveaux produits thérapeutiques ne peut être exclue

Les recherches sur les produits intégrant la technologie 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 inconnues 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 la technologie de la Société avec succès.

Les concurrents de la Société pourraient également mettre au point de nouveaux produits thérapeutiques ou de nouvelles technologies plus efficaces, plus sûres et/ou moins coûteuses que ceux développés par la Société, ce qui pourrait conduire à une baisse de la demande des produits intégrant sa technologie.

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

### **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.

Nonobstant la souscription par la Société d'une assurance dite « homme clé » concernant son président (se référer au cf paragraphe 4.7 « Assurance et couverture des risques »), son départ ou le départ d'autres fondateurs ou collaborateurs clés de la Société pourrait 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 ralentir l'activité et pouvant altérer, à terme, la capacité de la Société à atteindre ses objectifs.

La Société aura par ailleurs besoin dans le futur de recruter du personnel scientifique qualifié pour le développement de ses activités. Elle est en concurrence avec d'autres sociétés, organismes de recherche et institutions académiques notamment pour recruter et fidéliser les personnels scientifiques, techniques et de gestion hautement qualifiés. Dans la mesure où cette concurrence est très intense, 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 retenir ces personnes clés pourrait l'empêcher globalement d'atteindre ses objectifs et ainsi avoir un effet défavorable significatif 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

Dans le cadre de sa stratégie de développement, la Société va devoir recruter du personnel supplémentaire et développer ses capacités opérationnelles, ce qui pourrait fortement mobiliser ses ressources internes.

A 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.

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

#### 4.3.3 Risques liés à l'approvisionnement en protéines spécifiques

Les formulations innovantes de protéines thérapeutiques développées par la Société reposent sur l'association de polymères\* développés par la Société avec des protéines spécifiques fournies par des tiers. La Société ne peut garantir qu'elle aura toujours accès aux protéines spécifiques nécessaires au développement futur de ses projets ni garantir cet accès à des conditions acceptables.

La Société a pour politique générale de diversifier ses sources d'approvisionnement et d'identifier au moins deux fournisseurs par type d'achats. Cependant, s'agissant des protéines, les différentes sources d'approvisionnement ne sont pas interchangeable en raison des spécificités de chaque protéine. A 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 identifié 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.

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

#### 4.3.4 Risques liés à l'externalisation des essais cliniques

Les essais cliniques indispensables à l'obtention de la preuve de concept en vue du licensing de la technologie de la Société sont confiés à des établissements de soins spécialisés, ce qui engendre des risques liés à la sélection de ces établissements. Des difficultés opérationnelles pourraient également survenir, en raison notamment de l'éloignement ou la dispersion géographique des centres d'études cliniques.

### 4.4 Risques règlementaires et juridiques

La Société n'a été impliquée, au cours de la période de 12 mois précédant la date d'enregistrement du présent document de base, dans aucune procédure gouvernementale, judiciaire ou d'arbitrage qui ait eu ou 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 d'enregistrement du présent document de base (se référer au paragraphe 4.8 « Faits exceptionnels et litiges » du présent document de base).

#### 4.4.1 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 sa technologie dans le contexte d'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 Etats-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 la technologie de la Société ;
- une limitation des indications pour lesquelles les produits intégrant la technologie de la Société pourront être commercialisés ;
- 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 courants pour la Société.

#### 4.4.2 Risques spécifiques liés aux études précliniques et aux essais cliniques qui seront nécessaires à l'obtention des autorisations de mise sur le marché des produits thérapeutiques utilisant la technologie de la Société

L'organisation d'études précliniques sur l'animal et d'essais cliniques sur l'homme est indispensable à l'obtention de l'autorisation de mise sur le marché des produits intégrant la technologie de la Société. Leur réalisation s'échelonne généralement sur plusieurs années et s'avère très coûteuse.

Ces études et essais devant être menés par des centres de recherche pré-clinique et clinique, leur qualité et l'intérêt qu'ils présenteront dépendra largement de la capacité de la Société et de ses partenaires à sélectionner les centres de recherche pré-clinique et clinique et, en ce qui concerne les essais sur l'homme, à recruter le nombre de patients nécessaire dans des délais relativement limités afin d'être en mesure de publier des résultats rapidement, ainsi qu'à choisir, le cas échéant, les bons prestataires chargés de la mise en œuvre du protocole d'étude défini par la Société ou ses partenaires. L'éloignement ou la dispersion géographique des centres d'études cliniques ou précliniques peut également soulever des difficultés opérationnelles et logistiques, susceptible d'entraîner des coûts et des délais supplémentaires.

Dans le cas où la Société ou ses partenaires ne parviendraient pas à recruter les patients prévus, ce qui engendrerait des retards dans les études cliniques et la publication de leurs résultats, il en résulterait un décalage dans l'adhésion tant des sociétés savantes que des professionnels des domaines médicaux concernés, et la commercialisation des produits intégrant la technologie de la Société s'en trouverait

affectée, ce qui serait susceptible d'avoir un effet défavorable significatif sur la Société, son activité, sa situation financière, ses résultats, son développement et ses perspectives.

#### 4.4.3 Risques spécifiques liés à l'obtention d'une autorisation de mise sur le marché (AMM)

En Europe, aux Etats-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.

L'obtention de l'AMM suppose le respect des normes contraignantes imposées par les autorités réglementaires et la communication aux autorités de nombreuses informations concernant le nouveau produit, qu'il s'agisse de sa toxicité, son dosage, sa qualité, son efficacité et son innocuité. Le processus d'obtention est long et coûteux, le résultat de ce processus restant incertain.

Pour obtenir l'AMM d'un produit intégrant la technologie de la Société, le partenaire retenu par la Société pour le produit concerné pourrait être amené à réaliser des essais précliniques sur l'animal et des essais cliniques complets sur l'homme afin de démontrer la sécurité et l'efficacité du produit. Dans le cas où des patients viendraient à être exposés à des risques imprévus et graves, la Société, le partenaire concerné ou les autorités réglementaires pourraient choisir de suspendre ou de mettre fin à ces essais cliniques.

En cas de non obtention par un partenaire de la Société de l'AMM pour un ou plusieurs produits intégrant sa technologie, leur commercialisation serait compromise, ce qui aurait un impact certain sur les résultats et la rentabilité de la Société. Une fois l'AMM obtenue, la Société court toujours le risque de la voir suspendue en cas de non respect des règles de fabrication ou de découverte d'un effet secondaire indésirable notamment.

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

**La Société pourrait ne pas être en mesure de maintenir une protection adéquate de ses droits de propriété intellectuelle et, par là-même, perdre son avantage technologique et concurrentiel.**

La Société s'appuie, pour protéger ses formulations innovantes de protéines thérapeutiques et sa technologie, 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 autres contrats. Cependant, ces moyens n'offrent qu'une protection limitée et pourraient ne pas empêcher une utilisation illicite des produits ou de la technologie de la Société.

Les brevets et les demandes de brevets que la Société a déposés et qui protègent sa technologie sont récents. Ils ont en effet été déposés après la création de la Société. 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 sa technologie 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 sa technologie au-delà de cette période sans pour autant qu'elle puisse en garantir le résultat. A la connaissance de la Société, sa technologie est largement protégée par les brevets et les demandes de brevets qu'elle a déposés.

La Société dépose par ailleurs régulièrement des marques. Ces marques sont enregistrées ou en cours d'examen et n'ont pas fait, à une exception près qui a rapidement donné lieu à un règlement amiable, l'objet de litige. A 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.

La Société pourrait connaître des difficultés dans l'obtention de certaines de ses demandes de brevets ou de marques actuellement en cours d'examen/d'enregistrement.

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.

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

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

**Le caractère exclusif conféré par les droits de propriété intellectuelle à la Société pourrait être contourné par des tiers/concurrents de la Société.**

La Société ne peut pas garantir que sa technologie et les formulations innovantes de protéines thérapeutiques développées à partir de sa technologie, qui sont étroitement liées à son savoir-faire et ses secrets commerciaux, sont adéquatement protégés contre les concurrents et ne pourront être usurpés ou contournés par ces derniers. En effet, dans les contrats de collaboration et de recherche conclus par la Société, celle-ci 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, données ou renseignements concernant les recherches, sa technologie 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 confidentialités. La Société ne peut cependant garantir que ces tiers respectent ces accords, que la Société sera informée d'une violation de ces clauses, ou encore que la réparation qu'elle pourrait éventuellement obtenir serait 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 des inventions, connaissances ou résultats de la Société. 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 pas garantir de manière certaine :

- que son savoir-faire et ses secrets commerciaux ne pourront être usurpés ou contournés ;
- que les concurrents de la Société n'ont pas déjà développé une technologie ou des produits semblables à ceux de la Société ;
- que l'étendue de la protection conférée par les brevets et les marques est suffisante pour protéger la Société face à la concurrence et aux brevets et marques des tiers couvrant des produits ou dispositifs similaires ; et

- qu'aucun cocontractant ne revendiquera le bénéfice de droits de propriété intellectuelle sur des inventions, connaissances ou résultats de la Société.

Il ne peut être exclu que la Société intente ou fasse l'objet d'actions judiciaires.

La Société ne peut garantir qu'il n'existe pas de brevets antérieurs appartenant à des tiers qui pourraient permettre d'engager une action en contrefaçon à l'encontre de la Société.

La Société ne peut pas non plus garantir qu'il n'existe pas de droits de marques antérieurs d'un tiers qui pourraient permettre d'engager une action en contrefaçon à son encontre. Toutefois, ces risques paraissent limités étant donné les procédures d'examen (notamment en Inde, au Japon, en Chine et aux Etats-Unis) et les ouvertures de procédures d'oppositions qui n'ont rien donné à ce jour.

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 d'une action en contrefaçon. A ce jour, aucune action de cette nature n'a été entreprise par un tiers, ce qui permet de considérer que les risques sont limités.

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, coût qui pourrait augmenter, notamment si des actions en justice devaient être introduites par la Société pour faire valoir ses droits. Outre ces coûts, si une action en justice devait s'avérer nécessaire afin de faire respecter les droits de propriété intellectuelle de la Société, de protéger ses secrets commerciaux ou son savoir-faire ou de déterminer la validité et l'étendue de ses droits de propriété intellectuelle, celle-ci pourrait influencer négativement sur le résultat et la situation financière de la Société et ne pas apporter la protection recherchée.

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

Ainsi, la Société ne peut pas garantir de manière certaine que ses produits ne contrefont pas des brevets ou des marques appartenant à des tiers ou que la Société n'intentera pas de contentieux judiciaire afin de faire valoir le monopole conféré par ses marques, ses brevets ou ses noms de domaine en justice.

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

#### 4.4.5 Risques liés à l'incapacité de protéger la confidentialité des informations de la Société et de son savoir-faire

Si la Société veille à assurer la confidentialité de ses informations et son savoir-faire, notamment au moyen de clauses insérées dans les contrats la liant à des tiers, elle ne peut garantir pour autant l'absence de violation de cette obligation de confidentialité par ses cocontractants.

De même, si la Société protège ses droits de propriété intellectuelle, intimement liés à son-savoir-faire, notamment au moyen de dépôts de brevets, elle ne peut garantir que ses droits et son savoir-faire ne feront pas l'objet d'une violation, d'une usurpation ou d'un contournement par des tiers.

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

La stratégie de développement de la Société est de licencier les formulations innovantes de protéines thérapeutiques développées à partir de sa technologie à des sociétés pharmaceutiques,

biotechnologiques et orthopédiques. La conclusion de contrats de licence et leur devenir sont donc fondamentaux pour la Société.

Or, des conflits peuvent apparaître avec les licenciés durant l'exécution des contrats les liant à la Société, qui sont susceptibles d'affecter leur poursuite et par conséquent la fabrication et la commercialisation des produits intégrant la technologie de la Société. Il pourrait s'agir de conflits concernant les conditions de conclusion des contrats ou la bonne exécution, par l'une ou l'autre des parties, de ses obligations au titre de ces contrats.

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

La responsabilité de la Société pourrait être engagée envers des patients ou 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 aux protocoles auraient été respectées.

La responsabilité de la Société pourrait également être exposée lors de l'exploitation commerciale de produits intégrant sa technologie. 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 sa technologie.

A ce jour, la Société n'a jamais fait l'objet de telles mises en jeu de sa responsabilité. Elle a par ailleurs souscrit des polices d'assurance spécifiques pour couvrir le risque financier qui en résulterait (se référer au paragraphe 4.7 « Assurance et couverture des risques »).

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

A l'issue de l'étape d'autorisation réglementaire et une fois l'autorisation de mise sur le marché délivrée, débute le processus de fixation du prix de vente des médicaments et de leur taux de remboursement. Sur beaucoup de marchés, parmi lesquels la France, ce processus dépend de décisions prises par des commissions et 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 la technologie de la Société. Ces études engendreraient alors des coûts supplémentaires pour les partenaires concernés, des retards de commercialisation et auraient de ce fait un impact sur la situation financière de la Société.

Le prix, tel que fixé par les commissions et organismes publics, le sera en fonction d'un tarif jugé acceptable par la collectivité, dans un contexte marqué par une politique visant à contenir les 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. De même, si un produit de la Société n'obtenait pas un taux de remboursement approprié, sa rentabilité s'en trouverait diminuée.

Le niveau de rémunération de la Société est par ailleurs susceptible d'évoluer au cours de la durée de commercialisation par ses partenaires des produits intégrant sa technologie, 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 en matière de biologie exigent l'utilisation de certains matériels biologiques ou de produits chimiques dangereux. Bien que la Société dispose d'une politique adaptée à ce type de risques traditionnellement identifiés dans les laboratoires de recherche en biologie, elle ne peut exclure tout risque d'accident au sein de ses laboratoires entraînant une contamination ou des blessures au sein de ses équipes de recherche. 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 2010, ses pertes nettes cumulées (report à nouveau inclus) s'élevaient à 13.797 milliers d'euros dont une perte nette de 4.731 milliers d'euros au titre de l'exercice clos le 31 décembre 2010. Ces pertes résultent principalement des frais de recherche et développement internes et externes, notamment liés à la réalisation de nombreux essais in-vivo et cliniques.

La Société pourrait connaître 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 développement se poursuivront, en particulier du fait :

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

### **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. 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 au contrôle de la Société tels que :

- des coûts plus élevés et des progrès plus lents que ceux escomptés pour ses programmes de recherche et de développement et d'études cliniques ;
- des coûts de préparation, de dépôt, de défense et de maintenance de ses brevets et autres droits de propriété intellectuelle ;

- de l'ampleur des travaux de recherche préalables et des délais nécessaires à la signature d'accords de licences avec des partenaires industriels ;
- des coûts nécessaires pour répondre aux développements technologiques et des 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 auprès des autorités compétentes ; et
- des opportunités nouvelles 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 financières acceptables pour la Société. Si les fonds nécessaires n'étaient pas disponibles, la Société pourrait devoir :

- retarder, réduire ou supprimer 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 ; ou
- accorder des licences sur tout ou partie de sa plateforme technologique BioChaperone à des partenaires ou des tiers ; ou
- conclure de nouveaux accords de collaboration qui pourraient être moins favorables pour elle 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 avoir un effet défavorable significatif sur la Société, son activité, sa situation financière, ses résultats, son développement et 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 procédé à l'attribution gratuite d'actions. La Société pourrait procéder à l'avenir à l'émission ou l'attribution de nouveaux instruments financiers donnant accès au capital de la Société.

Toute attribution ou émission complémentaire d'actions ou autres instruments financiers donnant accès au capital entraînerait une dilution, potentiellement significative, pour 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 30 juin 2011 et depuis sa création en 2005, la Société a bénéficié des aides suivantes :

<b>Au 30 juin 2011 (en €)</b>	<b>Montant accordé</b>	<b>Montant Encaissé</b>	<b>Montant remboursé</b>
Avances remboursables OSEO	2.670.000	2.586.000	0
Subventions OSEO - FEDER	604.825	520.825	0
<b>Total aides</b>	3.274.825	3.106.825	0

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 à offrir un crédit d'impôt aux entreprises investissant significativement en recherche et 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 2010 la Société a reçu le remboursement du CIR déclaré au titre de l'année 2009 pour un montant de 1.459.994 euros et a comptabilisé un CIR d'un montant de 1.453.296 euros au titre des dépenses générées en 2010, montant qui lui a été remboursé en 2011. Concernant 2011 et les années à venir, il ne peut être exclu que les services fiscaux remettent en cause les modes de calcul des dépenses de recherche et développement retenus par la Société ou que le CIR soit remis en cause par un changement de réglementation ou par une contestation des services fiscaux alors même que la Société estime se conformer aux exigences de documentation et d'éligibilité des dépenses. Si une telle situation devait se produire, cela pourrait avoir un effet défavorable sur les résultats, la situation financière et les perspectives de la Société.

#### 4.5.6 Risques liés à la perte ou aux modifications du statut de Jeune Entreprise Innovante

La Société bénéficie du statut de Jeune entreprise innovante réservé aux PME engageant des dépenses de recherche-développement représentant au moins 15 % de leurs charges et qui remplissent certaines conditions, notamment d'effectif et de chiffre d'affaires.

Ce statut lui confère un allègement des charges sociales patronales sur les salaires versés aux salariés participant à la recherche.

Toutefois, la Société ne peut pas garantir qu'elle ne perdra pas les avantages liés à ce dispositif à court ou long terme, si elle venait à ne plus respecter les conditions d'attribution de ce statut. Cela pourrait notamment être le cas si elle venait à compter un nombre de salariés supérieur à la limite de 250 permettant de bénéficier de ces avantages.

De plus, le bénéfice de ces avantages est réservé aux sociétés ayant été créées il y a moins de huit ans. La Société cessera donc au plus tard d'en bénéficier en 2013.

Enfin, la Société ne peut garantir que le dispositif d'aide sera maintenu par les pouvoirs publics pendant toute la durée durant laquelle elle pourrait autrement y prétendre.

## 4.6 Risques de marché

### 4.6.1 Risque de change

La stratégie de la Société est de favoriser l'euro comme devise dans le cadre de la signature de ses contrats. Seuls quelques accords sont signés en dollars US. De même, la trésorerie de la Société est investie dans des produits de placement en euros exclusivement. Au 30 juin 2011, l'intégralité de la trésorerie de la Société était libellée en euros.

La politique de la Société, en l'état, étant de ne pas recourir à des instruments de couverture, la Société est exposée à la variation du taux de change euro-dollar US.

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 une politique adaptée de couverture de ces risques.

### 4.6.2 Risque de taux d'intérêt

A ce jour, la Société n'a contracté aucun emprunt, en dehors d'avances remboursables ne portant pas intérêts. La Société n'est donc pas exposée au risque de taux en ce qui concerne son passif.

### 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 12.024.000 euros au 31 décembre 2010 et à 10.447.000 euros au 30 juin 2011.

A la suite de la signature le 14 décembre 2011 de l'accord de licence et de collaboration avec le groupe pharmaceutique américain Eli Lilly, un paiement initial d'un montant de 10 millions de dollars non remboursable (*Upfront payment*) est dû et devrait être reçu par la Société en début d'année 2012. Ce paiement devrait permettre à la Société de démarrer l'année 2012 avec une trésorerie de l'ordre de 13 millions d'euros.

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.

La Société considère, en particulier, être en mesure de faire face à ses prochains remboursements au titre des avances remboursables OSEO (se référer à la note 3.11 en annexe aux comptes consolidés du Groupe figurant au paragraphe 20.1. « Informations financières historiques annuelles » du présent document de base pour un détail de ces différentes avances remboursables).

Tel que précisé à la note 3.11 en annexe aux comptes consolidés du Groupe figurant au paragraphe 20.1. « Informations financières historiques annuelles » du présent document de base, les dettes financières long terme de la Société ne comprennent que des avances remboursables.

### 4.6.4 Risques sur actions

Néant.

#### 4.7 Assurances et couverture des risques

La Société a mis en place une politique de couverture de ses principaux risques assurables moyennant la souscription des polices suivantes :

Police d'assurance/Risque couverts	Assureur	Montant de garanties	Expiration
<b><u>Transport de Marchandises :</u></b> Transport de polymère et d'insuline	Tokyo Marine	70.000€	Assurance Temporaire le 10/05/2011
<b><u>Responsabilité des dirigeants et administrateurs sociaux :</u></b> (société et filiale)	CNA	3.000.000 € par période d'assurance	Renouvelable annuellement par tacite reconduction au 24 septembre
<b><u>Flotte automobile :</u></b> Responsabilité Civile: - Dommages matériels dont incendie ou explosion Dommages causés au véhicules Dépannage/Remorquage Protection juridique	SwissLife	100.000.000 € 3.000.000 € Plafond à 35.000 € par sinistre 150 € Plafond de 10.000 € par sinistre	Renouvelable annuellement par tacite reconduction au 1 <sup>er</sup> janvier
<b><u>Assistance en mission :</u></b>  <i>Assistance aux personnes en cas de maladies ou blessure</i> Transport/Rapatriement Retour d'un accompagnant assuré Ou venue d'un proche au chevet de l'assuré hospitalisé : - Transport	Europ assistance	7 Collaborateurs Assurés  Frais réels aller simple  aller/retour	Renouvelable annuellement par tacite reconduction au 10 juillet
- Hébergement Poursuite de la mission : - Retour sur le lieu de la mission Retour anticipé en cas d'hospitalisation d'un membre de la famille dans le pays d'origine Soutien Psychologique Avance des frais d'hospitalisation à l'étranger Remboursements complémentaires des frais médicaux à l'étranger	Europ assistance	200 €/nuit (max 2.000 €)  aller simple  aller/retour  3 entretiens téléphoniques 1.000.000 € / pers / an 1.000.000 € / pers / an	

Police d'assurance/Risque couverts	Assureur	Montant de garanties	Expiration
Remboursements des soins d'urgence dentaire <i>Assistance aux personnes en cas de décès</i> Décès de l'assuré : - Transport vers le lieu des obsèques - Frais de cercueil ou d'urne - Retour anticipé en cas de décès d'un membre de la famille dans le pays d'origine Reconnaissance de corps et formalités : - Transport - Hébergement Collaborateur de remplacement <i>Assistance Voyage</i> Assistance juridique accident de la circulation: - Avance de caution pénale - Prise en charge honoraires avocat		200 €  Frais réels 3.000 €  aller/retour  aller/retour 200 € / nuit (max 2 nuits)  aller simple   50.000 € 7.700 €	
Retour en cas de sinistre dans les locaux ou au domicile Envoi de médicaments Assistance vol, perte ou destruction des papiers ou des moyens de paiement: - Avance de fonds - Hébergement Frais de recherche et de secours en mer/montagne Retour anticipé en cas d'attentat		aller simple  Frais d'expédition  2.300 €  200 € / nuit (max 2 000 €)  15.000 € retour simple	
Retour anticipé en cas de catastrophe naturelle		retour simple	
<b><u>Garantie Homme Clé :</u></b> Capital en cas de décès du président directeur général suite à maladie ou accident	Cardif	3.000.000 €	Renouvelable annuellement par tacite reconduction au 21 mai
<b><u>Dommages aux biens (garanties par sinistre) :</u></b> <i>Dommages directs aux bien assurés</i> Risque locatifs Mobilier, matériel, agencements en valeur à	Allianz	Exonéré  2.100.000 €	Renouvelable annuellement par tacite reconduction au 1 <sup>er</sup> janvier

Police d'assurance/Risque couverts	Assureur	Montant de garanties	Expiration
neuf			
Marchandises à tous états :		100.000 €	
- dont marchandises en chambres froides		60.000 €	
Assurance automatique		535.536 €	
Recours :		1.063.070 €	
- Responsabilité perte de loyer		Valeur locative deux ans	
Perte d'usage et/ ou perte de loyer		Valeur locative deux ans	
Frais et pertes complémentaires – premier risque		798.270 €	
Bris de machine – premier risque		67.650 €	
Matériel info et bureautique – premier risque		76.348 €	
Dommages électriques – premier risque		106.307 €	
Bris de glace – premier risque		5.315 €	
Vol et détériorations immobilières – premier risque		111.140 €	
<b><i>Pertes d'exploitation</i></b>			
Frais fixes assurés :		4.639.000 €	
- Limités suite à dommages électriques à :		463.900 €	
Période d'indemnisation :		12 mois	
- Limitée à dommages électriques à :		3 mois	
Frais supplémentaires d'exploitation		500.000 €	
<b><u>Assurance Automobile :</u></b>	AXA		
Responsabilité Civile:			
- Dommages corporels		illimitée	
- Dommages matériels		100.000.000 €	
Protection juridique et recours		10.000 €	
Incendie et vol (avec franchise)		900 €	
Événements climatiques (avec franchise)		900 €	
Bris de glaces (avec franchise)		Franchise Proportionnelle	
Dommages tous accidents (avec franchise)		900 €	
			Renouvelable annuellement par tacite reconduction au 1 <sup>er</sup> juillet

Police d'assurance/Risque couverts	Assureur	Montant de garanties	Expiration
Effets/autoradio		1.000 €	
Véhicule de remplacement		40 € / jour	
Décès conducteur		10.000 €	
Sécurité du conducteur		450.000 €	
Assistance au véhicule		Sans Franchise Km	
<b><u>Responsabilité Civile :</u></b>			
Tous dommages confondus y compris corporels dont :		3.500.000 € / an	
Faute inexcusable		250.000 € par victime et 500.000 € par année d'assurance	
Dommages matériel et immatériels dont :	CHUBB Insurance Company	1.000.000 € par sinistre	Renouvelable annuellement par tacite reconduction au 1 <sup>er</sup> janvier
- dommages immatériels non consécutifs		150.000 € / an	
Atteinte à l'environnement accidentelle, hors site soumis à autorisation		300.000 € / an	
Défense pénale et recours		15.000 € / litige	

Le montant des charges payées par la Société au titre de l'ensemble des polices d'assurances susvisées s'est élevé respectivement à 30.912 euros, 59.153 euros et 67.726 euros au cours des exercices clos les 31 décembre 2008, 2009 et 2010.

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 d'enregistrement du présent document de base, 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 d'enregistrement du présent document de base.

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.

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](mailto:contactinvestisseurs@adocia.com)

Site Internet : [www.adocia.com](http://www.adocia.com)

#### 5.1.5 Evénements importants dans le développement des activités de la Société

Déc. 2005	Création de la Société par Gérard, Olivier et Rémi Soula par apport de 1,6M€
Mars 2006	Recrutement des premiers salariés et emménagement sur l'ancien site de la société MERCK au 115, avenue Lacassagne à Lyon.
Sept.2006	Avance remboursable accordée par OSEO pour un montant de 2,25M€ sur le projet Ostéoporose.
Oct. 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.
Oct. 2009	Seconde levée de fonds de 14M€ réalisée auprès des investisseurs historiques et complétée par deux nouveaux entrants : Innobio (CDC Entreprises) et SHAM.
Nov. 2009	Signature du premier contrat de recherche (étude de faisabilité).
Sept. 2009	Aide accordée par OSEO 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.
Mars 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.
Nov. 2010	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.
Fin 2010	Signature d'un nouveau contrat de recherche (études de faisabilité).
Mars 2011	Résultats positifs de l'étude clinique de Phase I sur des volontaires sains avec l'insuline humaine à action rapide HinsBet.
Juin 2011	Lancement d'une étude clinique de phase IIa sur des patients diabétiques de type 1 avec l'insuline humaine à action rapide, HinsBet.
Sept. 2011	Fin de l'étude clinique de Phase I/II sur des patients atteints d'Ulcère du Pied Diabétique (DFU) en Inde avec le produit BioChaperone/PDGF-BB.
Déc. 2011	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.

## 5.2 Investissements

### 5.2.1 Principaux investissements réalisés depuis 2008

Les principaux investissements réalisés depuis 2008 correspondent essentiellement à l'acquisition de matériels de laboratoire, informatiques et de bureau (se référer à la note 3.3 de l'annexe aux comptes consolidés IFRS présentée au paragraphe 20.1 « Informations financières historiques » et à la note 4.1 de l'annexe aux comptes consolidés résumés IFRS au 30 juin 2011 présentée au paragraphe 20.3 « Informations financières semestrielles » du présent document de base).

Investissements ( <i>normes IFRS en milliers d'euros</i> )	Exercice 2008 (12 mois) consolidé	Exercice 2009 (12 mois) consolidé	Exercice 2010 (12 mois) consolidé	30 juin 2011 (6 mois) consolidé
Immobilisations incorporelles	12	13	3	11
Immobilisations corporelles	606	350	133	152
Immobilisations financières	0	0	1	0
<b>TOTAL</b>	<b>618</b>	<b>363</b>	<b>137</b>	<b>163</b>

### 5.2.2 Principaux investissements en cours

Depuis le 30 juin 2011, les investissements réalisés sont de même nature que ceux évoqués ci-dessus pour la période allant du 1<sup>er</sup> janvier au 30 juin 2011.

### 5.2.3 Principaux investissements futurs

La Société n'a pas prévu, à ce stade, de réaliser d'investissements majeurs pour les années à venir et compte maintenir sa politique d'investissements actuelle. A cet égard, les organes de direction de la Société n'ont pas pris d'engagements fermes à ce stade.

## 6. APERCU DES ACTIVITES

### 6.1 Présentation générale d'ADOCIA

#### 6.1.1 *Un acteur majeur dans le domaine de la médecine régénérative\* et du traitement des pathologies chroniques au travers de sa plateforme technologique BioChaperone®*

ADOCIA est une société française du secteur des biotechnologies, créée en décembre 2005 par Gérard, Olivier et Rémi Soula. Elle a pour vocation la mise au point de formulations innovantes de certaines protéines thérapeutiques approuvées et qui ont un grand intérêt thérapeutique mais dont les propriétés essentielles présentent quelques défauts majeurs.

Parmi les grands domaines thérapeutiques, ADOCIA s'est, tout d'abord, concentrée sur deux segments de marché :

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

Les deux protéines mentionnées ci-dessus sont approuvées aux Etats-Unis et en Europe et ont montré leur grande efficacité dans leur domaine respectif. Néanmoins, leur efficacité peut être significativement améliorée grâce à une meilleure formulation.

Pour ce faire, ADOCIA a conçu et développé une plateforme technologique à partir d'une nouvelle famille de polymères, 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 pharmaceutiques 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 protéine telles que les anticorps monoclonaux ou encore les hormones de croissance.

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

- de la médecine régénérative :
  - o le marché de la cicatrisation avec le traitement de l'ulcère du pied diabétique, de l'ulcère veineux et des développements envisagés pour le traitement des escarres\* et des brûlures au travers de l'association BioChaperone et du facteur de croissance PDGF-BB (*Platelet Derived Growth Factor – BB*) ;
- du traitement des pathologies chroniques :
  - o le marché des diabètes de type I et de type II traités par 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 court ou 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 seule insuline analogue ;
    - un complexe BioChaperone combinant une insuline à action rapide et une insuline à action lente formant une Combo-Insuline unique conservant la rapidité d'action de la première tout en permettant l'action basale de la seconde.
  - o 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.

La stratégie et le modèle économique de la Société consistent en la mise au point et le développement au travers de sa plateforme technologique unique BioChaperone de formulations innovantes pour différentes protéines 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 même 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 sa technologie BioChaperone à de grands acteurs de l'industrie pharmaceutique ou des dispositifs médicaux. Afin de valoriser sa technologie pour de nouvelles 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.

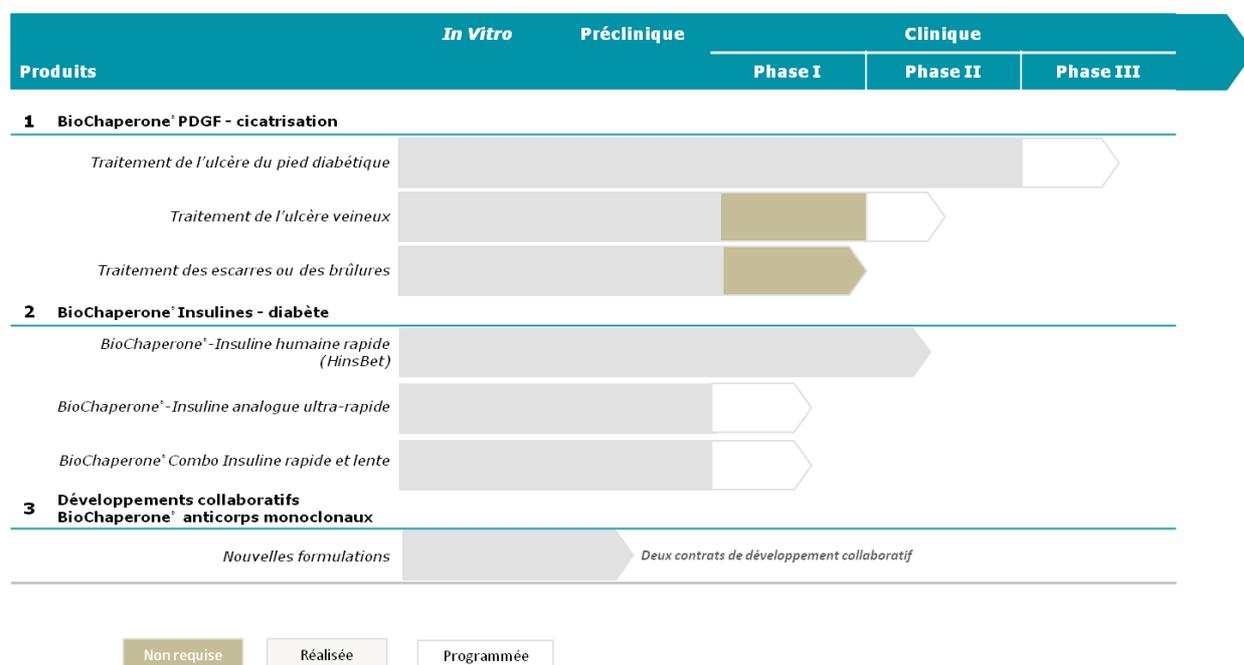
Au cours de l'année 2010, la Société a signé un nouveau contrat de recherche portant sur des études de faisabilité.

Par ailleurs, durant le premier semestre 2010, la société a obtenu des résultats d'efficacité pharmacodynamiques et pharmacocinétiques concluants chez le cochon concernant sa formulation HinsBet. En outre, les études de toxicologie réglementaires ont été menées avec succès et ont confirmé la sécurité du nouvel excipient BioChaperone pour une utilisation humaine.

Au cours de l'année 2010, la Société a également lancé les deux études cliniques suivantes :

- 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, qui s'est achevée en septembre 2011, et
- une étude clinique de phase I sur des volontaires sains se rapportant à l'insuline humaine à action rapide HinsBet, dont les résultats positifs ont été obtenus en mars 2011.

A la date d'enregistrement du présent document de base, l'avancement des différents projets conduits par ADOCIA peut être résumé dans le schéma ci-dessous :



En 2012, les études cliniques relatives aux différents projets conduits par Adocia concerneront le traitement de l'ulcère du pied diabétique (BioChaperone® PDGF-BB) et le traitement du diabète par une insuline humaine BioChaperone® à action rapide et sont résumés dans le tableau ci-dessous :

Synthèse des études cliniques pour l'année 2012 conduites par Adocia.

Indication	Produit	Evénement	Période
Traitement de l'ulcère du pied diabétique	BioChaperone® PDGF-BB	Lancement d'une étude de phase III en Inde	3 <sup>ème</sup> trimestre 2012
BioChaperone® Insuline Humaine Rapide	Hinsbet®	Publication des résultats d'une première étude de phase IIa	1 <sup>er</sup> trimestre 2012
BioChaperone® Insuline Humaine Rapide	Hinsbet®	Projet de lancement d'une seconde étude de phase Iia	4 <sup>ème</sup> trimestre 2012

BioChaperone® Combo Insulines Rapide et Lente	BioChaperone® Combo	Lancement d'une étude clinique de phase I	3 <sup>ème</sup> trimestre 2012
--	------------------------	---	---------------------------------

Source : ADOCIA

Par ailleurs, à la suite de l'accord de licence concernant BioChaperone® Humalog® (produit d'insuline analogue à action ultra-rapide) signé entre la Société et Eli Lilly, une ou plusieurs études cliniques portant sur ce produit devraient être conduites, au cours de l'année 2012, par Eli Lilly en collaboration avec la Société au travers d'un comité de direction conjoint (se référer au paragraphe 6.3.2.3 « Les études cliniques conduites par Adocia et les études cliniques à venir » du présent document de base).

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 du ministère de la Santé.

#### 6.1.2 Des avantages concurrentiels forts

ADOCIA développe, à partir de sa plateforme technologie propriétaire BioChaperone, de nouveaux médicaments ayant vocation à devenir des « Best-in-Class Products » sur la base de nouvelles formulations de protéines 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 polymères 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

protéines thérapeutiques devrait être réalisé dans un délai plus court et pour un coût moindre par rapport au développement d'une nouvelle protéine thérapeutique, tout en réduisant le risque d'échec dans la mesure où les protéines thérapeutiques utilisées ont déjà démontré notamment leur sécurité, leur tolérabilité avec une absence d'effets secondaires nocifs pour 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 polymères BioChaperone, qui fournissent des applications multiples dans les domaines de la médecine régénérative et du traitement des pathologies chroniques. 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 protéines thérapeutiques, renforçant l'efficacité de ces dernières ou leur apportant de nouvelles propriétés au travers de la formation du complexe « Polymère BioChaperone / Protéine Thérapeutique ». Les marchés adressés par la Société sont tous des marchés de masse et représentent plusieurs milliards de dollars chacun :

Marché	Taille estimée
<b>Complexe BioChaperone – Facteur de Croissance PDGF-BB</b>	
Traitement de l'ulcère du pied diabétique	2,2 Mds €
<b>Insulines BioChaperone</b>	
BioChaperone-Insuline humaine à action rapide	3,9 Mds €
BioChaperone-Insuline analogue à action ultra-rapide	4,2 Mds €
BioChaperone combinant une insuline à action rapide et une insuline à action lente formant une Combo-Insuline unique	3,5 Mds €
<b>mAbs BioChaperone</b>	
Anticorps monoclonaux	> 13 Mds €

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 règlementaires, 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 d'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'*upfronts payments* à la signature, de *milestones* en fonction de l'atteinte d'objectifs et de *royalties* 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.

A ce jour, ADOCIA conduit deux 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.

ADOCIA a signé en décembre 2011 un accord de licence et de collaboration avec le groupe pharmaceutique américain Eli Lilly and Company (ci-après « **Eli Lilly** ») portant sur le développement et la commercialisation d'un analogue d'insuline à action rapide Humalog avec la technologie BioChaperone (« **BioChaperone Humalog** »). Cet accord fait suite aux résultats prometteurs des études in vivo conduites par ADOCIA et présentés à Eli Lilly au cours de l'été 2011.

Créé en 1876 et ayant son siège social à Indianapolis aux Etats-Unis, Eli Lilly figure parmi les dix premiers groupes pharmaceutiques mondiaux<sup>1</sup> par son chiffre d'affaires et emploie plus de 38.000 personnes dans 73 pays. Cette forte présence internationale se traduit par la commercialisation des médicaments Eli Lilly dans 125 pays à travers le monde.

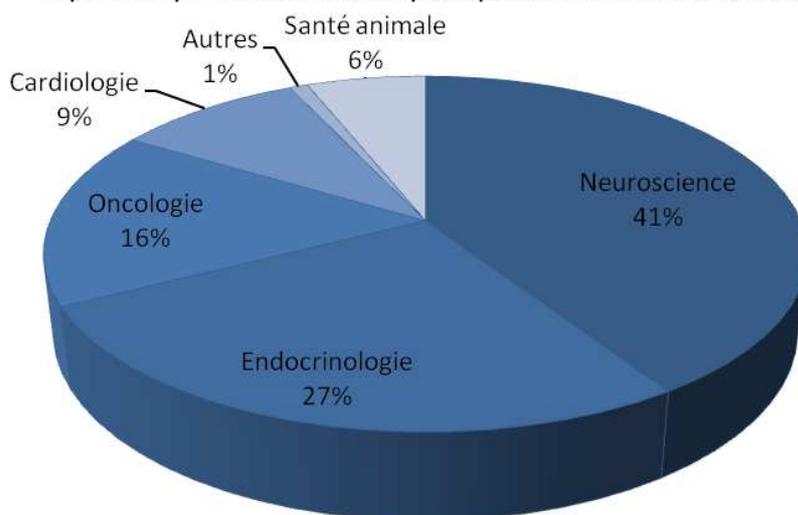
Les médicaments Lilly sont destinés au traitement de nombreuses pathologies dont les principales sont la dépression (au travers du Prozac® et du Cymbalta®), la schizophrénie (grâce au Zyprexa®), l'oncologie (Alimta® pour le traitement de certaines formes de cancers du poumon, par exemple), le diabète (avec, notamment, les insulines Humalog® et Humulin®) et l'ostéoporose (Evista® et Forteo®).

Le chiffre d'affaires réalisé par Eli Lilly au cours de l'exercice 2010 a été supérieur à 23 milliards de dollars (en hausse de 6% par rapport à l'exercice 2009) pour un résultat net s'établissant à plus de 5 milliards de dollars sur la même période (en hausse de 17% par rapport à l'exercice 2009).

---

<sup>1</sup> IMS Health Midas, décembre 2010

### Répartition par indications thérapeutiques du chiffre d'affaires 2010



Source : Eli Lilly & Company, 2010 Annual Report

En 2010, les dépenses en recherche et développement du groupe Eli Lilly ont atteint 4,88 milliards de dollars soit 21,2 % du chiffre d'affaires. Les fonds propres d'Ely Lilly s'élevaient à 12,5 milliards de dollars à la clôture de l'exercice 2010 et le total de bilan du groupe était de 31 milliards de dollars à la même date.

Eli Lilly est cotée sur le New York Exchange et appartient à l'indice S&P 500. Sa capitalisation boursière est supérieure à 46 milliards de dollars au 10 janvier 2012.

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, soit une quarantaine de personnes, est ainsi constitué de chercheurs aux profils variés (chimistes, physico-chimistes, biologistes, vétérinaires) qui sont entièrement dédiées au développement de produits innovants à partir de la technologie BioChaperone. 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 polymères BioChaperone, les complexes « BioChaperone / Protéines 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 protéines 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 Kerihuel, médecin cardiologue, et gérant de la société Vertical, et le professeur Andreas Pfützner, Professeur de Recherche clinique appliquée et CEO de la société IKFE.

## 6.2 BioChaperone, une plateforme technologique unique aux applications multiples

### 6.2.1 La technologie BioChaperone

ADOCIA a conçu et développé une plateforme technologique à partir de polymères innovants, baptisés BioChaperone. Ces polymères, 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 :

<b>Morphogenèse et réparation tissulaire</b>	
<p><b>Morphogènes</b>            Activine            Protéine de morphogène osseuse (BMP-2,- 4)            Chordine            Peptides Frizzled            Sonic hedgehog (SHH)            Peptides Sprouty            Wnt (1-13)</p> <p><b>Constituants de la matrice extracellulaire</b>            Fibrine            Fibronectine            Collagène interstitiel            Laminines            Pléiotrophine (HB-GAM)            Ténascine              Thrombospondine              Vitronectine</p> <p><b>Facteurs de remodelage tissulaire</b>            Activateur tissulaire du</p>	<p><b>Coagulation</b>            Antithrombine III            Facteur Xa            Leuserpine            Inhibiteur de la voie du facteur tissulaire            Thrombine</p> <p><b>Facteurs de croissance</b>            Facteurs de croissance épidermique (EGF)            Amphiréguline            Bêtacelluline  <i>Heparin-binding GF</i>            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>

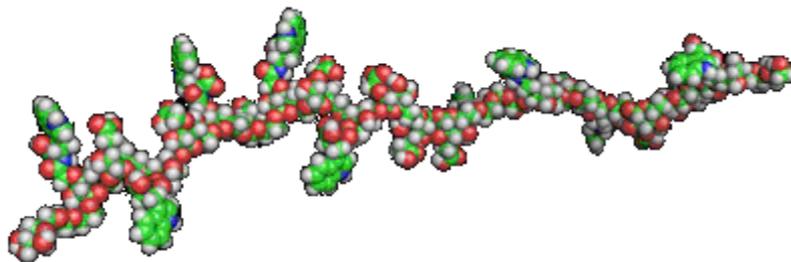
<b>Morphogenèse et réparation tissulaire</b>	
plasminogène Inhibiteur d'activateur du plasminogène Protéase nexin	<b>Protéines de liaison de facteurs de croissance (BP)</b> Follistatine Protéines de liaison (IGFBP-3, -5) TGF- $\beta$ BP  <b>Protéinases</b> Élastase du neutrophile Cathepsine G

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.

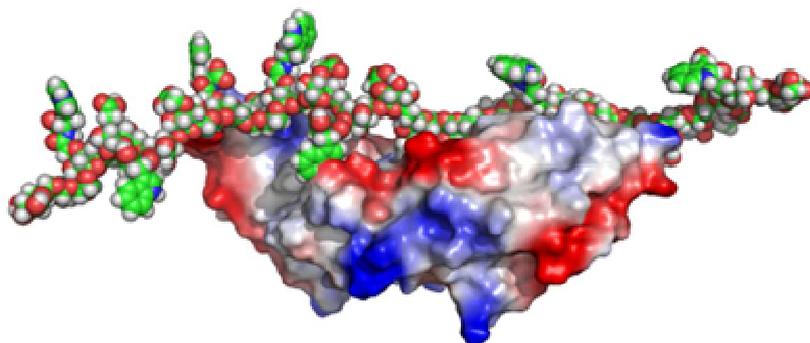
### Représentation tridimensionnelle d'un polymère BioChaperone basé sur un squelette de Dextran



Source : ADOCIA

Ces polymères 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. Ces polymères 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.

## 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 polymères 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 de leur classe thérapeutique.

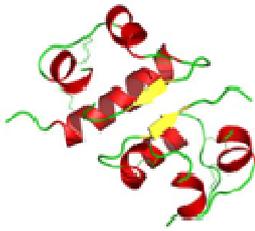
En développant la plateforme technologique BioChaperone, ADOCIA a ainsi été guidée par l'idée de concevoir des formulations innovantes et aisément industrialisables de protéines thérapeutiques déjà approuvées ayant un grand intérêt thérapeutique mais dont les propriétés essentielles présentent des défauts majeurs. Les produits pharmaceutiques développés à partir de la technologie BioChaperone ont alors vocation à être plus efficaces et plus sûrs 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 polymères sur-mesure pour un grand nombre de protéines thérapeutiques

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

Cette collection de polymères, fondée sur une plateforme technologique unique et développée initialement sur les facteurs de croissance, a été rapidement étendue à d'autres protéines thérapeutiques

également approuvées et ayant un grand intérêt thérapeutique telles que les insulines, les hormones et les anticorps monoclonaux.



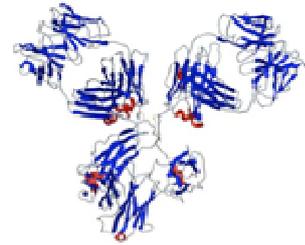
#### **Hormones**

Ex : Insuline (5,8KDa)



#### **Facteurs de croissance**

Ex : BMP-2 (26 kDa)



#### **Anticorps Monoclonaux**

Ex : IgG (150 kDa)

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

Ainsi, après s'être initialement concentrée sur le traitement des plaies chroniques par le facteur de croissance PDGF-BB et le traitement du diabète par insulino-thérapie, ADOCIA a progressivement élargi à d'autres protéines l'application BioChaperone : les anticorps monoclonaux (se référer au paragraphe 6.3 « Les pathologies visées par la technologie BioChaperone »).

### *6.2.2 Les technologies concurrentes*

#### *6.2.2.1 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* »<sup>2</sup>.

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

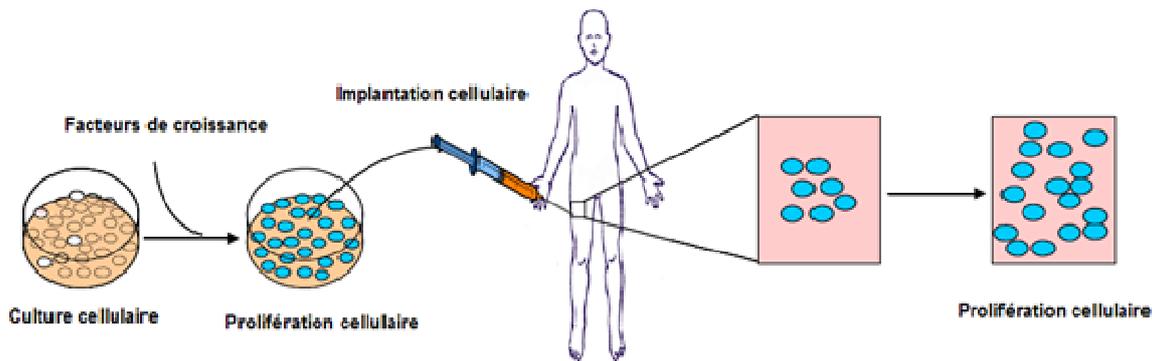
- leur capacité d'auto-renouvellement (capacité à se multiplier à l'identique pour produire de nouvelles cellules souches) ;
- leur capacité de différenciation (capacité à engendrer des cellules spécialisées constituant les différents tissus et organes sous certaines conditions de milieu) ; et
- leur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

---

<sup>2</sup> 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 de l'insuline	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

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 2015<sup>3</sup>. D'importants travaux de recherches sont également menés, notamment par des sociétés américaines comme ADVANCED CELL TECHNOLOGIES (cécité due à des pathologies de dégénérescence rétinienne, dégénération maculaire juvénile, dégénération maculaire liée à l'âge), GERON (désordre

<sup>3</sup> 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

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.

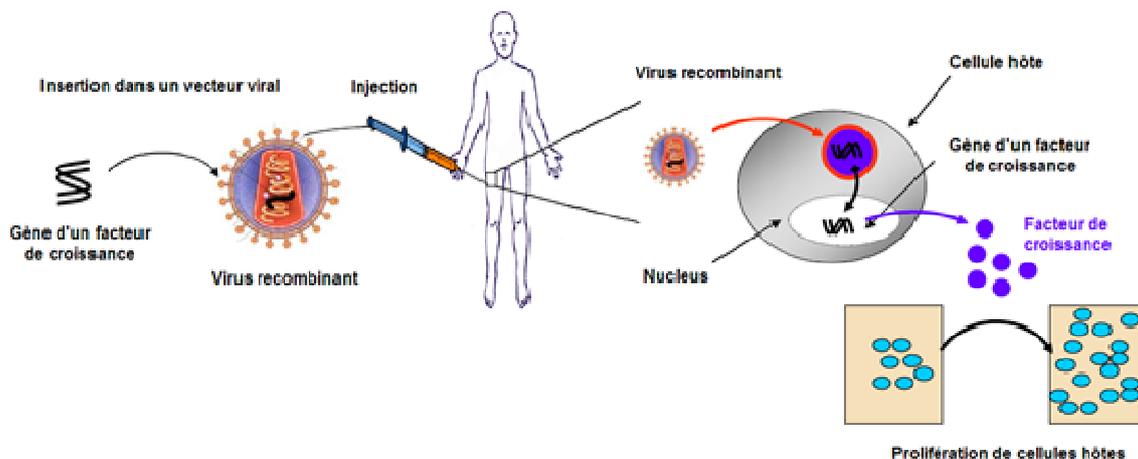
#### 6.2.2.2 La thérapie génique

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 »<sup>4</sup>.

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.



Source : ADOCIA

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 numérique<sup>5</sup> estimait le nombre d'essais de thérapies géniques dans le monde à 1 644 en juin 2010.

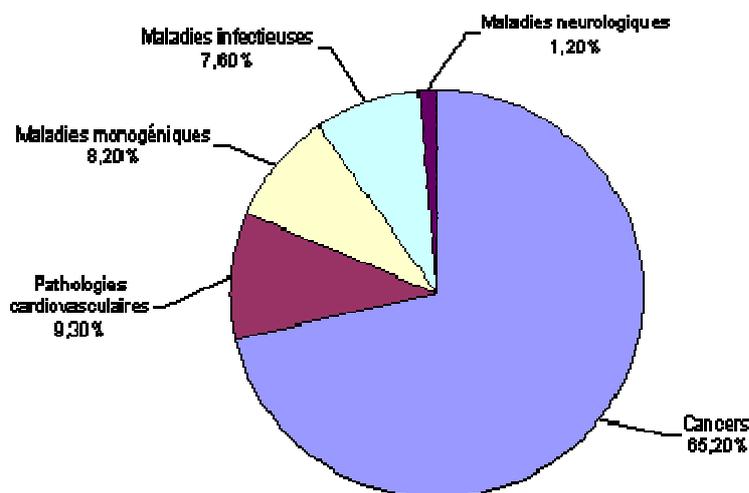
Les maladies génétiques, qu'ils s'agissent de maladies monogéniques (mucoviscidose, myopathies, chorée de Huntington) dont la cause est l'expression anormale d'un seul gène ou de maladies multifactorielles, dues à l'association de plusieurs gènes ou à des facteurs environnementaux, ne

<sup>4</sup> La thérapie génique : bilan et perspectives, Groupe de travail de l'Académie nationale de Médecine et de l'Académie nationale de Pharmacie) – Novembre 2001

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

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 colon, 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%<sup>6</sup> d'entre eux sont des essais de phase III.

### 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 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.

<sup>6</sup> John Wiley and Sons, The Journal of Gene Medicine, 2010

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 2015<sup>7</sup> 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 Les marchés**

#### *6.3.1 Le marché de la cicatrisation : l'association BioChaperone - Facteurs de croissance*

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®. Le traitement développé par ADOCIA pourrait être également utilisé pour l'ulcère veineux, ainsi que pour le traitement des escarres et des brûlures avec le PDGF-BB. Des études cliniques de phase II et III devraient être prochainement conduites respectivement aux Etats-Unis et en Europe ainsi qu'en Inde.

##### 6.3.1.1 Le traitement de l'ulcère du pied diabétique

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 diabète<sup>8</sup> 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.

---

<sup>7</sup> Global Industry Analysts, Gene Therapy: A global strategic Business Report – Octobre 2008.

<sup>8</sup> 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).



Pied diabétique consécutif à une neuropathie



Pied diabétique consécutif à une artériopathie

Source : L'Observatoire du mouvement – Le pied diabétique

### *La pathologie*

#### *La neuropathie*

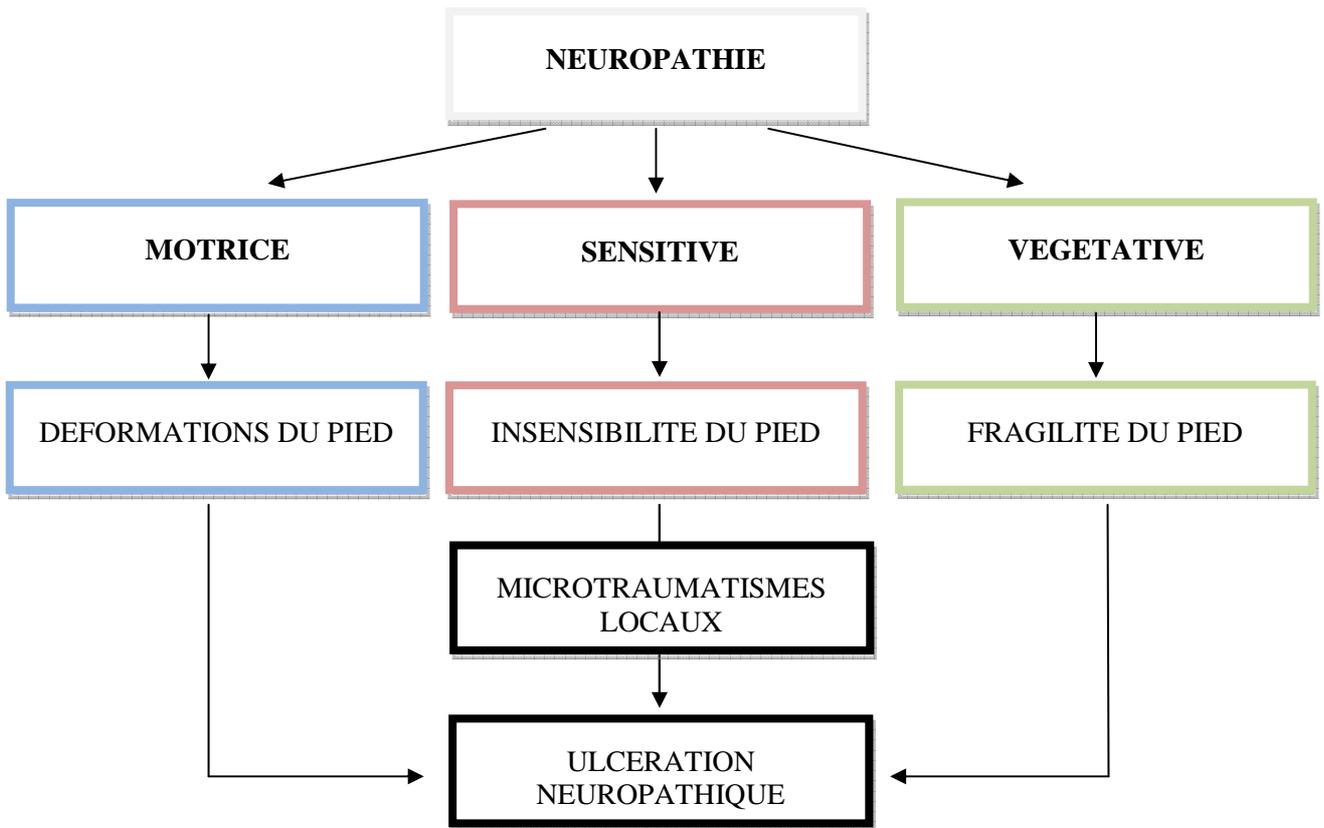
La neuropathie regroupe l'ensemble des affections du système nerveux périphérique (nerfs moteurs et sensitifs et des membres) et du système nerveux autonome qui commandent les organes.

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 nerveuses<sup>9</sup>. 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.

---

<sup>9</sup> 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).

## Rôle des différentes atteintes du système nerveux périphérique dans l'apparition des ulcères du pied chez le 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 pied<sup>10</sup> et un effet négatif sur sa cicatrisation<sup>11</sup>;
- 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 neuropathie<sup>12</sup>.

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

<sup>11</sup> 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

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 17<sup>13</sup>.

### *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%<sup>14</sup>. Le nombre de diabétiques atteint d'un ulcère du pied au niveau mondial est de 10 millions<sup>15</sup>. Aux Etats-Unis, le nombre de diabétiques est estimé à 25,8 millions<sup>16</sup> et la prévalence des ulcères parmi ces patients est estimée à 5% chaque année<sup>17</sup>, 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 million<sup>18</sup>, le diabète constituant ainsi la première cause d'amputation non traumatique des pieds dans les pays développés.

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 2007-2010<sup>19</sup>, 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-Unis<sup>20</sup>. Après un premier ulcère, le risque de récurrence à 5 ans est estimé à 70%<sup>21</sup>.

<sup>12</sup> 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)

<sup>13</sup> 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)

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

<sup>15</sup> Worldwide Wound Management 2005-2014, MedMarket Diligence Report S225, August 2005, p1-23

<sup>16</sup> American Diabetes Association

<sup>17</sup> Vincent Lopez Row, Diabetic Ulcers, Medscape Reference

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

<sup>19</sup> 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.

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

<sup>21</sup> 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).

En outre, le fait d'être diabétique multiplie par 10 à 40 le risque d'amputation<sup>22</sup>, une nouvelle mutilation étant nécessaire dans près de 50% des cas, le pourcentage de survivants n'est alors que de 58%<sup>23</sup>. Par ailleurs, les conséquences de l'ulcère du pied diabétiques multiplient par 2,4<sup>24</sup> le risque de décès du patient.

### *Le marché*

Le marché global de l'ulcère du pied diabétique a été récemment estimé à 3 milliards de dollars<sup>25</sup> 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® 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, à minima, le recours à des pansements primaires\* bien que ceux-ci n'aient démontré aucun bénéfice sur la cicatrisation<sup>26</sup>. 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 cicatrisation<sup>27</sup>, s'est développée.

Enfin, il est possible d'appliquer sur la plaie un gel, le Regranex® 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 6.3.1.1.3 « 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.

---

<sup>22</sup> 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.

<sup>23</sup> Apelqvist J, Larsson J, Agardh C-D. Long term prognosis of diabetic patients with foot ulcers. J Inter n Med 1993; 233: 485-491

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

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

<sup>26</sup> 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)

<sup>27</sup> Pied Diabétique, O. Tazi et C. Debure, Ed. Elsevier Masson

## *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 diabétique<sup>28</sup>, 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.

## *La concurrence*

### *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 base, uniquement aux Etats-Unis) par la société HEALTHPOINT BIOTHERAPEUTICS qui vient de le racheter à la société SYSTAGENIX.

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 cm<sup>2</sup>. Regranex® est formulé à pH acide et contient des substances comme du méthyl-parabène, du propyl-parabène et du m-crésol ; 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.

Par ailleurs, le 9 juin 2008, la FDA a apposé un encart (black box warning) alertant de l'accroissement du risque de cancer que pourrait engendrer Regranex pour une utilisation excédant trois tubes. Depuis la FDA a reconnu l'innocuité du produit. L'European Medicines Agency (EMA) a établi la même conclusion.

### *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, semble être le traitement le plus abouti. La société qui commercialise le produit est ADVANCED BIOHEALING, récemment acquise par SHIRE qui en évalue la part de marché à 5% pour des ventes de 146 millions de dollars<sup>29</sup> aux Etats-Unis en 2010. D'autres produits ont également obtenu une autorisation de mise sur le marché de la part de la

<sup>28</sup> 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

<sup>29</sup> Communiqué de presse du 17 mai 2011 de la société Shire.

FDA comme Apligraf® (Organogenesis), GraftJacket® (Wright) ou Oasis Wound Matrix® (Cook Biotech).

Produit (Laboratoire)	DermaGraft® (Shire)	Apligraf® (Organogenesis)	GraftJacket® (Wright)	Oasis Wound Matrix (Cook Biotech)
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

Source : Rapports des sociétés citées

### *Les autres produits en développement*

Un premier produit sous forme de spray, le Fiblast®, est commercialisé au Japon à partir du facteur de croissance des fibroblastes FGF-2 (*fibroblast growth factor 2*) développé par la société japonaise KAKEN, associée à OLYMPUS dans le domaine de la cicatrisation. Les fibroblastes produisent, notamment, le collagène et l'élastine, substances situées entre les cellules et constituants majeurs du tissu conjonctif. Le rôle le plus important des fibroblastes est de réparer les lésions dues à un traumatisme. Les fibroblastes peuvent être alternativement contractés ou relâchés par un processus dynamique sous l'influence de messagers chimiques variés. En cas d'inflammation par exemple ou de tout processus dégénératif, le fibroblaste joue un rôle réparateur grâce à ses capacités de contraction et favorise la cicatrisation des plaies. Le FGF-2 est approuvé et commercialisé sur le territoire japonais pour diverses indications telles que les escarres, les brûlures et les ulcères des jambes. Une étude clinique de phase III est en cours en Europe pour l'ulcère du pied diabétique. La modalité de traitement proposée est d'une application par jour pendant 12 semaines.

Un autre produit utilisant un peptide analogue de l'angiotensine, intervenant notamment dans la régulation de la tension artérielle, est en développement par le laboratoire DERMA SCIENCES. Une étude clinique de phase II sur 75 patients a montré des résultats comparables au Regranex® en termes de cicatrisation. La modalité de traitement envisagée est d'une application par jour pendant 4 semaines.

Enfin, la société HEALOR a conçu un traitement basé sur un peptide précurseur 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.

#### *6.3.1.1.1 L'étude clinique de phase I/II en Inde et les études cliniques à venir promues par ADOCIA*

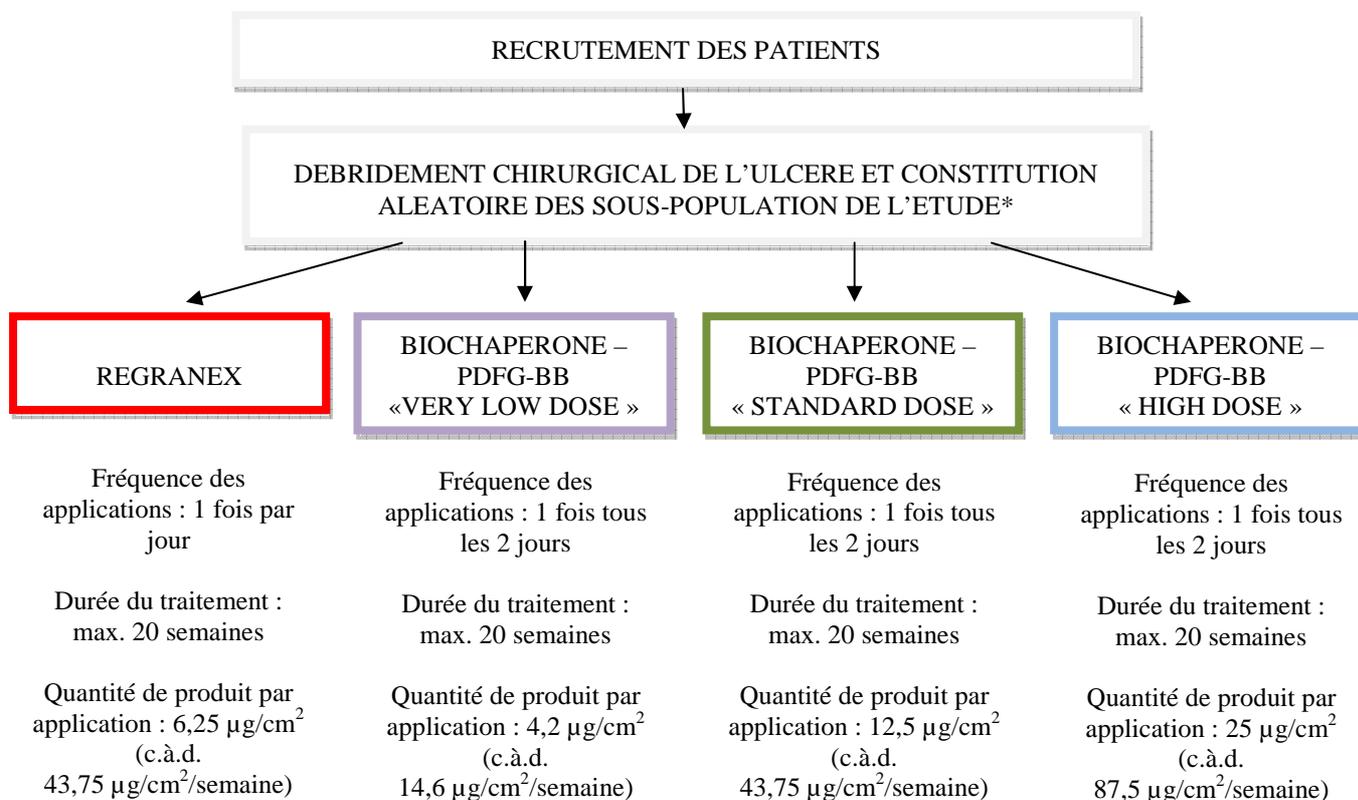
##### *Une première étude clinique de phase II en Inde*

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 par le laboratoire VIRCHOW BIOTECH (producteur de rhPDGF-BB depuis 2005) auprès de 195 patients au sein de 11 centres d'investigation.

Cette étude clinique multicentrique aléatoire poursuit comme objectif premier de comparer l'efficacité du complexe BioChaperone – PDGF-BB administré tous les deux jours à différentes doses à l'efficacité de la dose standard de Regranex® de 6,25 µg/cm<sup>2</sup> administré quotidiennement et d'établir

ainsi la « non infériorité » du complexe BioChaperone – PDGF-BB par rapport au Regranex® dans le traitement de l'ulcère du pied diabétique.

### Conception de l'étude clinique de phase I/II BioChaperone – PDGF-BB vs Regranex



\* Les patients de la sous population BioChaperone – PDGF-BB « Very Low Dose » ont été recrutés après que les patients des 3 autres sous-populations ont été recrutés et ne constituent donc pas un groupe aléatoire.

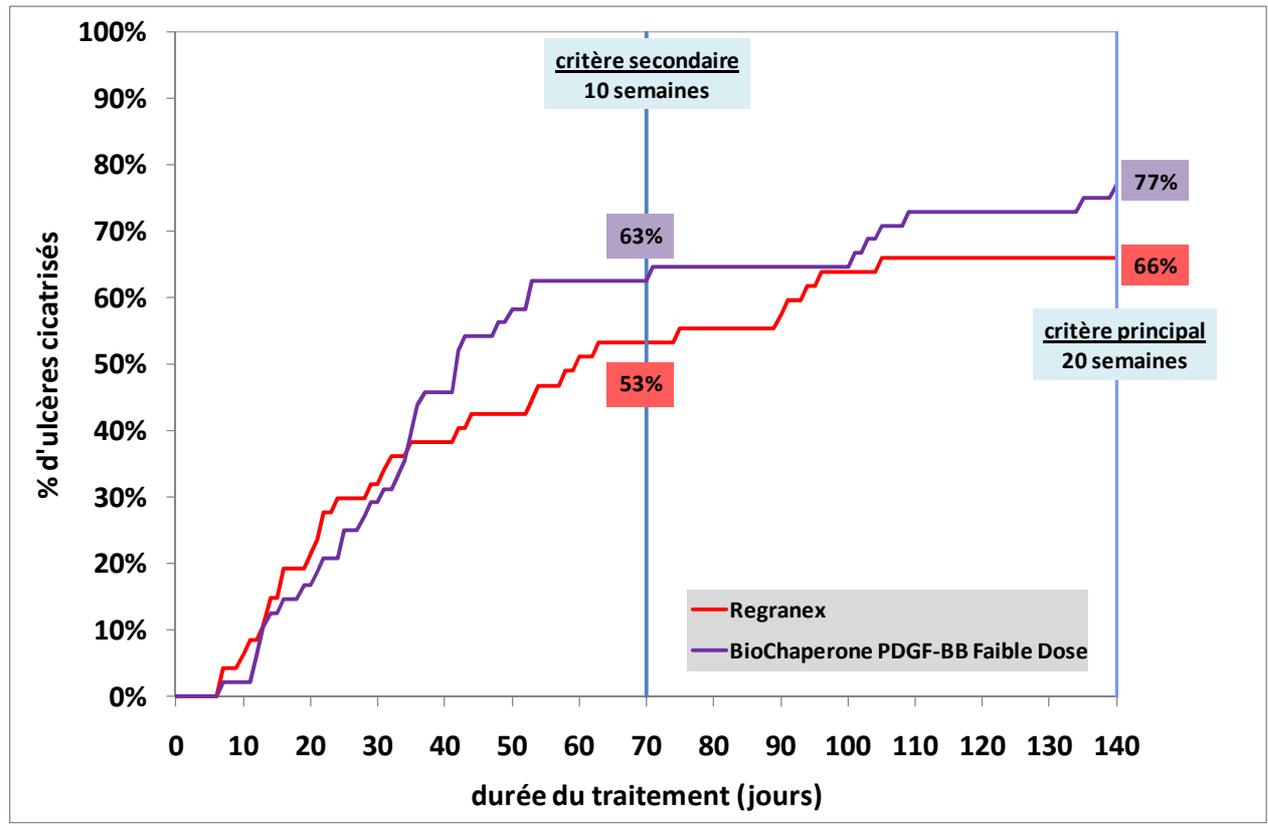
Source : ADOCIA

Les éléments-clés étudiés sont principalement de deux niveaux :

- l'efficacité primaire du traitement mesurée par le pourcentage de patients pour lesquels une cicatrisation complète de l'ulcère est constatée au terme de 20 semaines ;
- l'efficacité secondaire du traitement mesurée par (i) le pourcentage de patients pour lesquels une cicatrisation complète de l'ulcère est constaté au terme de 10 semaines de traitement, (ii) la durée nécessaire à la cicatrisation totale de l'ulcère et (iii) le taux de réduction de la surface de l'ulcère au cours du traitement.

Les résultats provisoires en date du 2 septembre 2011 concernent 192 patients et démontrent la « non infériorité » du complexe BioChaperone – PDGF-BB vis-à-vis du Regranex® et ce, pour l'ensemble des doses utilisées.

**Incidence de la cicatrisation complète de l'ulcère du pied diabétique**  
**(résultats provisoires)**



Source : ADOCIA

	<i>Critère principal</i> <i>Incidence de fermeture complète à 20 semaines</i>	<i>Critère principal</i> <i>Incidence de fermeture complète à 10 semaines</i>
BioChaperone PDGF-BB Faible dose	77 % (37/48)	63% (30/48)
Regranex ®	66 % (31/47)	53 % (25/47)

Source : ADOCIA

## Ulcère du pied diabétique dont la cicatrisation a été obtenue par l'association BioChaperone – Facteur de croissance (PDGF-BB)



**Week 0**

**Week 3**

**Week 6**

Source : ADOCIA

Les résultats préliminaires ont amené la Société à envisager de conduire ses prochains essais cliniques 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.

### *Les études cliniques à venir*

ADOCIA envisage de débiter une étude clinique de phase III en Inde en 2012 et de lancer deux autres études de phase III en Europe et aux Etats-Unis en 2013 :

1. une première étude de phase III en Inde visant à démontrer l'efficacité du complexe BioChaperone PDGF-BB vs. Placebo devrait débiter au cours du troisième trimestre 2012. Celle-ci sera promue par ADOCIA avec pour objectif d'utiliser les résultats obtenus comme support au dossier de demande d'autorisation de mise sur le marché en Inde pour les indications neuropathiques. Le dépôt du dossier d'autorisation de mise sur le marché auprès des autorités locales (DGCI) est envisagé au cours du 1<sup>er</sup> trimestre 2014 et l'autorisation de mise sur le marché pourrait être accordée fin 2014. Cette étude sera confiée à une « *Contract Research Organization* » (CRO) travaillant selon les « *Good Clinical Practices* » (GCP) (se référer au paragraphe 6.4.3.2 « Un recours maîtrisé à la sous-traitance pour la conduite des études cliniques») pour être versée à titre d'information aux dossiers d'autorisation de mise sur le marché en Europe et aux Etats-Unis.
2. une deuxième étude clinique de phase III devrait être lancée en Europe au cours du deuxième trimestre 2013. Celle-ci visera particulièrement les ulcères du pied dont les causes sont neuro-vasculaires et pour lesquels la cicatrisation est plus difficile. A la date d'enregistrement du présent document de base, Regranex® n'a d'ailleurs pas obtenu d'autorisation de mise sur le marché pour cette indication.
3. une troisième étude clinique de phase III qui devrait aussi débiter aux Etats-Unis au cours du deuxième trimestre 2013 visera à traiter tous les ulcères du pied diabétique, quelque soit leur cause.

### *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.

Un autre apport majeur du complexe BioChaperone PDGF-BB par rapport à Regranex®, consécutif à la réduction de la quantité de facteur de croissance nécessaire, est l'augmentation du profil de sécurité pour le patient, les thérapies fondées sur des facteurs de croissance conservant un risque de cancer.

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.

#### 6.3.1.2 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%<sup>30</sup> 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.

#### **Ulcère veineux sus-malléolaire interne à fond fibreux**



Source : Collège National des Enseignants de Dermatologie

---

<sup>30</sup> Ulcère de Jambe - Collège des Enseignants de Médecine Vasculaire et Collège des Enseignants de Chirurgie Vasculaire, juin 2010

## *La pathologie*

### *Aspect de l'ulcère veineux et signes cliniques associés*

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 :

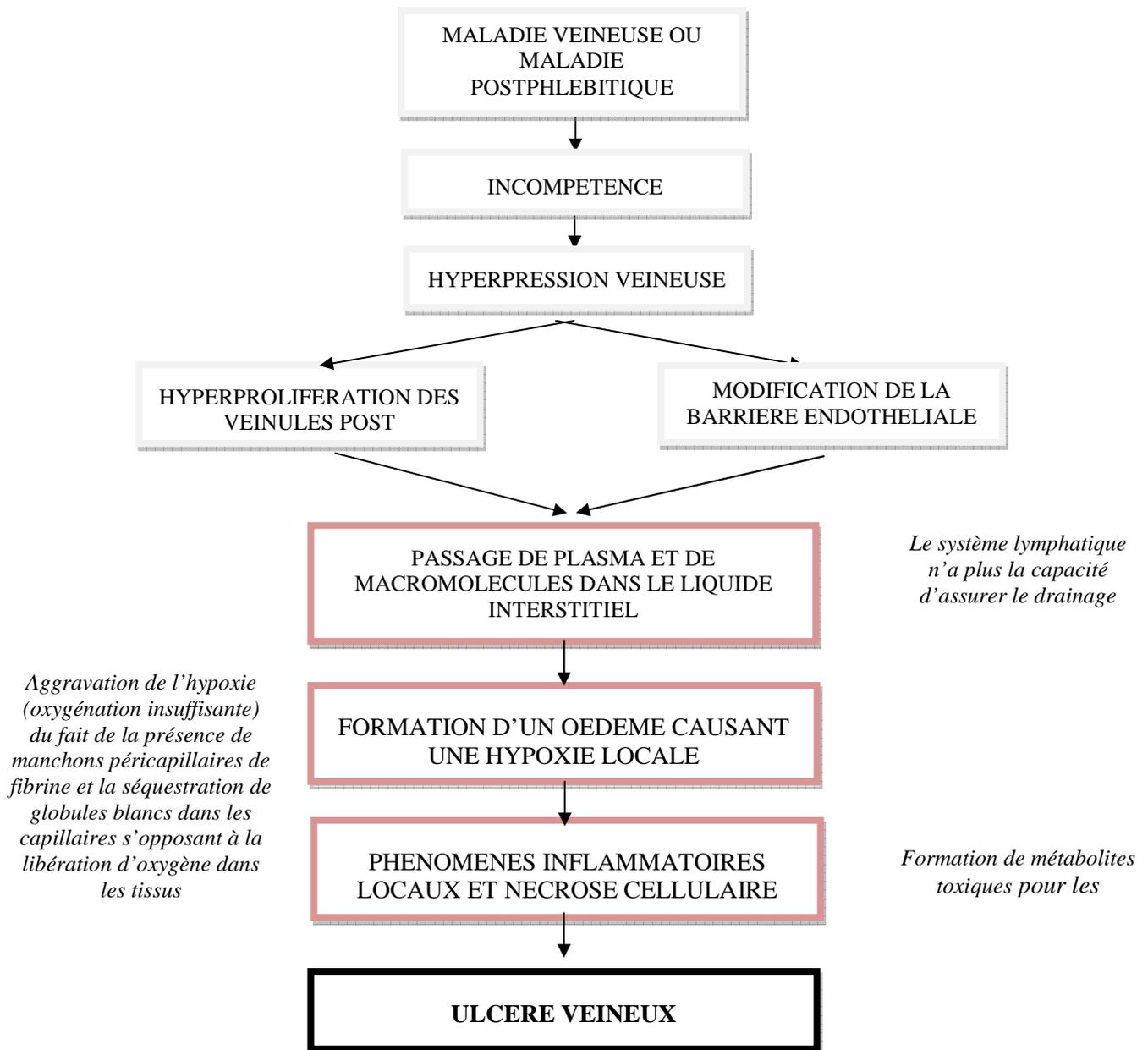
- une escarre ou d'une couenne fibrineuse adhérente, d'un fond sanieux\* et purulent dans le cas d'un ulcère infecté ;
- un tissu de granulation rouge propre et lisse dans le cas d'un ulcère en voie de guérison.

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

### *La mise en évidence d'une insuffisance veineuse chronique*

La physiopathologie de l'ulcère veineux repose fréquemment sur un reflux sanguin veineux et plus rarement sur une obstruction qui crée une stase veineuse. Il s'ensuit une hypertension veineuse qui entraîne une souffrance microcirculatoire provoquant une altération de la barrière endothéliale\* avec passages de plasma, de macromolécules et d'éléments figurés du sang dans le secteur interstitiel. Dans un premier temps, un œdème apparaît au niveau de la cheville causant une hypoxie tissulaire locale à l'origine de la perte de substance cutanée chronique puis s'ensuit le développement d'une pigmentation brunâtre de la peau dans la zone située au-dessus de la cheville. Le stade ultime de cette pathologie est l'ulcère qui correspond à l'ouverture de la peau.

## Schéma descriptif de la formation de l'ulcère veineux



Source : d'après Ulcère de Jambe, Faculté de Médecine de l'Université Lyon 1

### *Les complications de l'ulcère veineux*

Les complications de l'ulcère veineux peuvent être d'ordre dermatologique avec le développement d'une dermite\* ou d'ordre microbien du fait d'une surinfection (tétanos, fasciite nécrosante\* causée par un streptocoque\* de groupe A, érysipèle\*). Par ailleurs, des lésions ostéoarticulaires, une périostite (inflammation dégénérative du revêtement des os) pouvant aller jusqu'à une ankylose\* ou une fracture de la cheville, peuvent aussi advenir. La complication la plus grave, même si elle est peu fréquente, est la survenance d'une tumeur maligne de l'épithélium malpighien (carcinome épidermoïde de la peau\*) dans les cas d'ulcères veineux chroniques.

## *Epidémiologie*

La prévalence de l'ulcère veineux varie selon les études de 0,1% à 0,2%<sup>31</sup>. Le pourcentage d'une population qui souffrira d'au moins un ulcère veineux au cours de sa vie est estimé à 1%<sup>32 33</sup>. L'ulcère veineux est une pathologie touchant en premier lieu les personnes âgées, la prévalence ayant atteint jusqu'à 1,69% au sein d'un échantillon de 50.000 britanniques dans le cadre d'une étude conduite sur cette pathologie<sup>34</sup>.

L'ulcère veineux est une pathologie majoritairement féminine avec un rapport de 1 à 3 entre hommes et femmes<sup>35 36</sup>.

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

## *Le marché et la concurrence*

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.

La concurrence semble pour l'instant limitée aux fabricants de pansement et aux substituts de peaux Apligraf® et Oasis Wound Matrix® qui ont des autorisations de commercialisation (se référer au paragraphe 6.3.1.1.3 « La concurrence »). Dans ce secteur, la société ADVANCED BIOHEALING, fabricant du substitut de peau Dermagraft®, a annoncé avoir échoué dans la conduite de la phase III de son étude concernant l'indication de l'ulcère veineux.

## *L'étude clinique à venir de phase II sur l'ulcère veineux*

Les similitudes des mécanismes de cicatrisation entre les ulcères du pied diabétique et l'ulcère veineux conduisent ADOCIA à envisager de lancer, au cours du deuxième trimestre 2013, une étude clinique de phase II en Europe sur le traitement de l'ulcère veineux grâce au complexe BioChaperone – PDGF-BB.

### 6.3.1.3 Les développements à venir

#### *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.

<sup>31</sup> Phlébologie, 3<sup>ème</sup> édition, A.-A. Ramelet, M. Perrin, P. Kern et H. Bounameaux, Ed. Masson

<sup>32</sup> Phlébologie, 3<sup>ème</sup> édition, A.-A. Ramelet, M. Perrin, P. Kern et H. Bounameaux, Ed. Masson

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

<sup>34</sup> Margolis et al. 2002 repris dans Phlébologie, 3<sup>ème</sup> édition, A.-A. Ramelet, M. Perrin, P. Kern et H. Bounameaux, Ed. Masson

<sup>35</sup> 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

<sup>36</sup> Kurz X, Kahn SR, Abenham 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

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

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 alitées, 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%<sup>38</sup>.

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.

### *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 brûlures<sup>39</sup>.

### *6.3.2 Le marché du diabète : les insulines BioChaperone*

ADOCIA a décidé, au travers de sa plateforme technologique BioChaperone, de s'intéresser au marché du traitement du diabète par l'insulino-thérapie, marché représentant 17,2 milliards de dollars en 2010<sup>40</sup>, avec de nouvelles formulations innovantes d'insuline.

---

<sup>38</sup> 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

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

<sup>40</sup> Business Insights - The Diabetes Market Outlook to 2016 – Mai 2011

### 6.3.2.1 La pathologie

Le diabète se définit comme une augmentation du taux de glucose dans le sang. Les deux grandes causes de diabète sont l'absence de sécrétion d'insuline par les cellules du pancréas (diabète de type 1) ou une diminution de la sécrétion d'insuline dans le pancréas et/ou une mauvaise utilisation de l'insuline par l'organisme (diabète de type 2). Par ailleurs, le diabète de type 2 est souvent associé à des pathologies comme l'obésité, les maladies cardio-vasculaires et l'hypertension.

Le diabète est une pathologie chronique mondiale qui toucherait, selon l'Organisation Mondiale de la Santé<sup>41</sup> (OMS) près de 220 millions de personnes dans le monde. Toujours selon l'OMS, le nombre de décès imputables à cette pathologie qui était de 3,4 millions en 2004 pourrait doubler d'ici à 2030.

#### *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%<sup>42</sup>. 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: 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%<sup>43</sup>.

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%<sup>44</sup>. 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.

---

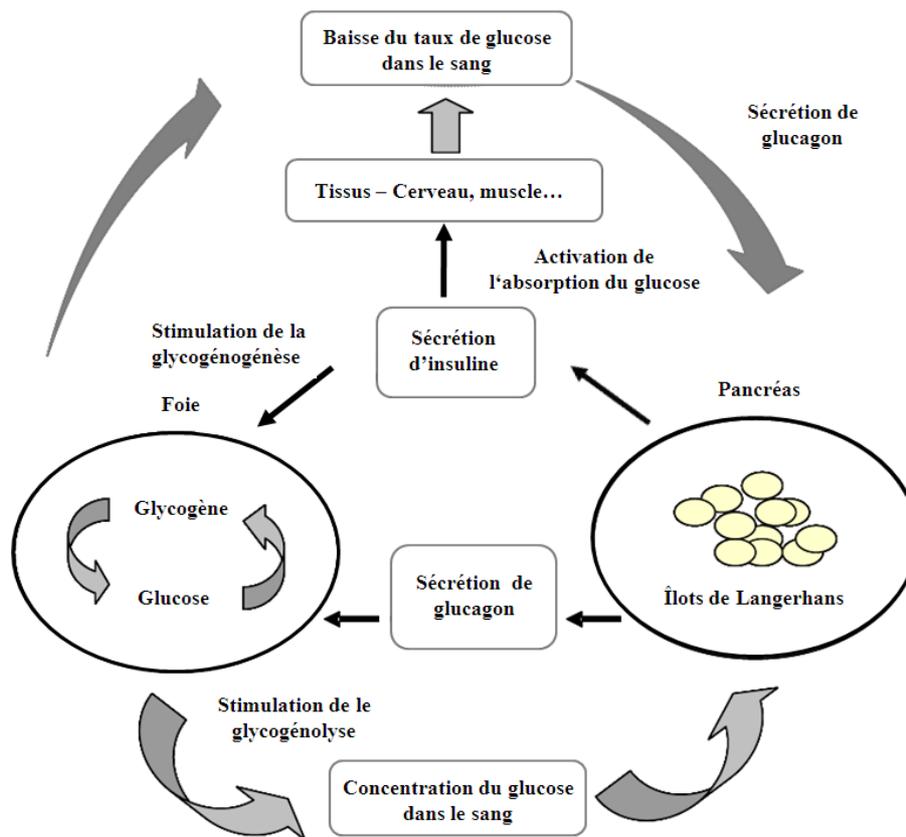
<sup>41</sup> Organisation mondiale de la Santé, Aide-mémoire n° 312, janvier 2011

<sup>42</sup> Business Insights - The Diabetes Market Outlook to 2016 – Mai 2011

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

<sup>44</sup> Business Insights - The Diabetes Market Outlook to 2016 – Mai 2011

## 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.

### *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 que<sup>45</sup>:

- 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 ;

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

- 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.

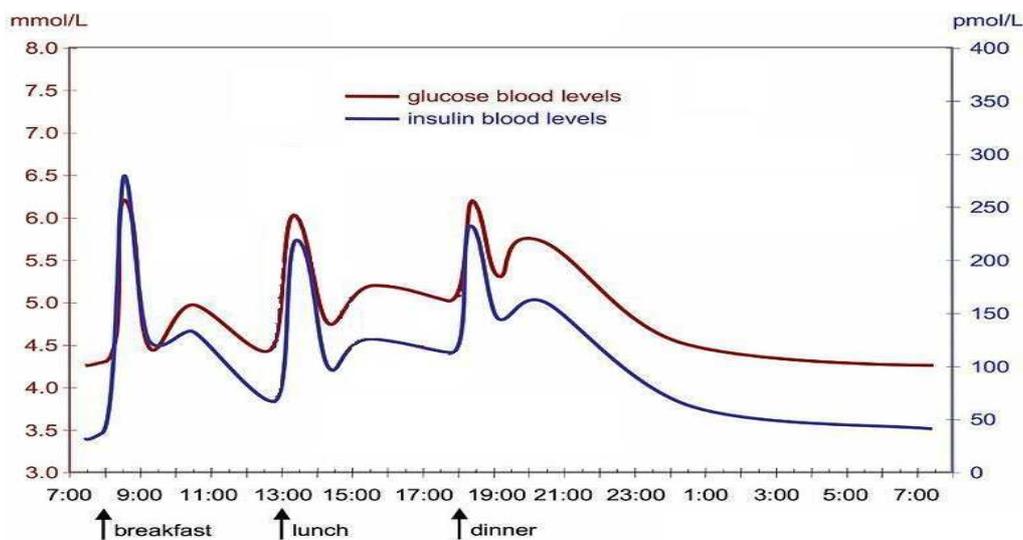
### *Le traitement du diabète par insuline*

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 glucogénèse 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.

### **Glycémie et insuline chez le patient sain**



Source : ADOCIA

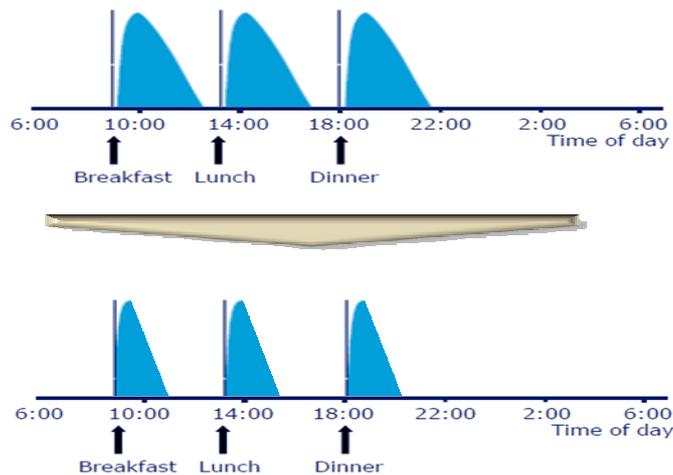
En revanche, si la concentration en glucose passe en dessous de la valeur de 0,80 g/L, l'individu sera en régime hypoglycémique (qui fait encourir au patient un risque mortel) et lorsque cette concentration sera au dessus de 1,4 g/L, il sera en régime hyperglycémique.

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. Depuis la commercialisation de traitements du diabète à base 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.

Deux produits d'insuline humaine sont commercialisés : Actrapid (Novo Nordisk) 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-Aventis). 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 patient 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.



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 réduction de la prise de poids.

### *Le traitement basal*

Au-delà du traitement prandial du diabète et ce, afin 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, il faut également recourir à des traitements à base d'insuline à action lente (insuline dite basale). Ainsi cette classe d'insuline permet une libération prolongée d'insuline entre les repas et maintient de ce fait un niveau d'insuline suffisant dans le sang pour réguler la glycémie<sup>46</sup>. A ce jour, il existe deux types de traitement pour couvrir les besoins journaliers en insuline basale : les insulines dites à action longue et les premix insuline rapide / insuline cristallisée.

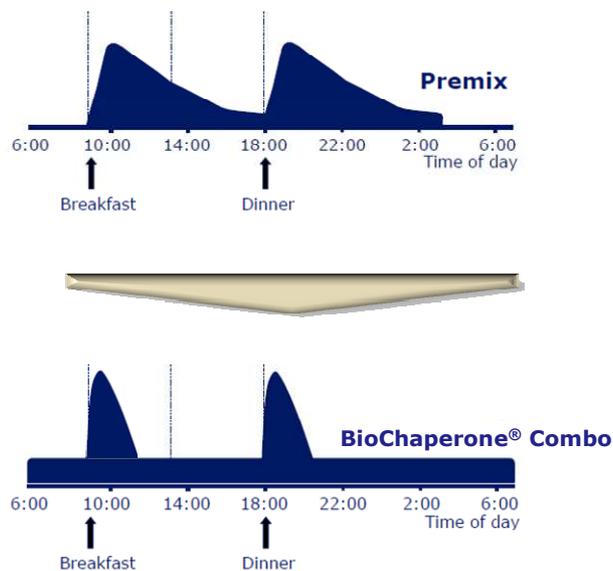
Deux insulines à action longue sont actuellement sur le marché pour répondre à ce besoin de libération d'insuline sur 24 heures : Lantus (Sanofi Aventis) et Levemir (Novo Nordisk). Une à deux injections

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

journalières sont nécessaires pour couvrir les besoins des patients en complément des insulines prandiales.

Les premix proposés sur le marché (Novo Nordisk, Eli Lilly et Sanofi Aventis) consistent au mélange d'une insuline 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 immobilisée 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 à base de NPH (Neutral Protamine Hagedorn) ne permettent pas avec la fraction retardée cristallisée de couvrir les besoins en insuline basale sur 24 heures, ni même parfois sur 12 heures. En conséquence, deux injections journalières sont parfois insuffisantes pour couvrir les besoins jusqu'au lendemain matin. Enfin, il est à noter que cette approche par coacervation partielle de l'insuline humaine ou d'un analogue rapide de l'insuline 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.

De plus, 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). En effet, un patient traité avec un premix va être exposé à des quantités importantes d'insuline sur des périodes longues ce qui conduit à un nombre élevé d'hypoglycémies et à une prise de poids importante.



Source : ADOCIA

Il y a donc un besoin d'un traitement permettant de combiner 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 réduire le nombre d'injections et également d'offrir un traitement optimal du point de vue de l'insulinothérapie.

### *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 Diabète<sup>47</sup> estime qu'entre 2007 et 2025 le nombre de diabétiques dans le monde devraient croître de plus de 55% (au sein de la population âgée de 20 à 79 ans) et ainsi passer de 246 millions de personnes à 380 millions. Si l'Europe (+ 21%) et l'Amérique du Nord (+ 43%) devraient connaître des taux de croissance inférieurs à la moyenne mondiale, les pays émergents auront sans doute eux à faire face à l'explosion du nombre de diabétiques (Amérique centrale et Amérique du Sud + 102%, Afrique + 80%, Asie du Sud-est + 73%...).

**Estimations de l'évolution du nombre de diabétiques au sein de la population âgée de 20 à 79 ans au niveau mondial**

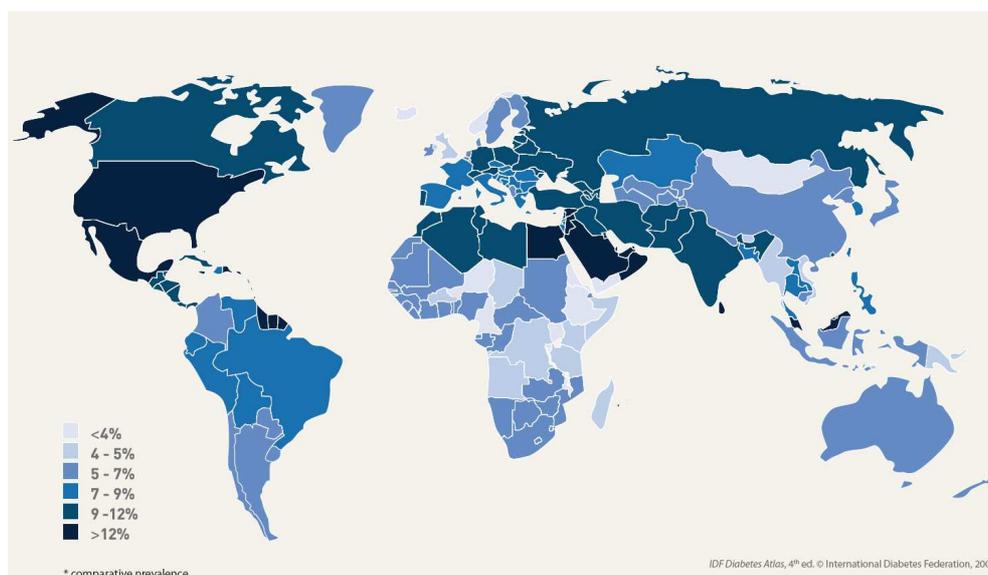
Zones géographiques	Prévalence 2007	Prévalence 2025	Taux de croissance
Afrique	10,4 millions	18,7 millions	+ 80%
Moyen-Orient et Méditerranée orientale	24,5 millions	44,5 millions	+ 81%
Europe	53,2 millions	64,1 millions	+ 21%
Amérique du nord	28,3 millions	40,5 millions	+ 43%
Amérique centrale et Amérique du Sud	16,2 millions	32,7 millions	+ 102%
Asie du Sud-est	46,5 millions	80,3 millions	+ 73%
Asie-Pacifique	67 millions	99,4 millions	+ 48%

Source : d'après Fédération Internationale du Diabète

Ce phénomène induit l'augmentation du nombre de diabétiques au sein d'une même population. A horizon 2030, le pourcentage de la population diabétique aux Etats-Unis, au Mexique et dans certains pays du Moyen-Orient devrait être supérieur à 12% et de nombreux autres pays en Europe, du pourtour méditerranéen ou d'Asie connaîtront eux des taux de diabétiques au sein de leur population supérieur à 9%.

<sup>47</sup> Diabetes Atlas 3<sup>rd</sup> edition (2007), Fédération Internationale du Diabète

## Prévalence du diabète (en pourcentage) au sein de la population âgée de 20 à 79 ans à horizon 2030



Source : Fédération Internationale du Diabète

L'étude ENTRED<sup>48</sup> 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%).

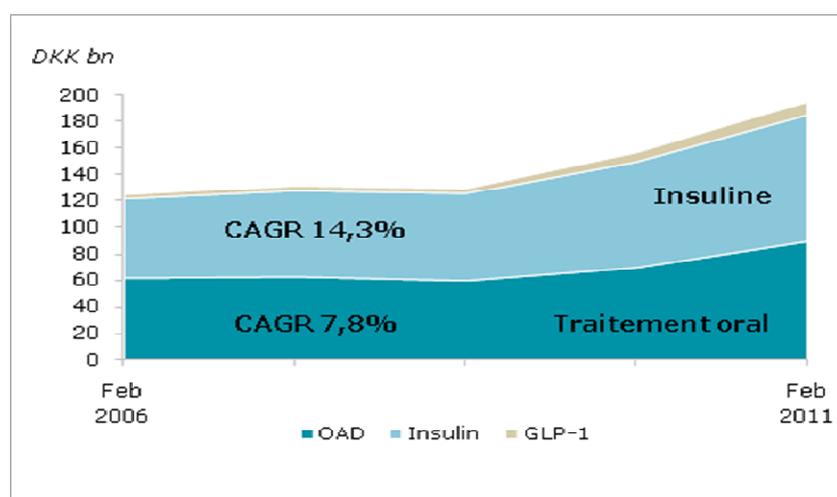
### 6.3.2.2 Le marché

Selon Business Insights<sup>49</sup>, le marché mondial du traitement du diabète par l'insuline a crû en 2010 de 15% pour représenter plus de 17,2 milliards de dollars, soit près de 53% 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 deviendra aussi incontournable pour les patients diabétiques de type 2.

<sup>48</sup> 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.

<sup>49</sup> The Diabetes Market outlook to 2016. Business Insights. Mai 2011

## Marché global du traitement du diabète par classe thérapeutique



Source : Novo Nordisk

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 Aventis, produit commercialisé à partir des années 2000, qui représente à lui seul près de 27% du marché avec plus de 4,6 milliards de chiffre d'affaires, son concurrent, Levemir produit par Novo Nordisk, a réalisé lui des ventes supérieures à 1,2 milliards de dollars.

### Segmentation du marché de l'insuline en 2010

Type de traitement	Ventes (en millions de dollars)	Taux de croissance des ventes	Part de marché	Taux de croissance des ventes entre 2006 et 2010
action dans la durée (traitement basal)	6 707	17,3%	38,9%	24,6%
action rapide (traitement prandial)	5 823	14,9%	33,7%	14,7%
action à moyen et long terme – Premix	2 730	15,7%	15,8%	7,5%
action à moyen terme	2 003	7,8%	11,6%	1,5%
Total	17 262	15%	100%	14,4%

Source : Business Insights

Le segment des insulines à action rapide (traitement basal) 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 10 et 30 minutes. Les deux produits phares sont NovoLog produit par Novo Nordisk (2,1 milliards de dollars de chiffre d'affaires) et Humalog produit par Eli Lilly (2,05 milliards de dollars) et représentent 71,6% de leur segment. Eli Lilly avec Humulin domine le segment des insulines d'action à moyen terme avec plus de 1 milliard d'euros de vente. Enfin, le segment des premix, second segment le plus dynamique en 2010 après celui du traitement basal, avec un taux de croissance de 15,7%, a enregistré un chiffre d'affaires de plus de 2,7 milliards de dollars dont près de 1,4 milliard de dollars pour NovoMix de Nordisk.

## Synthèse du marché de l'insuline en 2010

	<b>Traitement prandial (Fast Acting)</b> <i>Réguler la glycémie suite à un repas</i>	<b>Traitement basal (Long Acting)</b> <i>Réguler la glycémie en continu</i>	<b>Traitement prandial – basal (Action moyen terme et/ou Premix)</b> <i>Injection unique pour une action prandiale et basale</i>
Novo Nordisk	NovoLog® (2,1 Mds USD)  Actrapid®	Levemir® (1,3 Mds USD)	Novomix® (1,4 Mds USD)  Actrapid NPH
Eli Lilly	Humalog® (2 Mds USD / échéance du brevet en 2013)  Humulin	/	Humalogmix  Humulin NPH
Sanofi	Apidra (0,6 Mds USD / échéance du brevet en 2017)  Insuman	Lantus (4,6 Mds USD / échéance du brevet en 2015)	Insuman NPH

Source : Business Insights, ADOCIA

Le marché de l'insuline devrait être dans les cinq années à venir un marché relativement stable (+2,5% de taux annuel de croissance anticipée entre 2010 et 2016) sur lequel certains produits phares devraient voir leurs ventes s'éroder sur la même période (Lantus : -0,7% et Levemir : -5,8% en croissance annuelle sur le segment du traitement basal) et pour d'autres devraient connaître des taux de croissance annuel supérieures à celui du marché : NovoRapid +6,8% ou Novomix +3%.<sup>50</sup>

### **Chiffres d'affaires anticipés pour la période 2010-2016 du marché de l'insuline humaine et des analogues d'insuline humaine en millions de dollars**

2010	2011	2012	2013	2014	2015	2016
17 262	18 486	19 425	20 026	20 451	20 017	19 964

Source : Business Insights

Malgré cette stabilité de la taille du marché, Datamonitor<sup>51</sup> envisage l'émergence de laboratoires pharmaceutiques de taille modeste travaillant sur le profil pharmacocinétique\* ou la galénique d'insulines existantes face aux grands laboratoires pharmaceutiques qui devraient eux poursuivre la recherche sur de nouvelles molécules. De même, les recherches devraient porter sur la réduction des effets secondaires des insulines que sont, par exemple, l'hypoglycémie et la prise de poids. Toujours selon la même étude, les insulines prandiales seraient les insulines faisant l'objet du plus grand nombre d'études cliniques en cours avec 14 études sur un total de 26 dont 6 de phase I, 4 de phase II, 2 de phase III et enfin, 2 études post-phase III. Les études sur des insulines basales seraient au nombre de 7 (3 de phase I et 3 de phase II ainsi qu'une étude de phase III). Les autres études concerneraient notamment des premix.

<sup>50</sup> The Diabetes Market outlook to 2016. Business Insights. Mai 2011.

<sup>51</sup> R&D Trends : Insulin Antidiabetics – The future is analogs. Datamonitor. Mai 2011

### 6.3.2.3 Les études cliniques conduites par ADOCIA et les études cliniques à venir

#### *L'étude clinique de phase I concernant la formulation BioChaperone 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 réduit la durée du délai d'action de l'insuline humaine.

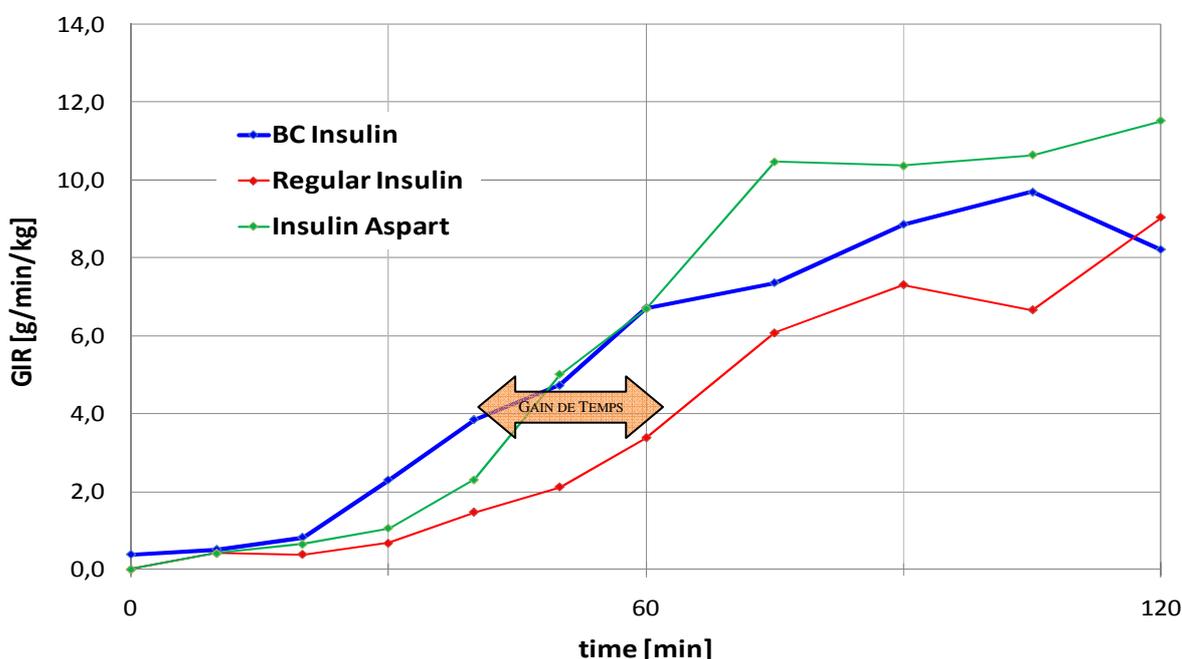
Une étude de phase I également promue par ADOCIA a été dès lors réalisée par une « contract research organization » (CRO) allemand I.K.F.E (se référer au paragraphe 6.4.3.2 « Un recours maîtrisé à la sous-traitance pour la conduite des études cliniques ») et s'est déroulée au cours des mois de novembre 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 (âge moyen 27,2 ans avec un écart de plus ou moins 6,6 ans) 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).

**Profils pharmacodynamiques(GIR) de HinsBet comparés à ceux de NovoLog et de Actrapid, aux temps courts**



Source : ADOCIA

Le temps pour atteindre le maximum de glucose perfusé (TGIR max) est obtenu par HinsBet bien avant celui de Actrapid®. De plus, le même phénomène est observé avec le temps pour atteindre la moitié du GIR max (TGIR 0.5max). Enfin, la quantité de glucose perfusée durant les trois premières heures (AUCGIR0-180 min) est significativement supérieure avec HinsBet en comparaison de Actrapid.

**Paramètres pharmacodynamiques (GIR) de HinsBet comparés à ceux de Actrapid et de NovoLog**

Traitement	Nb de volontaires	T <sub>GIR max</sub> (min)	T <sub>GIR0,5 max</sub> (min)	AUC <sub>0-180min</sub> (min.g/min/kg)	AUC <sub>0-360min</sub> (min.g/min/kg)
Actrapid	12	111,3	77,8	1001,3	2548,1
NovoLog	12	91,3	55,4	1393,4	2632,4
HinsBet	12	92,9	59,9	1262,8	2725,4

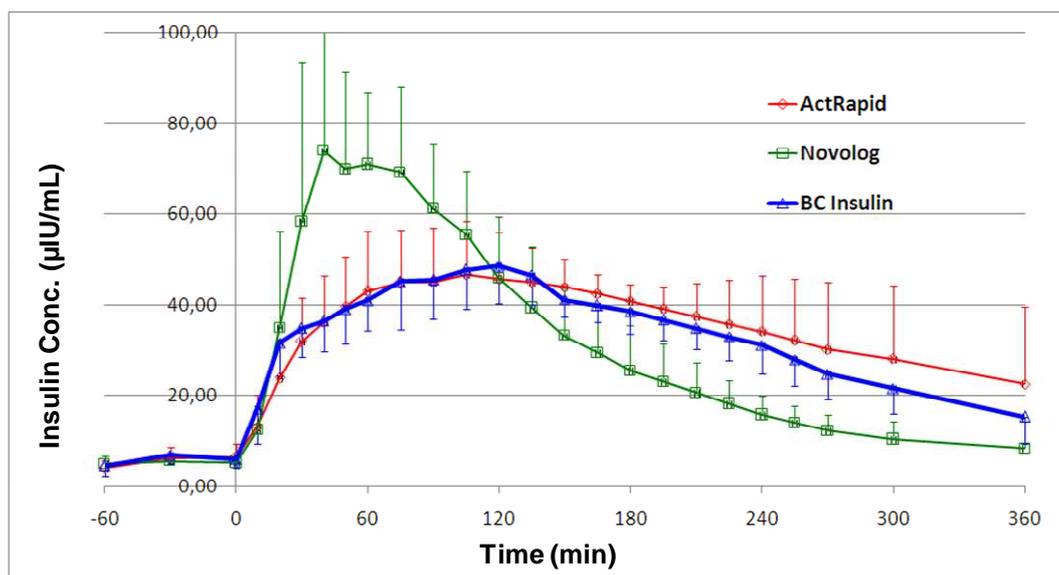
Source : ADOCIA

Avec une tendance forte pour atteindre le T<sub>GIR max</sub>, le T<sub>GIR 0.5max</sub> et un effet significativement supérieur durant les trois premières heures (AUC<sub>GIR0-180 min</sub>) de l'expérimentation, l'objectif principal de l'étude pour démontrer une vitesse d'action de HinsBet supérieure à Actrapid est atteint.

Le temps pour atteindre le maximum d'insuline dans le compartiment plasmatique (T<sub>INSmax</sub>) pour HinsBet est inférieur à celui d'Actrapid et est comparable à celui de NovoLog. Le même résultat encourageant est obtenu sur le temps pour atteindre la moitié de la concentration maximale en insuline (T<sub>INS 0.5max</sub>). Ces deux paramètres sont critiques pour une induction plus rapide de l'effet

hypoglycémiant (GIR). Ce résultat explique la similitude entre HinsBet et NovoLog sur les profils pharmacodynamiques (GIR).

**Profils pharmacocinétiques (concentration plasmatique d'insuline) de HinsBet comparés à ceux de NovoLog et de Actrapid**



Source : ADOCIA

Paramètres pharmacocinétiques (concentration plasmatique d'insuline) de BioChaperone Insuline humaine comparés à ceux de Actrapid et de NovoLog :

Traitement	Nb de volontaires	T <sub>INS max</sub> (min)	T <sub>INS0,5 max</sub> (min)
Actrapid	12	67,5	20,6
NovoLog	12	47,9	25,1
HinsBet	12	42,5	13,1

Source : ADOCIA

Enfin, HinsBet présente sur la durée de l'expérimentation (6 heures) une variabilité bien moindre que celles de NovoLog et de Actrapid® (variabilité statistiquement différente pour les deux comparaisons : p<0.001).

*Les études cliniques à venir concernant HinsBet*

A la suite des résultats de phase I, ADOCIA a décidé de poursuivre le développement clinique de HinsBet par la réalisation de deux études cliniques de phase IIa chez des diabétiques de type 1.

La première étude de phase IIa sur des diabétiques de type 1 a débuté en juin 2011. Les résultats de cette étude sont attendus au cours du 4<sup>ème</sup> quatrième trimestre 2011.

Cette première étude de phase IIa consiste en l'étude de la variabilité intra et inter-patient. Vingt patients diabétiques de type 1 ont chacun reçu 3 fois une dose de 12 UI de HinsBet et 3 fois 12 UI de NovoLog. Cette étude est importante dans l'évaluation de la performance car il est nécessaire de vérifier sur patients que la formulation avec BioChaperone n'entraîne pas une variabilité du contrôle de la glycémie supérieure à celle observée avec les insulines analogues. Pour cela, cette étude prévoit

la comparaison en double aveugle de HinsBet avec NovoLog, chacun des patients recevant 3 doses de chaque produit.

Depuis le début de cette étude clinique de phase IIa, une version optimisée de BioChaperone pour HinsBet est en cours de mise au point. Cette formulation optimisée de HinsBet devrait être testée contre NovoLog dans une étude clinique de phase IIa sur 12 patients diabétiques de type 1 au quatrième trimestre 2012. Cette étude clinique a pour objectif de valider la meilleure efficacité de cette nouvelle formulation d'HinsBet afin de poursuivre le développement d'HinsBet avec cette nouvelle formulation.

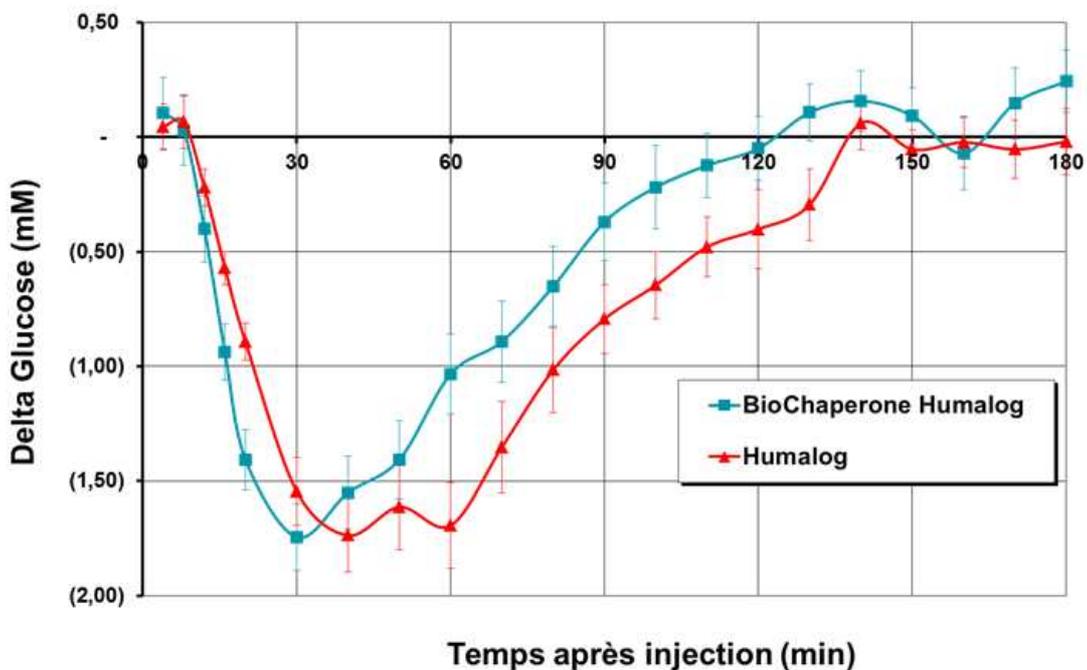
Le succès de ces deux études cliniques devrait établir « la preuve du concept de la valeur thérapeutique » de la formulation innovante que constitue HinsBet chez des patients diabétiques et devrait ainsi permettre d'établir un partenariat avec un grand groupe pharmaceutique capable de réaliser les études cliniques complémentaires pour obtenir l'autorisation de mise sur le marché du produit.

*L'étude préclinique concernant la formulation BioChaperone avec un analogue d'insuline rapide Humalog produit par Eli Lilly*

Une étude préclinique sur le modèle animal (cochon) a démontré l'augmentation de la vitesse d'action du complexe BioChaperone – Humalog face à Humalog seul ainsi qu'une durée de sortie plus courte du phénomène hypoglycémique, du fait d'une absorption plus rapide de Humalog par l'organisme, liée à la présence de BioChaperone, et l'élimination plus rapide par l'organisme.

Cette étude préclinique semble en outre démontrer la réduction de l'hétérogénéité de l'action de Humalog entre cobayes en raison de la présence de BioChaperone. Le même type de performance a été obtenu en appliquant BioChaperone à NovoLog, l'insuline rapide de Novo.

**Profils pharmacodynamiques du complexe BioChaperone – Humalog et de Humalog sur le cochon**



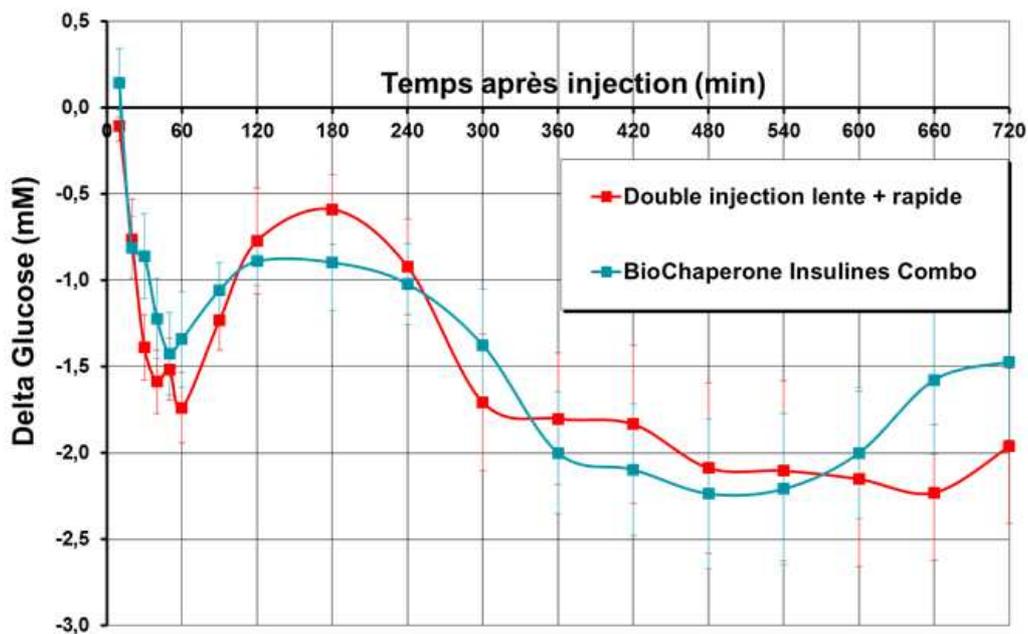
Source : ADOCIA

Sur la base de ces résultats, ADOCIA a signé un accord de licence et de collaboration avec le groupe pharmaceutique américain Eli Lilly. Aux termes de cet accord, ADOCIA accorde à Eli Lilly les droits exclusifs mondiaux d'un polymère BioChaperone pour le développement, la fabrication et la commercialisation de BioChaperone Humalog. Cet accord couvre toutes les indications potentielles de BioChaperone Humalog. Eli Lilly financera le développement, y compris les études cliniques, de BioChaperone Humalog, ADOCIA et Eli Lilly gérant la collaboration au travers un comité de direction conjoint.

*L'étude préclinique concernant la formulation d'un combo insuline prandiale et insuline basale grâce à la technologie BioChaperone et l'étude de phase I à venir*

Des tests in vitro ayant démontré la possibilité grâce à la technologie BioChaperone de solubiliser Lantus et de le mélanger avec un analogue d'insuline à action rapide (Apidra), ADOCIA a établi, en associant ces deux produits, une preuve du concept dans le modèle préclinique du chien qui satisfait à de nombreux critères recherchés pour des premix : la solubilité complète des deux protéines au même pH avec une bonne stabilité, l'obtention de profils pharmacocinétique et pharmacodynamique établissant que la vitesse d'actions d'Apidra n'est pas substantiellement modifiée par la présence de Lantus et d'un polymère BioChaperone dans la formulation et que la durée d'action de Lantus est également substantiellement préservée.

**Profils pharmacodynamiques sur le chien du complexe BioChaperone – Combo Apidra Lantus face à une double injection Apidra et Lantus injectés à un intervalle de 30 secondes**



Source : ADOCIA

Devant ces résultats positifs, ADOCIA souhaite poursuivre l'évaluation de ce nouveau concept par une étude clinique de phase I sur volontaires sains au troisième trimestre 2012.

Ainsi, pour atteindre l'objectif visé, les prochaines étapes de développement sont les suivantes :

- obtenir différents Combo avec les différentes insulines rapides aujourd'hui sur le marché ainsi qu'avec l'insuline humaine afin de pouvoir développer la meilleure combinaison ;
- réaliser les évaluations sur le modèle chien des performances de chacune de ces formulations;

- préparer les lots de polymères et les formulations pour les études de toxicologie et les études cliniques ; et
- réaliser une étude clinique de phase I sur des volontaires sains en comparaison avec un pré-mix commercialisé afin de valider la formulation sélectionnée.

#### 6.3.2.4 La concurrence

##### *La concurrence pour le traitement prandial du diabète*

###### *Novo Nordisk*

Novo Nordisk développe un nouvel analogue de l'insuline dont l'action serait plus rapide que celle de NovoLog (analogue à action rapide). Ce produit est actuellement en phase I. Les profils pharmacocinétiques et pharmacodynamiques n'ont pas été publiés et ne permettent donc pas de juger du potentiel de ce nouvel analogue de l'insuline. Cependant, il est connu que les chances de succès pour le développement d'une nouvelle protéine au niveau de la phase I sont inférieures à 20%.

###### *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™ dont la performance semble être comparable à celle des analogues.

VIAject™ est une formulation d'insuline humaine avec de l'acide éthylène diamine tétra acétique (EDTA) ainsi que de l'acide citrique dont, de fait, avec un pH acide d'environ 4,5. La concentration de VIAject™ en insuline est 4 fois inférieure à celle des produits commerciaux.

Dans une étude clinique de phase I, il a été démontré que VIAject™ permet 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 doses<sup>52</sup>. En outre, Biodel revendique que VIAject™ exerce un effet bénéfique sur les fonctions endothéliales et le stress microvasculaire en réduisant le stress oxydatif postprandial chez les diabétiques de type 2 par rapport à l'insuline analogue Lispro et l'insuline humaine Humulin.<sup>53</sup>

Une étude de phase III a été menée à la fois sur des diabétiques de type 1 et de type 2 contre une insuline humaine commerciale, Humulin (Eli Lilly). Cette étude a permis d'établir la non-infériorité de VIAject par rapport à Humulin au niveau du contrôle de la glycémie et une réduction de l'incidence des hypoglycémies et de la prise de poids par rapport à Humulin.<sup>54</sup>

Cependant, l'administration de VIAject™ a causé des douleurs au niveau du site d'injection pour environ 24% des patients. D'après Biodel, la cause de ces douleurs est le volume important de solution à injecter du fait d'une concentration inférieure à celle des insulines commercialisées. Néanmoins, il est probable que la présence d'acide citrique dans la formulation soit aussi une cause de la douleur au site d'injection.

<sup>52</sup> S. Steiner, M. Hompesch, R. Pohl, P. Simms, F. Flacke, T. Mohr, A. Pflutzner and L. Heinemann A novel insulin formulation with a more rapid onset of action *Diabetologia* 2008, 51, 9, 1602-1606

<sup>53</sup> A. Pflutzner, T. Forst, F. Flacke, A. Krasner, C. Hohberg, S. Forst, P. Pichotta, and S. Steiner, Postprandial Vascular Effects of VIAject™ compared with Insulin Lispro and Regular Human Insulin in Patients with Type 2 Diabetes Mellitus (2009)

<sup>54</sup> Biodel Inc., European Association for the Study of Diabetes: Poster Presentation (2008)

Le pH acide de la formulation pose aussi un problème de stabilité chimique de l'insuline humaine en solution puisque, dans ces conditions, il est établi que l'insuline humaine subit majoritairement une réaction de déamidation de l'asparagine en position 21 de la chaîne A (Asp A21)<sup>55</sup>.

Biodel a demandé une autorisation de mise sur le marché de cette formulation (VIAject™) aux Etats-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 deux nouvelles formulations qui ont montré des profils pharmacocinétique et pharmacodynamique équivalents au premier produit VIAject™ mais avec une diminution des réactions au site d'injection. Dans ce contexte, Biodel mène actuellement en 2011 un nouveau programme d'essai clinique de phase I avec ces deux nouvelles formulations.

### *Halozyme Therapeutics*

Halozyme Therapeutics, a récemment 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 sanguin<sup>56</sup>.

Dans une étude clinique de phase I<sup>57</sup>, l'effet de la hyaluronidase sur la vitesse d'absorption dans le compartiment sanguin a 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 I a 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.

Cependant, à ce jour, cette enzyme ne peut pas être formulée avec l'insuline pour des raisons de stabilité de cette dernière et le traitement consiste donc en une co-administration par mélange extemporané de l'insuline et de la hyaluronidase. Comme pour Biodel, cette forme galénique n'est pas compatible avec le cahier des charges pour un produit à base d'insuline qui doit être une solution prête à l'emploi compatible avec des dispositifs médicaux représentant un marché de plusieurs milliards d'euros.

---

<sup>55</sup> R. G. Strickley and B. D. Anderson Solid-state stability of human insulin. II. Effect of water on reactive intermediate partitioning in lyophiles from pH 2-5 solutions: stabilization against covalent dimer formation 2724 J Pharm Sci 1997, 86, 6, 645-53

<sup>56</sup> 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

<sup>57</sup> 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

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

### *Novo Nordisk*

Novo Nordisk développe actuellement une formulation combo à base de NovoLog (analogue à action rapide) et de Degludec qui est un analogue lent de l'insuline développé par Novo Nordisk actuellement en phase clinique avancée (phase III).

Degludec est développé pour remplacer Detemir dans les années à venir afin de permettre à Novo Nordisk de disposer d'un produit présentant un profil d'action proche de celui de Lantus, et par conséquent plus long que celui de Detemir.

Novo Nordisk a publié récemment<sup>58</sup> les résultats d'une étude clinique sur patients diabétiques de type 2 dans laquelle la performance de deux premiers Degludec / NovoLog (à deux proportions différentes : 70/30 et 55/45) a été comparée à celle de Lantus durant 16 semaines. Les résultats présentés indiquent que les injections journalières du combo Degludec/NovoLog sont bien tolérées par les patients et permettent un contrôle de la glycémie comparable à celui de Lantus avec des taux d'hypoglycémie plus faibles. Par ailleurs, ces combos permettent un meilleur contrôle de la glycémie postprandiale (après la prise d'un repas) du fait de l'action rapide d'Aspart.

### *La société Bidel*

Bidel a développé un combo à pH 4 qui pose des problèmes similaires à ceux mentionnés précédemment (se référer au paragraphe 6.3.2.3.1 « *La concurrence pour le traitement prandial du diabète* »).

#### 6.3.2.5 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, HincBet, ayant un délai d'action plus rapide que celui d'une insuline humaine et similaire à une insuline analogue dans le cadre d'une étude de phase I ;
- un complexe BioChaperone-insuline à action rapide (Humalog ou NovoLog) ayant un délai d'action plus rapide que la seule insuline analogue ; et
- un complexe à pH neutre BioChaperone-insuline à action rapide (Apidra) -insuline à action lente (Lantus) formant un Combo unique conservant la rapidité d'action d'Apidra tout en permettant l'action basale de Lantus jusqu'à dix heures après son injection dans le cadre d'une étude préclinique.

ADOCIA a, par ailleurs, bénéficié du soutien d'OSEO et du FEDER au travers de subventions et d'avances remboursables d'un montant total de 840.000 euros (se référer au paragraphe 22.2 « *Contrats conclus avec OSEO* » du présent document de base).

---

<sup>58</sup> A New-Generation Ultra-Long-Acting Basal Insulin With a Bolus Boost Compared With Insulin Glargine in Insulin-Naive People With Type 2 Diabetes: A randomized, controlled trial, Heise,T.; Tack,C.J.; Cuddihy,R.; Davidson,J.; Gouet,D.; Liebl,A.; Romero,E.; Mersebach,H.; Dykiel,P.; Jorde,R., Diabetes Care, 2011, 34(3), 669-674.

### 6.3.3 Les développements collaboratifs avec des acteurs de référence de l'industrie pharmaceutique

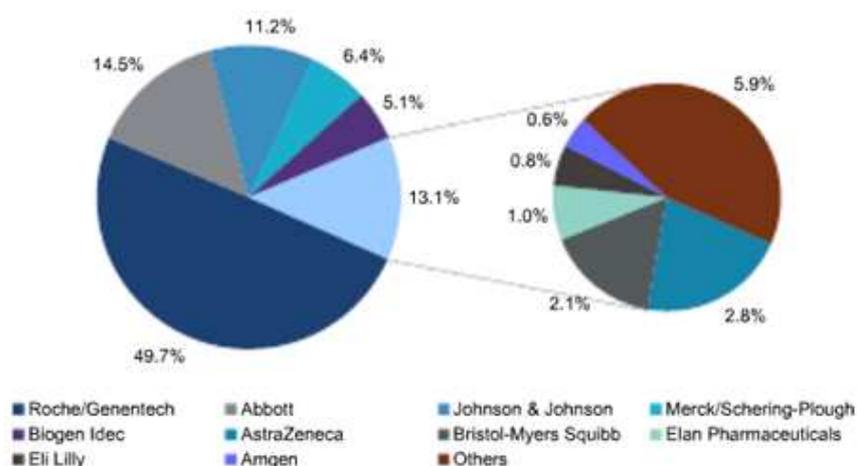
Afin de valoriser sa plateforme technologique BioChaperone et signer à terme des accords de licence, ADOCIA conduit actuellement deux programmes de développements collaboratifs avec des grands noms de l'industrie pharmaceutique pour le développement de nouvelles formulations de leurs protéines thérapeutiques. 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.

Le marché des anticorps monoclonaux s'élevait à 32 milliards de dollars en 2008, et devrait croître en moyenne de plus de 10% par an pour atteindre près de 60 milliards de dollars en 2014<sup>59</sup>. Plusieurs anticorps monoclonaux sont devenus des « Blockbusters », c'est-à-dire ayant des ventes supérieures à un milliard de dollars, notamment Remicade® (Johnson & Johnson – 7,3 Mds\$ en 2010), Avastin® (Roche – 7,0 Mds\$ en 2010), Enbrel® (Amgen & Pfizer – 6,5 Mds\$ en 2010), Humira® (Abbott Laboratories – 6,5 Mds\$ en 2010), Rituxan®/Mabthera® (Roche, Biogen & Genentech – 6,8 Mds\$ en 2010) et Herceptin (Roche – 5,8Mds\$ en 2010).

En 2008, les parts de marchés des principaux laboratoires pharmaceutiques sur le marché des anticorps monoclonaux étaient les suivantes :



Source : GBI Research

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

<sup>59</sup> Datamonitor – Antibodies Monoclonal – Octobre 2009

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'immunogénicité des produits ;
- la solubilité des anticorps afin de réaliser des formulations à haute concentration 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 d'OSEO d'un montant de 63.367 euros.

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

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

ADOCIA a conçu une nouvelle famille de polymères, baptisée BioChaperone, dont les propriétés exceptionnelles permettent d'améliorer les performances de nombreuses protéines 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...).

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'insulinothérapie, ou encore l'oncologie avec des formulations innovantes d'anticorps monoclonaux.

#### 6.4.1.1 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 6.3.3 « Des développements collaboratifs avec des acteurs de référence de l'industrie pharmaceutique ») 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 polymères 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.

#### 6.4.1.2 Des développements technologiques optimisant les propriétés de tous types de protéines 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 protéines 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 afin de multiplier le nombre de protéines thérapeutiques susceptibles de bénéficier de la technologie BioChaperone ;
- la reformulation de protéines 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 polymères 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 polymères 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 polymères 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.

#### 6.4.2 *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.

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

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

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

financièrement des remboursements contestent de plus en plus vigoureusement les prix des médicaments et des services, engendrant ainsi de nombreux déremboursements partiels ou totaux.

L'amélioration de l'efficacité des protéines thérapeutiques associées aux polymères 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 années<sup>60</sup> et la montée en puissance des biosimilaires\* produits par des entreprises situées aussi bien dans les pays occidentaux que dans les pays émergents obligent également les grands laboratoires 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 protéine 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 tolérabilité ou à des effets secondaires nocifs pour l'homme ne compensant par les bénéfiques thérapeutiques apportés. Ainsi, les nouvelles formulations de protéines thérapeutiques existantes, déjà commercialisées et développées au travers de la plateforme technologique BioChaperone avec des polymères 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 protéines 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.

#### 6.4.2.2 Une stratégie adaptée aux pays émergents

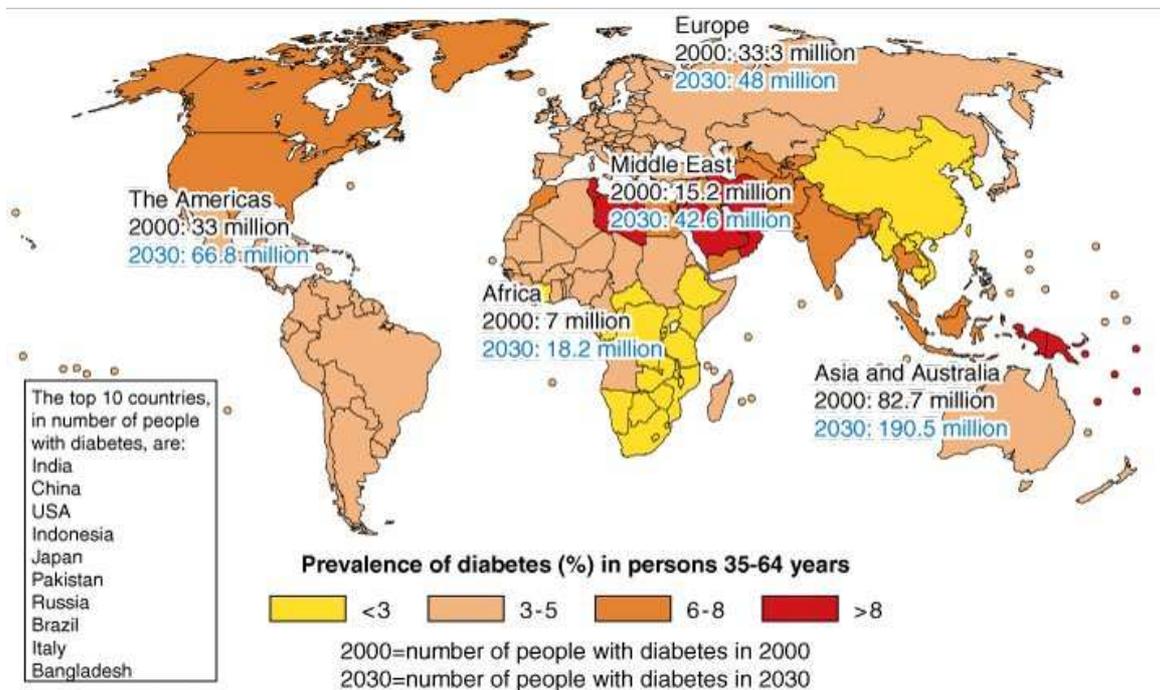
Si la demande en produits pharmaceutiques des pays émergents est croissante, l'accès au soin ainsi qu'aux médicaments reste en revanche très problématique voire critique dans certains pays. L'Organisation Mondiale de la Santé estime d'ailleurs que plus de 80%<sup>61</sup> des décès dus à des pathologies chroniques surviennent dans les pays à revenus faibles ou intermédiaires.

---

<sup>60</sup> Biopharma prepare for first wave of biosimilars, Mary Serebov. BioWorld Today vol. 22 n°139 21 juillet 2011

<sup>61</sup> Prévention des maladies chroniques : un investissement vital, Organisation mondiale de la Santé

## Le diabète dans le monde



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.

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)<sup>62</sup>. 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%<sup>63</sup>.

### **Les grands marchés de la Pharmacie** **Classement en fonction de la taille du marché en valeur (en dollars constants)**

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

<sup>62</sup> IMS Health France

<sup>63</sup> IMS Health France

13	Corée du Sud	Venezuela
14	Inde	Turquie
15	Pays-Bas	Corée du Sud
16	Belgique	Australie
17	Pologne	Mexique
18	Turquie	Argentine
19	Grèce	Pologne
20	Russie	Grèce

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 & Young<sup>64</sup>, 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 4ème pays producteurs de médicaments et le 13ème 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.

#### 6.4.3 *Un modèle à haute valeur ajoutée de développement de produits pharmaceutiques*

##### 6.4.3.1 Des équipes scientifiques expérimentées dédiées au développement de produits innovants

L'équipe d'ADOCIA dédiée à la recherche et au développement de produits pharmaceutiques innovants développés à partir de la plateforme technologique versatile BioChaperone représente près de 80% de l'effectif total de la Société. L'encadrement scientifique (se référer au paragraphe 17.1.1 « Organigramme opérationnel à la date d'enregistrement du présent document de base ») 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.

##### 6.4.3.2 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

<sup>64</sup> 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 polymères 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 6.3.2.4 « Les études cliniques conduites par ADOCIA et les études cliniques à venir ») ont été confiées à une CRO allemande I.K.F.E, 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. Les futures études cliniques de phase III en Inde et 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 6.3.1.1.4 « L'étude clinique de phase I/II en Inde et les études cliniques à venir promues par ADOCIA »).

#### 6.4.3.3 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 ;
- International Drug Development Tech (IDD-Tech), « Contract Manufacturing Organization » (CMO), société lyonnaise 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 polymères 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 polymères BioChaperone, leur production sera réalisée par des CMO d'ores et déjà identifiés par ADOCIA sur la base du même processus que celui utilisé par la Société, ce dernier ayant été dès l'origine conçu pour répondre à des exigences industrielles.

#### 6.4.4 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, 19 inventions ont été protégées par des dépôts de demandes de brevets constituant 19 familles distinctes. Le portefeuille d'ADOCIA est ainsi constitué de près de 150 brevets et demandes de brevets.

##### 6.4.4.1 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 BioChaperone, les formations de complexes « BioChaperone / Protéine Thérapeutique » ainsi que les applications thérapeutiques de ces formulations.

###### *Les brevets protégeant les polymères BioChaperone*

Les familles de brevets liés aux polymères sont au nombre de neuf (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 BioChaperone, tant dans ce que ces polymères ont de commun, qu'au niveau des propriétés physiques et chimiques spécifiques à chacun d'entre eux.

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 polymères BioChaperone spécifiques.

###### *Les brevets protégeant les complexes BioChaperone / Protéines Thérapeutiques*

Les familles de brevets liés aux complexes « polymères BioChaperone / protéines thérapeutiques » sont au nombre de cinq (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 polymères 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 cinq (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.

#### 6.4.4.2 Une couverture internationale

La politique de dépôt de brevets établie par ADOCIA prévoit 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.

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 d'enregistrement du présent document de base, la Société ne détient aucune filiale.

### **7.2 Liste des filiales, succursales et établissements secondaires**

Néant.

## **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 sur deux étages du bâtiment L d'un immeuble à usage de pépinière d'entreprises innovantes en biotechnologie (la « Pépinière »), sur une superficie totale de 1.295 m<sup>2</sup> environ. La Société dispose de ces locaux en vertu d'une convention d'occupation précaire conclue avec la Société Anonyme de Construction de la Ville de Lyon (dite SACVL) pour une durée maximum de 5 années, ayant commencé à courir le 1<sup>er</sup> juillet 2006 et devant prendre fin au 30 juin 2011, étant précisé que le contrat est néanmoins toujours appliqué par les parties dans l'attente de la signature d'un nouveau bail tel que précisé ci-dessous. Le bail a été consenti moyennant un loyer annuel hors charges et hors taxes de 224 004 euros. La Société est en cours de discussion pour le renouvellement de son bail commercial avec le nouveau propriétaire des locaux, la communauté urbaine du Grand Lyon. Un nouveau bail, dont les conditions seront en substance similaires à celles du bail conclu avec le précédent bailleur la SACVL, est en cours de finalisation et devrait être signé en début d'année 2012.

Le Grand Lyon est propriétaire de la Pépinière et n'a aucun lien capitalistique avec aucun des dirigeants et/ou actionnaires de la Société.

A noter que la Société a également conclu deux contrats de location parking couvert, en vigueur depuis le 1<sup>er</sup> juillet 2006 et le 1<sup>er</sup> mars 2007, prévoyant la mise à disposition de dix emplacements réservés de parking couvert situés 112, avenue Lacassagne, 69003, Lyon, pour une période de trois mois renouvelable par tacite reconduction de trois mois en trois mois, moyennant le paiement d'une somme de 950 euros hors taxes par trimestre.

La Société a comptabilisé une charge de loyer (hors charges locatives) s'élevant à 233.263 euros au titre de l'exercice clos le 31 décembre 2010.

### **8.2 Autres immobilisations corporelles**

Les principales immobilisations corporelles détenues par la Société sont décrites à la note 4 de l'annexe aux comptes consolidés 2010 figurant au paragraphe 20.1 du présent document de base.

### **8.3 Questions environnementales**

Dans le cadre de ses programmes de recherche et développement, la Société utilise des matières dangereuses et des matériaux biologiques, des solvants et autres produits chimiques. En conséquence, la Société est soumise à des législations et des réglementations en matière d'environnement et de sécurité et protection des opérateurs régissant l'utilisation, le stockage, la manipulation, l'émission et la mise au rebut des matières dangereuses, y compris les produits chimiques et biologiques.

## 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 du Groupe avec les états financiers du Groupe établis en normes IFRS pour les exercices clos les 31 décembre 2008, 2009 et 2010. Les lecteurs pourront aussi consulter les comptes semestriels résumés établis en normes IFRS pour les périodes du 1<sup>er</sup> janvier au 30 juin 2010 et du 1<sup>er</sup> janvier au 30 juin 2011 ainsi que les notes annexées aux états financiers présentés au chapitre 20 « Informations financières » du présent document de base et toute autre information financière figurant dans le présent document de base.

### 9.1 Présentation générale

Les comptes consolidés du Groupe 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. Ces comptes au 31 décembre 2010 ont été arrêtés par le conseil d'administration de la Société lors de sa séance du 27 septembre 2011. Les comptes semestriels au 30 juin 2011 ont également été arrêtés par le même conseil.

Créée en 2005, la Société a conçu et développé une plateforme technologique unique et versatile, baptisée BioChaperone, permettant de développer des formulations innovantes de protéines thérapeutiques dans le domaine de la médecine régénérative et du traitement des pathologies chroniques.

L'aboutissement de telles recherches et le développement commercial des résultats de ces dernières s'inscrivant dans la durée, les résultats historiques de la Société reflètent principalement des dépenses de recherche et développement financées en majeure partie par des augmentations de capital, par des aides remboursables et des subventions d'OSEO ainsi que par le Crédit d'Impôt Recherche. Toutefois, la Société a enregistré son premier chiffre d'affaires dès 2009 et ce dernier a représenté plus d'un million d'euros au 1<sup>er</sup> semestre 2011.

Depuis sa création, 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).

### 9.2 Comparaison des trois derniers exercices

#### 9.2.1 Formation du résultat net

##### *Produits opérationnels*

Si le Groupe a, jusqu'à présent, été majoritairement financé par fonds propres, il a également enregistré des revenus du fait de contrats de recherche et de subventions octroyées par OSEO ainsi que du Crédit Impôt Recherche.

<i>(en milliers d'euros)</i>	<b>31/12/2010</b>	<b>31/12/2009</b>	<b>31/12/2008</b>
Chiffre d'affaires	111	22	1
Subventions, financements publics et crédit d'impôt recherche	2.036	1.573	1.183
<b>Produits opérationnels</b>	<b>2.147</b>	<b>1.595</b>	<b>1.184</b>

Les produits opérationnels du Groupe se sont élevés respectivement à 1.184 milliers d'euros en 2008, 1.595 milliers d'euros en 2009 et à 2.147 milliers d'euros en 2010.

Le Groupe n'ayant pas encore licencié de produits développés à partir de sa plateforme technologique BioChaperone durant ces exercices, le chiffre d'affaires a été constitué exclusivement par un contrat de recherche conclu avec un grand groupe pharmaceutique qui a permis de générer des revenus pour des montants de 22 milliers euros en 2009 et de 111 milliers d'euros en 2010.

Les autres revenus comptabilisés sur les exercices 2008, 2009 et 2010 correspondent en majeure partie à des subventions et au dispositif de Crédit d'Impôt Recherche (CIR) qui consiste à offrir un crédit d'impôt aux entreprises investissant significativement en recherche et développement (les dépenses éligibles au CIR incluent notamment les salaires et traitements, les consommables, les dépenses de sous-traitance réalisées auprès d'organismes agréés et les frais de propriété intellectuelle).

En 2010, la Société a comptabilisé un montant total de subventions de la part d'OSEO - FEDER de 567.000 euros. Ces subventions concernaient notamment le programme relatif à l'insuline humaine. En effet, ce projet a fait l'objet d'un premier versement de 168.000 euros à fin décembre 2010 de la part d'OSEO. Comptablement, un produit complémentaire de 222.468 euros a été enregistré par le Groupe compte-tenu des dépenses qu'il a supportées et du calendrier des subventions restant à verser par OSEO FEDER. Enfin, un montant supplémentaire de 101.176 euros de subventions a été comptabilisé en normes IFRS par le Groupe et traduit l'avantage octroyé au Groupe résultant de l'économie de charges d'intérêts constituée par l'avance remboursable à taux zéro consentie par OSEO sur ce même projet. Le montant des subventions perçues par le Groupe au titre de l'exercice 2009 était de 108.367 euros et concernait, notamment, les recherches de la Société sur les anticorps monoclonaux pour un montant de 63.367 euros et celles effectuées sur le cartilage pour un montant de 45.000 euros.

Les montants comptabilisés au titre du Crédit d'Impôt Recherche ont été respectivement de 950.989 euros en 2008, 1.459.994 euros en 2009 et 1.453.296 euros en 2010. Par ailleurs, en 2009 et 2010, la Société a bénéficié du Crédit d'Impôt Apprentissage pour des montants respectifs de 5.072 euros et 5.472 euros.

## Charges opérationnelles

La Société a supporté des charges opérationnelles suivantes en lien avec la nature de ses activités :

(en milliers d'euros)	31/12/2010	31/12/2009	31/12/2008
Achats consommés	341	275	377
Charges de personnel	3.130	2.836	2.184
Charges externes	3.192	2.519	2.694
Impôts et taxes	21	42	44
Dotations aux amortissements et provisions	101	531	513
Autres produits et charges opérationnels courants	-	-	-
<b>Charges opérationnelles</b>	<b>6.784</b>	<b>6.204</b>	<b>5.812</b>

Au cours de l'exercice 2010, les charges opérationnelles ont crû de 9,3% (6.784 milliers d'euros en 2010 contre 6.204 milliers d'euros en 2009) en raison notamment :

- d'un accroissement des charges de personnel de près de 10,40% reflétant principalement l'augmentation des Equivalents Temps Plein (ETP) qui sont passés de 45,8 en 2009 à 48,7 en 2010 ; les charges de personnel restant toutefois relativement stables par rapport au total des charges opérationnelles (46,13% pour l'exercice 2010 contre 45,71% pour l'exercice précédent) ; et
- de la hausse de plus de 26,70% au cours de l'exercice 2010 des charges externes qui regroupent principalement les études précliniques et cliniques pour respectivement 961 milliers et 710 milliers d'euros, les frais d'honoraires administratifs et scientifiques pour 246 milliers d'euros, les loyers pour 282 milliers d'euros (incluant les charges locatives) et les honoraires des conseils en propriété intellectuelle pour 284 milliers d'euros. Les charges externes représentaient 47,05% des charges opérationnelles au 31 décembre 2010 contre 40,60% un an auparavant.

Le montant du poste « Dotations aux amortissements et provisions » a lui été réduit (101 milliers d'euros à la clôture de l'exercice 2010 contre 531 milliers d'euros à la clôture de l'exercice 2009) en raison essentiellement de la reprise sur provisions de 337.430 euros faisant suite au règlement du litige qui opposait la Société à son bailleur, la Société Anonyme de Construction de la Ville de Lyon.

La hausse des charges opérationnelles avait été moindre au cours de l'exercice 2009. Cette hausse s'établissait à 6,74% et était due, en majeure partie, à l'accroissement de 29,85% des charges de personnel ; en effet, celles-ci s'établissaient à 2.836 milliers d'euros, soit 45,71% des charges opérationnelles, au 31 décembre 2009 contre 2.184 milliers d'euros un an auparavant, soit 37,57% des

charges opérationnelles. Ces augmentations reflétaient le passage de 32,2 ETP en 2008 à 45,8 ETP en 2009, soit une augmentation des effectifs de plus de 40%.

#### *Résultat financier*

Le résultat financier du Groupe était négatif pour les exercices 2009 et 2010 respectivement de - 38 milliers d'euros et de - 94 milliers d'euros en raison notamment du calcul des intérêts en normes IFRS sur les avances remboursables OSEO (63 milliers d'euros en 2009 et 108 milliers d'euros en 2010). Pour l'exercice clos le 31 décembre 2008, le résultat financier s'établissait à 244 milliers d'euros et prenait en compte des produits financiers de 274 milliers d'euros provenant du placement de la trésorerie excédentaire.

#### *Résultats fiscaux*

Les résultats courants avant impôts étant négatifs pour les trois derniers exercices, le Groupe n'a pas supporté de charges d'impôt. Le déficit fiscal reportable dont dispose le Groupe au 31 décembre 2010 est de 22.167 milliers d'euros (dont 5.484 milliers d'euros au titre de l'exercice 2008, 6.083 milliers d'euros au titre de l'exercice 2009 et 5.986 milliers d'euros au titre de l'exercice 2010). Ce report déficitaire n'est pas limité dans le temps. Par ailleurs, la Société ne pouvant déterminer de façon suffisamment fiable à quel horizon elle pourra résorber son déficit cumulé, cette dernière n'a pas reconnu d'actif d'impôt différé relatif à ce déficit.

#### *Résultats des exercices 2008, 2009 et 2010*

Au final, les exercices 2008, 2009 et 2010 se sont soldés par des pertes respectives de 4.384 milliers d'euros, 4.646 milliers d'euros et 4.731 milliers d'euros.

### 9.2.2 Analyse du bilan

Les totaux des bilans aux 31 décembre 2008, 2009 et 2010 étaient respectivement de 9.704 milliers d'euros, 15.849 milliers d'euros et 15.063 milliers d'euros.

#### *Actif non courant*

Les actifs non courants s'élevaient à 839 milliers d'euros, 903 milliers d'euros et 706 milliers d'euros les 31 décembre 2008, 2009 et 2010. Les actifs non-courants regroupent les immobilisations incorporelles, les immobilisations corporelles et les actifs financiers. En 2010, la diminution des actifs non courants s'explique principalement par la baisse des postes « Matériel de laboratoires » et « Autres immobilisations corporelles » alors qu'au cours de l'exercice clos le 31 décembre 2009, la hausse du seul poste « Matériel de laboratoire » avait conduit à une hausse des actifs non courants.

#### *Actif courant*

Le montant des actifs courants était de respectivement 8.865 milliers d'euros, 14.945 milliers d'euros et 14.357 milliers d'euros aux 31 décembre 2008, 2009 et 2010. Les actifs courants étaient essentiellement composés des postes « Trésorerie et équivalents de trésorerie », « Crédit d'impôt recherche » et « Créances de TVA ».

Le poste « Trésorerie et équivalents de trésorerie » est demeuré quasi stable entre les exercices 2009 (12.698 milliers d'euros) et 2010 (12.024 milliers d'euros) mais a augmenté de plus de 66,5% sur la période 2008-2010 du fait notamment d'augmentations de capital ayant apporté en 2009 et 2010 un total de 14 millions d'euros de financement au Groupe.

Les crédits d'impôt recherche du fait de l'absence de résultat imposable de la Société ont été systématiquement encaissés sur le 1<sup>er</sup> semestre de l'exercice suivant celui de leur constatation :

- CIR 2008 : 951 milliers d'euros ont été restitués en 2009
- CIR 2009 : 1.460 milliers d'euros ont été restitués en 2010
- CIR 2010 : 1.453 milliers d'euros ont été restitués le 17 mai 2011

Les créances de TVA étaient, quant à elles, de respectivement 372 milliers d'euros, 374 milliers d'euros et 275 milliers d'euros aux 31 décembre 2008, 2009 et 2010.

### *Capitaux propres*

Les variations nettes des capitaux propres ont été dépendantes, en majeure partie, de l'enregistrement des déficits de chacun des exercices de la période, compensés par des augmentations de capital.

<i>(en milliers euros)</i>	<b>Capital</b>	<b>Prime d'émission</b>	<b>Réserves et résultat</b>	<b>Total</b>
31/12/2007	2.800	10.414	-2.939	10.275
Résultat de la période			-4.384	-4.384
Augmentations de capital				
Paiements fondés sur des actions			125	125
Autres éléments du résultat global				
Frais d'augmentation de capital				
Autres				
31/12/2008	2.800	10.414	-7.198	6.016
Résultat de la période			-4.646	-4.646
Augmentations de capital	119	10.081		10.200
Réduction de capital	-2.520		2.520	
Paiements fondés sur des actions			139	139
Autres éléments du résultat global				
Frais d'augmentation de capital		-205		-205
Autres				
31/12/2009	399	20.290	-9.185	11.504
Résultat de la période			-4.731	-4.731
Augmentations de capital	46	3.755		3.800
Paiements fondés sur des actions			119	119
Autres éléments du résultat global				
Frais d'augmentation de capital		-6		-6
Autres				
31/12/2010	445	24.039	-13.797	10.687

### *Passifs non courants*

Les passifs non courants sont composés de deux postes : « dettes financières à long terme » et « provisions à long terme ». Les montants respectifs des passifs non courants à la clôture des exercices 2008, 2009 et 2010 étaient de 1.737 milliers d'euros, 2.037 milliers d'euros et 2.431 milliers d'euros. Le poste « dettes financières long terme » correspond aux avances remboursables accordées par OSEO et ces dernières sont évaluées au bilan au coût amorti en norme IFRS à la clôture de chacun des exercices 2008, 2009 et 2010 soit respectivement 1.395 milliers d'euros, 1.458 milliers d'euros et 2.083 milliers d'euros (se référer à la note 3.11 des annexes aux états financiers consolidés du Groupe présentées au paragraphe 20.1 « Informations financières historiques annuelles » du présent document de base). Les provisions à long terme regroupent les provisions pour indemnités de départ à la retraite et les provisions relatives au litige avec le bailleur de la Société (se référer au paragraphe 9.2.1 « Formation du résultat net » du présent document de base).

### *Passifs courants*

Les passifs courants s'établissaient aux clôtures des exercices 2008, 2009 et 2010 à respectivement 1.950 milliers d'euros, 2.307 milliers d'euros et 1.946 milliers d'euros et sont constitués de dettes fournisseurs (1.564 milliers d'euros en 2008, 1.513 milliers d'euros en 2009 et 1.230 milliers d'euros en 2008) et d'autres passifs circulants notamment de dettes fiscales et sociales (387 milliers d'euros en 2008, 611 milliers d'euros en 2009 et 644 milliers d'euros en 2010).

## **9.3 Comparaison entre le 1<sup>er</sup> semestre clos le 30 juin 2011 et celui clos le 30 juin 2010**

### *9.3.1 Formation du résultat net*

#### *Produits opérationnels*

Au cours du 1<sup>er</sup> semestre 2011, le Groupe a enregistré un chiffre d'affaires de 1.037 milliers d'euros (contre 67 milliers d'euros un an auparavant) lié à la signature de deux contrats de recherche auprès de grands groupes pharmaceutiques. De même, sur les six premiers mois de 2011, le Groupe a perçu 64 milliers d'euros de subventions (contre 85 milliers d'euros pour le semestre clos le 30 juin 2010) et a bénéficié de 1.052 milliers d'euros de crédit d'impôt recherche (contre 813 milliers d'euros un an auparavant).

#### *Charges opérationnelles*

Les charges de personnel et les charges externes tant au cours du semestre clos le 31 juin 2011 qu'au cours du semestre clos le 30 juin 2010 ont représenté, comme indiqué précédemment, la majeure partie des charges opérationnelles qui sont de 5.042 milliers d'euros au 30 juin 2011 contre 3.836 milliers d'euros sur la même période de l'année 2010.

#### *Résultats financiers*

Les résultats financiers sont négatifs tant sur le 1<sup>er</sup> semestre 2011 (-19 milliers d'euros) que sur le 1<sup>er</sup> semestre 2010 (-67 milliers d'euros). Toutefois, il convient de constater un produit financier de 19 milliers d'euros au 1<sup>er</sup> semestre 2011 du fait de la rémunération de la trésorerie excédentaire.

#### *Résultats fiscaux*

Compte-tenu des déficits antérieurs et de résultats courants avant impôt semestriels négatifs, le Groupe n'a pas enregistré de charges d'impôts sur les périodes étudiées.

#### *Résultats semestriels 2011 et 2010*

Le résultat semestriel 2011 et le résultat semestriel 2010 sont du même ordre, en pertes respectivement de 2.908 milliers d'euros et de 2.934 milliers d'euros.

### *9.3.2 Analyse du bilan*

#### *Actif non courant*

Le montant de l'actif non courant a peu varié sur le premier semestre 2011. Il s'établissait à 665 milliers d'euros au 30 juin 2011 contre 706 milliers d'euros à la clôture de l'exercice 2010 du fait d'investissements corporels restreints.

#### *Actif courant*

Le recul de l'actif courant entre le 31 décembre 2010 (14.357 milliers d'euros) et le 30 juin 2011 (12.435 milliers d'euros) provient majoritairement de la baisse de la trésorerie et équivalents sur cette

période (de 12.024 milliers d'euros à 10.447 milliers d'euros) et correspond à la consommation de trésorerie induite par l'activité.

#### *Capitaux propres*

Les capitaux propres s'établissaient à 7.842 milliers d'euros au 30 juin 2011 contre 10.687 milliers d'euros au 31 décembre 2010, cette baisse étant due à la perte enregistrée par la Société sur le 1<sup>er</sup> semestre 2011.

#### *Passifs non courants*

La valeur en normes IFRS des dettes à long terme du Groupe est passée de 2.083 milliers d'euros au 31 décembre 2010 à 2.319 milliers d'euros au 30 juin 2011. Ceci s'explique notamment par le versement de 168.000 euros par OSEO à la Société au titre de la troisième tranche de l'aide remboursable octroyée dans le cadre du développement d'une formulation d'insuline humaine à action rapide.

#### *Passifs courants*

Les passifs courants s'établissaient au 30 juin 2011 à 2.521 milliers d'euros contre 1.946 milliers d'euros au 31 décembre 2010. Cette hausse est notamment la conséquence de l'augmentation des dettes fournisseurs de la Société du fait de factures non parvenues et par l'accroissement des dettes auprès des organismes sociaux.

## 10. TRÉSORERIE ET CAPITAUX

### 10.1 Informations sur les capitaux, liquidités et sources de financement du Groupe

Au 30 juin 2011, le montant de la trésorerie et équivalents s'établissait à 10.447 milliers d'euros contre 12.024 milliers d'euros au 31 décembre 2010, 12.698 milliers d'euros au 31 décembre 2009 et 7.219 milliers d'euros au 31 décembre 2008.

#### *Financement par le capital*

La Société a reçu un total de 27,6 millions d'euros sous forme d'augmentations de capital entre la date de création de la Société et la date d'enregistrement du présent document de base dont 14 millions au cours des deux derniers exercices clos :

- 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.

#### *Financement par l'emprunt*

Au titre de ses recherches, le Groupe a bénéficié, à la date du présent document de base, d'aides remboursables obtenues auprès d'OSEO, qui ne portent pas intérêt, pour un montant global de 2.670.000 euros :

- 2.250.000 euros accordés le 12 mars 2007 pour le développement d'un nouveau système de libération locale et contrôlée de facteurs de croissance pour la régénération osseuse ; cette aide remboursable a été versée, dans son intégralité, en quatre tranches : 450.000 le 15 mars 2007, 450.000 euros le 26 novembre 2007, 900.000 euros le 15 juillet 2008 et 450.000 euros le 15 février 2010.
- 420.000 euros accordés le 20 juillet 2010 pour le développement d'une formulation d'insuline humaine à action rapide dans le cadre d'une étude clinique de phase I. A la date du présent document de base, 336.000 euros ont été perçus et 84.000 euros restent à percevoir.

Aucun achèvement de programme n'ayant été constaté par OSEO, la Société n'a encore remboursé aucune de ces deux avances. Cependant, nonobstant l'échec technique ou commercial, même partiel, du programme sur la régénération osseuse, la Société s'est engagée à rembourser à OSEO une somme forfaitaire de 700.000 euros payable pour partie au plus tard le 31 mars 2012 à hauteur de 300.000 euros et pour le solde, soit 400.000 euros, au plus tard le 31 mars 2013. De même, nonobstant l'échec technique ou commercial, même partiel, du programme sur l'insuline humaine, la Société s'est engagée à rembourser à OSEO une somme forfaitaire de 190.000 euros payable pour partie au plus tard le 31 mars 2014 pour un montant de 90.000 euros et pour le solde, soit 100.000 euros, au plus tard le 31 mars 2015.

#### *Engagement hors bilan*

A la date d'enregistrement du présent document de base, l'unique engagement hors-bilan de la Société est décrit dans la note 6.1 en annexe aux comptes consolidés du Groupe figurant au paragraphe 20.1 « Informations financières historiques annuelles » du présent document de base et correspond aux engagements pris par la Société dans le cadre de la location simple des locaux qu'elle occupe.

*Etapes clés sur une période allant du second semestre 2011 au second semestre 2013*

Type de programme	Montants perçus ou à percevoir	Remboursements à effectuer
Avances remboursables OSEO	84.000 euros perçus le 16 novembre 2011 dans le cadre du Projet Insuline	- 300.000 euros dans le cadre du Projet Ostéoporose au premier trimestre 2012 - 400.000 euros dans le cadre du Projet Ostéoporose au premier trimestre 2013
Subventions OSEO	84.000 euros perçus le 16 novembre 2011 dans le cadre du Projet Insuline	N/A
Partenariat	126.667 euros perçus le 22 décembre 2011	N/A
Contrat de licence et de collaboration avec Eli Lilly	7.620.208,80 euros au plus tard le 27 janvier 2012	N/A

## 10.2 Flux de trésorerie

<i>(normes IFRS en milliers d'euros)</i>	<b>Exercice 2008 (12 mois) consolidé</b>	<b>Exercice 2009 (12 mois) consolidé</b>	<b>Exercice 2010 (12 mois) consolidé</b>	<b>30 juin 2010 (6 mois) consolidé non audité</b>	<b>30 juin 2011 (6 mois) consolidé</b>
Flux net de trésorerie généré par l'activité	-3.334	-4.358	-4.956	-1.792	-1.652
Flux net de trésorerie lié aux opérations d'investissement	-619	-363	-137	-87	-93
Flux net de trésorerie lié aux opérations de financement	900	10.200	4.418	1.025	168
<b>Variation de la trésorerie nette</b>	<b>-3.053</b>	<b>5.479</b>	<b>-674</b>	<b>-854</b>	<b>-1.577</b>
<i>Trésorerie et équivalents à l'ouverture</i>	<i>10.272</i>	<i>7.219</i>	<i>12.698</i>	<i>12.698</i>	<i>12.024</i>
<i>Trésorerie et équivalents à la clôture</i>	<i>7.219</i>	<i>12.698</i>	<i>12.024</i>	<i>11.843</i>	<i>10.447</i>

### 10.2.1 Flux net de trésorerie généré par l'activité

La consommation de trésorerie générée par l'activité pour les exercices clos les 31 décembre 2008, 2009 et 2010 s'est élevée respectivement à 3.334 milliers d'euros, 4.358 milliers d'euros et 4.956 milliers d'euros. La consommation de trésorerie opérationnelle a connu une croissance de 48,6% sur la période 2008-2010 liée notamment à l'augmentation du besoin en fonds de roulement due pour partie à la modification de la structure du poste fournisseurs et à une augmentation des charges opérationnelles en raison, d'une part, de l'augmentation des effectifs, et, d'autre part, de l'accélération

des études précliniques et cliniques. Par ailleurs, les subventions perçues d'OSEO et le Crédit d'Impôt Recherche ont contribué positivement au flux de trésorerie généré par l'activité.

Le premier semestre 2011 a vu un léger reflux de la consommation de trésorerie générée par l'activité (1.652 milliers d'euros au 30 juin 2011 contre 1.792 milliers d'euros au 30 juin 2010) du fait de l'enregistrement d'un chiffre d'affaires de 1.037 milliers d'euros au 30 juin 2011 (contre un chiffre d'affaires de seulement 67 milliers d'euros sur les six premiers mois de 2010) qui a permis d'absorber la hausse des charges opérationnelles.

La Société anticipe que sa consommation de trésorerie au cours du second semestre 2011 devrait être supérieure à celle constatée au cours du premier semestre 2011. En effet, les dépenses opérationnelles ont continué leur progression reflétant l'avancement des projets en cours, avec notamment des études précliniques et cliniques. De plus, les encaissements, notamment ceux relatifs aux aides OSEO et aux clients, ont été moindres au second semestre 2011 et l'encaissement du Crédit d'Impôt Recherche, n'intervenant qu'une fois par an, a eu lieu au cours du premier semestre 2011.

#### 10.2.2 Flux net de trésorerie lié aux opérations d'investissement

La consommation de trésorerie liée aux opérations d'investissements a été limitée sur la période 2008-2010 et s'établissait respectivement à 619 milliers d'euros en 2008, 363 milliers d'euros en 2009 et 137 milliers d'euros en 2010. En effet, après une phase d'acquisition de matériels de laboratoire, les opérations de la Société ont nécessité peu de nouveaux investissements corporels du fait de l'externalisation de l'ensemble des études précliniques et cliniques ainsi qu'à l'externalisation de la production des lots cliniques.

Ce faible besoin de trésorerie pour les opérations d'investissements s'est maintenu au 1<sup>er</sup> semestre 2011 pour lequel la consommation de trésorerie s'est élevée à 93 milliers d'euros contre 87 milliers d'euros sur la même période en 2010.

#### 10.2.3 Flux net de trésorerie lié aux opérations de financement

Comme indiqué précédemment, la Société a réalisé plusieurs augmentations de capital et a obtenu des aides remboursables de la part d'OSEO (se référer au paragraphe 10.1 « Informations sur les capitaux, liquidités et sources de financement du Groupe » du présent document de base) au cours des exercices 2008, 2009 et 2010.

Le Groupe a perçu au cours du 1<sup>er</sup> semestre 2011, la troisième tranche d'un montant de 168.000 euros de l'avance remboursable relative au projet de recherche sur l'insuline humaine.

### 10.3 Informations sur les conditions d'emprunt et la structure de financement

Se référer aux notes 3.10 et 3.11 de l'annexe aux comptes consolidés établis selon les normes IFRS figurant au paragraphe 20.1 « Informations financières historiques annuelles » du présent document de base.

### 10.4 Restriction à l'utilisation des capitaux

Néant.

## 10.5 Sources de financement nécessaires à l'avenir

Au 30 juin 2011, le montant de la trésorerie et équivalents du Groupe s'élevaient à 10.447 milliers d'euros.

Afin de couvrir les besoins futurs de la Société, le conseil d'administration a d'ores et déjà pris les mesures suivantes pour assurer le financement nécessaire à :

- la préparation de l'admission des actions de la Société au premier semestre 2012 sur le marché réglementé de NYSE Euronext à Paris et une augmentation de capital concomitante,
- des discussions avec les actionnaires financiers de la Société et la recherche de nouveaux investisseurs dans le cadre d'un placement privé dans le cas où les conditions de marché ne permettraient pas de réaliser l'introduction en bourse envisagée, et
- l'intensification des démarches auprès de partenaires potentiels pour licencier les formulations innovantes développées à partir de la plateforme technologique BioChaperone.

La Société a par ailleurs déposé au second semestre 2011 et prévoit de déposer au cours des exercices futurs des demandes d'avances remboursables et de subventions auprès d'OSEO dans le cadre des développements actuels ou de nouveaux développements de la plateforme technologique BioChaperone.

La signature du contrat de licence et de collaboration avec la société Eli Lilly le 14 décembre 2011 déclenche le paiement initial d'un montant de 10 millions de dollars non remboursable qui devrait être encaissé par la Société au cours des premières semaines de l'année 2012.

La Société disposerait ainsi d'un montant de trésorerie en début d'année 2012 qui pourrait, selon le taux de change, se situer autour de 13 millions d'euros et permettre de couvrir les besoins de l'année 2012.

## **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 sa technologie propriétaire, BioChaperone, et de protéines thérapeutiques approuvées en Europe et aux Etats-Unis.

Depuis sa création, ADOCIA a créé des inventions dans plusieurs domaines thérapeutiques tels que la cicatrisation des plaies chroniques ou le traitement du diabète par l'insulino-thérapie.

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.

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. Olivier Soula, 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 de rétribution des inventions incitatives 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 du dépôt de brevet et d'une rémunération variable progressive en fonction du chiffre d'affaires généré par l'invention concernée.

Par ailleurs, concernant M. Gérard Soula, celui-ci a cédé à la Société sans contrepartie financière l'intégralité des droits dont il était titulaire jusqu'à ce jour 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 pour les Etats-Unis et le 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 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 défensive). Les demandes de brevet sont respectivement qualifiées de (i) protection cœur de métier, (ii) protection de solutions alternatives, et (iii) dépôts défensifs.

Les dépôts prioritaires sont effectués à la fois en France et aux Etats-Unis : les demandes de brevet prioritaires font l'objet d'un dépôt simultané en France et aux Etats-Unis sous la forme d'une demande de brevet provisoire en français. Ce dépôt provisoire a pour objectif d'entrer dans l'état de l'art américain au plus tôt.

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 sont cédés à la Société conformément (i) aux termes du pacte signé entre les principaux actionnaires de la Société le 15 décembre 2009 devenant caduc à compter de l'admission des actions aux négociations sur le marché réglementé de NYSE Euronext à Paris et (ii) à compter de cette date, à un contrat de cession de droits de propriété intellectuelle qui sera 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.

A ce jour, 19 inventions ont été protégées par des dépôts de demandes de brevets constituant 19 familles distinctes. Le portefeuille d'ADOCIA est ainsi constitué de près de 150 brevets et demandes de brevets appartenant à la Société, dont la plupart sont encore en cours d'examen.

#### 11.2.2 Nature et couverture des brevets détenus par la Société

Le cœur du portefeuille brevet détenu par la Société est constitué des brevets et demandes de brevets protégeant les polymères BioChaperone, polymères nouveaux 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 sont mentionnés dans le tableau ci-dessous (tableau à jour à fin août 2011) :

<b>Brevets protégeant des polymères</b>		
<b>Famille</b>	<b>Priorité*</b>	<b>Titre</b>
F01B	11/12/1997	Dérivés de dextrane, leur procédé de préparation et leurs applications comme médicaments à action biologique spécifique
F02	07/04/2006	Polysaccharides bifonctionnalisés
F03	26/09/2006	Dextran fonctionnalisé par des amino-acides hydrophobes
F11	13/08/2008	Polysaccharides fonctionnalisés par des dérivés du tryptophane
F13	06/10/2008	Polysaccharides comportant des groupes fonctionnels carboxyles substitués par un dérivé d'alcool hydrophobe
F26	10/11/2009	Polysaccharide comportant des groupes fonctionnels carboxyles substitués par estérification par un dérivé d'alcool hydrophobe
F29	23/12/2009	Polysaccharides anioniques fonctionnalisés par un dérivé d'acide hydrophobe
F30	19/11/2010	Polysaccharides comportant des groupes fonctionnels carboxyles substitués par un dérivé hydrophobe porté par un spacer au moins trivalent
F32	10/05/2011	Polysaccharides à degré de fonctionnalisation modulable

\* 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 18 mois suivant la date de dépôt de la demande de brevet servant de priorité), étant précisé que 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 6 mois à 5 ans au maximum, selon le cas.

Le deuxième volet du portefeuille de la Société concerne les complexes formés par l'interaction entre les polymères 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 à fin août 2011) :

<b>Brevets protégeant des complexes</b>		
<b>Famille</b>	<b>Priorité*</b>	<b>Titre</b>
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
F21	27/03/2009	Formulation à action rapide d'insuline recombinante humaine
F27	19/11/2009	Complexes polysaccharide/ BMPs solubles à pH physiologique

Enfin, la formulation des polymères BioChaperone avec les protéines 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.

Les brevets et demandes de brevet au nom d'ADOCIA protégeant des familles de formulations sont mentionnés dans le tableau ci-dessous (tableau à jour à fin août 2011) :

<b>Brevets protégeant des formulations</b>		
<b>Famille</b>	<b>Priorité*</b>	<b>Titre</b>
F18	31/07/2009	Nouvelle forme d'administration de complexes de protéines ostéogéniques
F19	23/12/2008	Composition pharmaceutique stable comprenant au moins un anticorps monoclonal et au moins un polysaccharide amphiphile comprenant des substituants hydrophobes
F23	14/04/2008	Composition ostéogénique comprenant un complexe facteur de croissance/polymère amphiphile, un sel soluble de cation et un support organique
F24	31/07/2009	Nouvelle forme d'administration de protéines ostéogéniques
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

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 d'ADOCIA 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 ;
- le traitement du diabète avec :

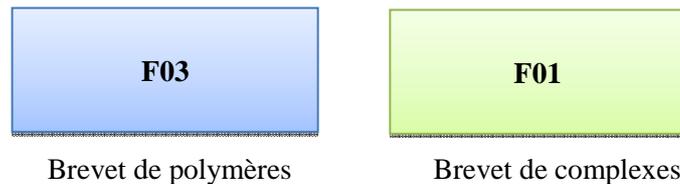
\* La date de priorité du brevet est la date qui correspond au premier dépôt effectué en France et/ou aux Etats-Unis d'Amérique. Sous réserve de leur délivrance, les brevets sont délivrés pour une durée de 20 ans à compter de leur date de dépôt respective (c'est-à-dire à compter de la date de dépôt de 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 18 mois suivant la date de dépôt de la demande de brevet servant de priorité), étant précisé que 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 6 mois à 5 ans au maximum, selon le cas.

- des insulines à action rapide employées avant chaque repas. BioChaperone permet 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
- l'insuffisance rénale avec un facteur de croissance appartenant à la famille des BMPs.

Les protéines utilisées dans ces programmes ont fait l'objet de brevets déposés par des tiers. Certaines de ces protéines sont dans le domaine public alors que d'autres sont encore couvertes par des brevets en cours de validité. L'état de la protection des protéines est détaillé dans le descriptif de chaque programme (*cf.* ci-dessous). En ce qui concerne les protéines 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 avant que la protéine ne soit tombée 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 :

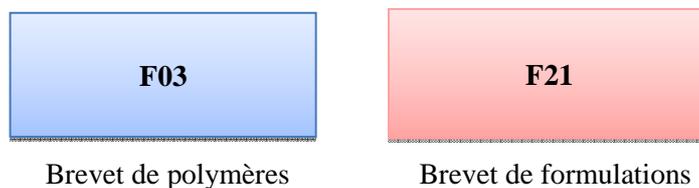
- un polymère BioChaperone compris dans la portée des brevets et demandes de brevets de la famille 03 de la Société ; et
- une protéine régénératrice de la peau, le PDGF-BB.

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 double protection brevet conférée par les familles F03 (brevets de polymères) et F01 (brevets de complexes).

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 afférent 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

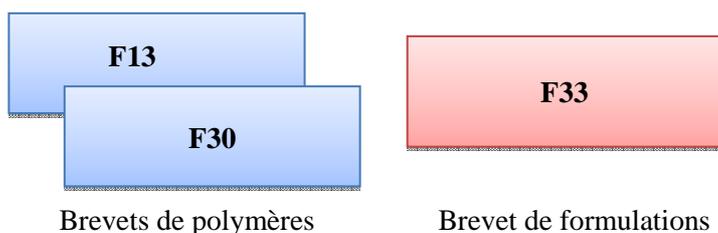


Ce programme vise à développer des formulations à action rapide d'insuline recombinante humaine ou de ses analogues, dans lesquelles l'utilisation de polymères BioChaperone particuliers compris dans la portée des brevets et demandes de brevets de la famille 03 de la Société qui, en se complexant à l'insuline recombinante ou ses analogues, 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 familles F03 (brevets de polymères) et F21 (brevets de complexes) de la Société.

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 tombera dans le domaine public en 2013 ;
- NovoLog (insuline Aspart), breveté par Novo Nordisk, qui tombera dans le domaine public en 2014 ; et
- Apidra (insuline Glulisine), breveté par Sanofi qui tombera dans le domaine public en 2017.

### 11.2.2.2.2 Combinaison d'une Insuline à Action Lente avec une Insuline à Action Rapide



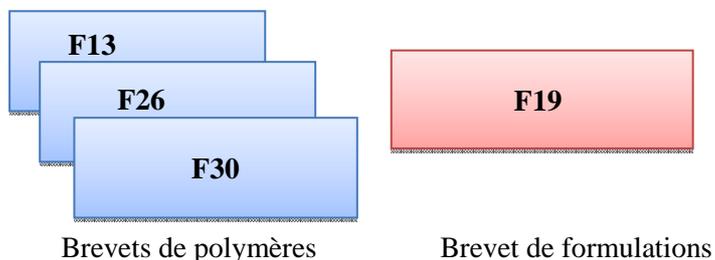
Le programme vise à développer des formulations d'insulines permettant une administration conjointe d'une insuline prandiale à action rapide et de la plus performante insuline basale, l'insuline glargine, par une injection unique de produit. Une telle combinaison était jusqu'à ce jour impossible en raison 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 demandes de brevets :

- de polymères (familles F13 et F30) de la Société, qui rendent désormais possible le mélange de l'insuline glargine avec des insulines prandiales du commerce ; et
- de formulations (famille F33) de la Société.

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).

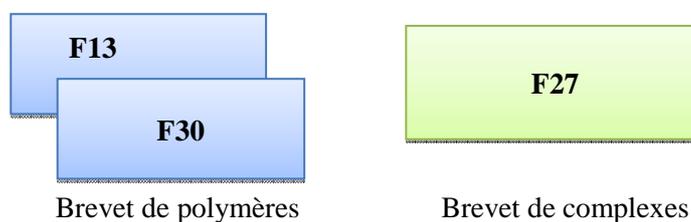
#### 11.2.2.3 Programme Formulations d'Anticorps Monoclonaux



Ce programme vise à développer des compositions pharmaceutiques stables d'anticorps monoclonaux (mAb) en solution à des concentrations élevées. Les compositions proposées par la Société comprennent des polymères BioChaperone particuliers qui permettent d'atteindre des solutions à forte concentration en anticorps monoclonaux tout en maintenant la stabilité physique et chimique. Les compositions issues de ce programme bénéficient d'une double protection brevet conférée par les brevets de polymères (familles F13, F26, F30) et les brevets de formulations (famille F19) de la Société.

La plupart des anticorps monoclonaux sont des protéines propriétaires encore sous protection par brevets détenus par des tiers.

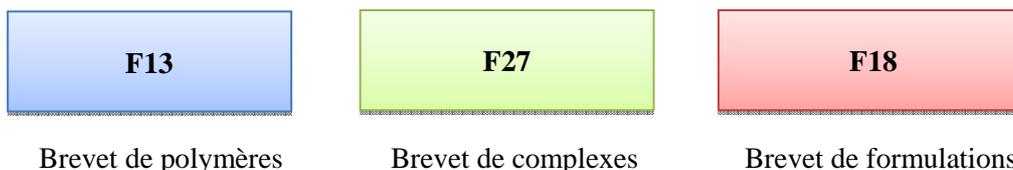
#### 11.2.2.4 Programme sur la Régénération du Rein



Le 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 du rein. Ce facteur de croissance appartenant à la famille des BMPs est une protéine clé dans la réparation de ces tissus. Les formulations proposées par la Société comprennent des polymères particuliers qui, en se complexant à cette protéine, améliorent sa solubilité à pH physiologique ainsi que sa stabilité. Les formulations découlant de ce programme bénéficient d'une double protection brevet conférée par les familles F30 (brevets de polymères) et F27 (brevets de complexes) de la Société.

Cette protéine appartenant à la famille des BMPs a été brevetée par un tiers et la plupart des brevets la protégeant en tant que produit expirent en 2015.

#### 11.2.2.5 Régénération osseuse



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 (brevets de polymères), F27 (brevets de complexes) et F23 (brevets 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 expirent en 2012.

#### 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, Canada, Chine, Japon, Inde, Australie et Israël ; et
- Stratégie 3 pour le cœur de métier : Etats-Unis, Europe, Canada, Chine, Japon, Inde, Australie, Israël, Mexique, Brésil, Russie, 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 protégés 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 » et « V\* » signifie « brevet européen délivré et validé en FR, NL, UK, DE, CH et BE » :

Brevets protégeant des polymères		Territoires couverts															
Famille	Priorités*	FR	US	PCT	EP	AU	CA	CN	IL	IN	JP	BR	KR	MX	RU	SG	ZA
F01B	FR97.15702 (11/12/1997)	D	D	x	V*		D										
F02	FR06.03130 (07/04/2006)		x	x	x												
F03	PCT/IB2006/002 666 (26/09/2006) FR07.02316 (29/03/2007)	D	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	D
F11	FR08.55567 (13/08/2008)	D	x	x	x												
F13	FR08.05506 (06/10/2008)	D	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x
F26	FR09.05409 (10/11/2009)	x	x	x													
F29	PCT/IB2009/007 899 (23/12/2009) FR10.01439 (07/04/2010)	x	x	x													
F30	PCT/IB2010/029 70 (19/11/2010) FR10.01474 (08/04/2010)	x	x	x													
F32	FR11.54039 (10/05/2011)	x	x														
Brevets protégeant des complexes		Territoires couverts															
Famille	Priorité*	FR	US	PCT	EP	AU	CA	CN	IL	IN	JP	BR	KR	MX	RU	SG	ZA
F01	FR05.09803 (26/09/2005)	D	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x
F05	FR07.05536 (27/07/2007)	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x
F12	FR08.05321 (26/09/2008)	r	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x
F21	FR09.01478 (27/03/2009)	D	x	x													
F27	PCT/FR2009/001 32 (19/11/2009) FR10.00537 (09/02/2010)	x	x	x													
Brevets protégeant des formulations		territoires couverts															
Famille	Priorité†	FR	US	PCT	EP	AU	CA	CN	IL	IN	JP	BR	KR	MX	RU	SG	ZA

\* 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 18 mois suivant la date de dépôt de la demande de brevet servant de priorité), étant précisé que 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 6 mois à 5 ans au maximum, selon le cas.

† 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 18 mois suivant la date de dépôt de la demande de brevet servant de priorité), étant précisé que 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 6 mois à 5 ans au maximum, selon le cas.

F18	FR09.03803 (31/07/2009)	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x
F19	FR08.07438 (23/12/2008)	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x						
F23	US61/071131 (14/04/2008)		x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x
F24	FR09.03802 (30/07/2009)	x	x	x													
F33	FR11.577291 (10/08/2011)	x	x														

### 11.2.5 Litiges

Aucun litige n'est à déclarer.

## 11.3 Contrats de collaboration, de recherches, de prestations de service et de licences 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 un pré-requis exigé par ADOCIA, lors de la signature de tout contrat de collaboration.

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

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

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

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** »).

### 11.3.2 Contrats de licence concédés par ADOCIA

Le 14 décembre 2011, la Société a signé un accord de licence et de collaboration avec le groupe Eli Lilly. Cet accord porte sur le développement et la commercialisation d'un analogue d'insuline à action rapide Humalog avec la technologie BioChaperone (« **BioChaperone Humalog** »). La Société accorde à Eli Lilly les droits exclusifs mondiaux de BioChaperone pour le développement, la fabrication et la commercialisation de BioChaperone Humalog. Cet accord couvre toutes les indications potentielles de BioChaperone Humalog. Les droits de licence concédés sont basés sur les demandes de brevets et brevets des familles F03 et F21.

### 11.3.3 Contrats de licence concédés par des tiers

A la date d'enregistrement du présent document de base, aucun contrat de licence n'a été concédé par des tiers à ADOCIA.

### 11.4 Marques, demandes de marque et noms de domaine

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

- « ADOCIA », déposée principalement en classes 1, 5 et 42 en France, au sein de l'Union Européenne, en Chine, au Japon, aux Etats-Unis, en Suisse et en Inde ;
- « BIOCHAPERONE », déposée en classes 1, 5 et 42, en France, au sein de l'Union européenne, en Chine, au Japon, et aux Etats-Unis ;
- « HINSBET » déposée en classes 1 et 5 en France, au sein de l'Union européenne, en Chine, au Japon, et aux Etats-Unis ;
- « BETIN » déposée en classes 1 et 5 en France ;
- « PPM » en classes 1, 5 et 42 en France ; et
- « TRANSIDEX » en France en classes 1, 5 et 42.

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. Deux procédures d'opposition intentées par la Société sont actuellement en cours, une en France à l'encontre de la demande d'enregistrement de marque « ADOXIA » par la société THL Concept SARL et une autre en Inde à l'encontre de la demande d'enregistrement de marque « AUDACIA » par la société M/S Ajanta Pharma Limited.

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 notamment titulaire des 9 noms de domaine mentionnés dans la liste ci-dessous :

Extension	Propriétaire	Date de dépôt/enregistrement
<b>« transidex »</b>		
.eu	ADOCIA	29.09.2006
.fr	ADOCIA	03.10.2006
<b>« adocia »</b>		
.com	ADOCIA	07.06.2006
.eu	ADOCIA	02.01.2007
.fr	ADOCIA	12.06.2006

<b>.biz</b>	ADOCIA	16.05.2008
<b>.net</b>		16.05.2008
<b>« biochaperone »</b>		
<b>.com</b>	ADOCIA	01.09.2010
<b>.fr</b>	ADOCIA	19.06.2009

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

## 12. TENDANCES

### 12.1 Evolutions récentes depuis la fin du semestre clos le 30 juin 2011

Dans le cadre de l'un de ses contrats de recherche conclu avec un grand groupe pharmaceutique, la Société a poursuivi ses travaux de recherches et a atteint au cours de l'été des étapes clés qui ont permis de facturer un montant total de 126.667 euros en date du 24 août 2011.

Après sa participation à deux congrès internationaux majeurs durant le mois de juin 2011 (*2<sup>nd</sup> Annual Protein Formulation Development Forum* à Barcelone et *71<sup>st</sup> Scientific Sessions of the American Diabetes Association* à San Diego), la Société a, une nouvelle fois, eu l'opportunité, au cours du mois de juillet 2011, de présenter à la communauté médicale des résultats cliniques prometteurs ainsi que le grand potentiel des complexes BioChaperone – Protéines thérapeutiques notamment dans le domaine du traitement du diabète au *38th Annual Meeting & Exposition of the Controlled Release Society* à National Harbor aux Etats-Unis.

Par ailleurs, dans le cadre de la simplification de la structure juridique du Groupe, la transmission universelle du patrimoine de la société BIODIX à la Société a été réalisée en date du 16 août 2011.

Enfin, 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** »).

Cet accord porte sur le développement et la commercialisation d'un analogue d'insuline à action rapide Humalog avec la technologie BioChaperone (« **BioChaperone Humalog** »). la Société accorde à Eli Lilly les droits exclusifs mondiaux de BioChaperone pour le développement, la fabrication et la commercialisation de BioChaperone Humalog. Cet accord couvre toutes les indications potentielles de BioChaperone Humalog. Eli Lilly financera le développement de BioChaperone Humalog, la Société et Eli Lilly gérant la collaboration au travers un comité de direction conjoint.

Eli Lilly effectuera un paiement initial de licence à la Société de 10 millions de dollars non remboursable (*Upfront payment*). Des versements d'étapes supplémentaires (*Milestones*) sont également prévus, pouvant atteindre 156 millions de dollars, conditionnés par le franchissement d'étapes liées au développement, au processus réglementaire, à la mise sur le marché et à l'atteinte d'objectifs de ventes de BioChaperone Humalog. la Société recevra, en outre, des redevances échelonnées (*Royalties*) assises sur un pourcentage des ventes internationales nettes de BioChaperone Humalog.

### 12.2 Perspectives d'avenir et objectifs

Se référer au paragraphe 6.3 « Les marchés » du présent document de base 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.

### **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 nouveaux statuts de la Société et des règlements intérieurs relatifs aux comités spécialisés figure respectivement aux paragraphes 21.2 « Acte constitutif et statuts » et 16.3 « Comités spécialisés – gouvernement d'entreprise » du présent document de base.

#### 14.1.1 Composition du conseil d'administration

A la date d'enregistrement du présent document de base, 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	Nommé administrateur par l'assemblée générale du 24 octobre 2011 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 2013 et président du conseil d'administration et directeur général par le conseil d'administration du 24 octobre 2011 pour la durée de son mandat d'administrateur
Monsieur Olivier Soula	Administrateur	Directeur R&D – VP	Néant	Nommé par l'assemblée générale du 24 octobre 2011 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 2013
Monsieur Olivier Martinez	Administrateur	Néant	Directeur d'investissements chez CDC Entreprises	Nommé par l'assemblée générale du 24 octobre 2011 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 2013

Kurma Life Sciences Partners représenté par Monsieur Thierry Laugel	Administrateur	Néant	Directeur général de Kurma Life Sciences Partners	Nommé par l'assemblée générale du 24 octobre 2011 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 2013
CDC Entreprises représenté par Monsieur Laurent Arthaud	Administrateur	Néant	Directeur général délégué de CDC Entreprises	Nommé par l'assemblée générale du 24 octobre 2011 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 2013
Madame Dominique Takizawa	Administrateur	Néant	Secrétaire Général auprès de l'Institut Mérieux	Nommée par l'assemblée générale du 24 octobre 2011 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 2013

A la même date, il existe également un collège de deux censeurs composé comme suit :

Nom	Mandat	Principales fonctions dans la Société	Principales fonctions hors de la Société	Date de début et de fin de mandat
Amundi Private Equity Funds représenté par Béatrice Llibat	Censeur	Néant	Amundi Private Equity Funds - Partner	Nommé par l'assemblée générale du 24 octobre 2011 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 2013
Viveris Management représentée par Jérôme Féraud	Censeur	Néant	Viveris Management Salarié – Chargé d'Affaires	Nommé par l'assemblée générale du 24 octobre 2011 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 2013

Le président directeur général a pour adresse professionnelle le siège social de la Société.

Les adresses professionnelles des autres administrateurs sont les suivantes :

- Monsieur Olivier Martinez est domicilié chez CDC Entreprises, 1 rue du Bac, 75007 Paris ;
- Monsieur Thierry Laugel est domicilié chez Kurma Life Sciences Partners, 5-7 rue de Montessuy, 75007 Paris ;
- Monsieur Laurent Arthaud est domicilié chez CDC Entreprises, 1 rue du Bac, 75007 Paris ;
- Madame Dominique Takizawa est domiciliée chez Institut Mérieux, 17 rue Bourgelat, 69002 Lyon.

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 et des censeurs »).

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.

Aucune de ces personnes, au cours des 5 dernières années :

- n'a fait l'objet de condamnation pour fraude ;
- n'a été associée 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	Néant	Néant
Monsieur Olivier Soula	Néant	Néant
Monsieur Olivier Martinez	Administrateur Membre du conseil de surveillance Membre du conseil de surveillance Censeur Censeur	POXEL CYTHERIS GENTICEL INNATE PHARMA CERENIS THERAPEUTICS
Monsieur Thierry Laugel	Membre du comité de supervision Membre du comité de supervision Administrateur Membre du comité de supervision Président du comité de supervision	SAFE ORTHOPAEDICS MEIOGENIX UMECRINE MOOD PATHOQUEST KEY NEUROSCIENCES
Monsieur Laurent Arthaud	Membre du Conseil de surveillance Membre du Conseil d'administration Membre du Conseil d'administration	EMERTEC GESTION SA SCYNESIS INC. CELLECTIS SA
Madame Dominique Takizawa	Représentant permanent Administrateur Administrateur Administrateur Administrateur	TSGH TRANSGENE MERIEUX NUTRISCIENCES (USA) APRIL GROUP (FRANCE) ABL (USA)

*Autres mandats en cours des censeurs*

Nom	Nature du mandat	Société
Madame Béatrice Llibat	Membre du conseil de surveillance Membre du conseil de surveillance Membre du conseil de surveillance Membre du conseil de surveillance Censeur au conseil de surveillance	TROPHOS GE NTICEL INTRASENSE GENOMIC VISION KADRIGE
	Censeur au conseil d'administration	ARTERIAL REMODELING TECHNOLOGIES
Monsieur Jérôme Féraud	Administrateur	DIEAU S.A.
	Membre du conseil d'administration	LABORATOIRE PRECILIENS SAS

*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	BIODEX
	Administrateur	LIFE CYCLE PHARMA A/S
Monsieur Olivier Soula	Administrateur	BIODEX
Monsieur Olivier Martinez	Membre du conseil de surveillance Membre du conseil de surveillance Comité de direction Membre du directoire	CRYOLOG MUTABILIS FAB PHARMA BIOAM GESTION
Monsieur Thierry Laugel	Membre du conseil d'administration Membre du conseil d'administration Membre du conseil d'administration Membre du conseil d'administration Censeur Membre du conseil de Surveillance Censeur	APTANOMICS AURIS MEDICALS BMD CELLECTIS DIATOS ERYTECH PHARMA FAUST PHARMACEUTICALS
Monsieur Laurent Arthaud	Membre du conseil d'administration Membre du conseil de surveillance Membre du conseil de surveillance Président	OSEO GARANTIE ACE MANAGEMENT BIOAM GESTION ORGANIBIO
Madame Dominique Takizawa	Administrateur Administrateur	MACSF EPARGNE RETRAITE AVESTHAGEN (INDE)

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

Nom	Nature du mandat	Société
Madame Béatrice Llibat	Membre du conseil de surveillance	CYTOMICS PHARMACEUTICALS
	Censeur au conseil d'administration	BIOPROTEIN TECHNOLOGIES
Monsieur Jérôme Féraud	Membre du conseil de surveillance	IPSOGEN S.A.
	Membre du conseil de surveillance	CRYOLOG S.A.

14.1.3 Biographies des administrateurs et des censeurs

	<p>Gérard Soula 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 au Nasdaq. Il a occupé les postes de président directeur général et de directeur des recherches jusqu'en juin 2005. Au moment de son départ, Flamel employait 250 personnes, possédait \$ 100 M en banque et avait une valeur boursière de \$ 500 M. Le succès de Flamel est basé sur les performances de ses plateformes Micropump et Medusa.</p> <p>De plus, 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.).</p>
	<p>Olivier Soula 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.</p> <p>Il est co-auteur de 31 brevets.</p>
	<p>De 1992 à 1997, Olivier Martinez fut 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 se consacra aux projets des secteurs pharmaceutiques et santé. En 2000, il rejoint Bioam Gestion en tant que chargé d'affaires et fut 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 pour ses investissements dans les entreprises de biotechnologies. Olivier Martinez est ancien élève de l'Ecole Normale Supérieure (Ulm), il détient un Doctorat de Biologie cellulaire de l'Université de Paris XI, ainsi qu'un diplôme du Collège des Ingénieurs.</p>



45 ans, Pharmacien, Docteur en Pharmacologie, MBA Insead. Après sa thèse, Thierry Laugel a été représentant scientifique pendant 4 ans des Laboratoires Fournier au Japon au moment de l'enregistrement du Lipanthyl au Japon et de la mise en place de programmes de recherche avec la société Grelan (groupe Takeda). Après un passage à l'Insead, il a intégré Flamel Technologies comme directeur des projets R&D Pharmaceutiques, après son IPO au Nasdaq. A la suite de cela, il intègre en 1998 le monde de l'investissement, d'abord au sein de la Caisse des Dépôts (CDC Innovation puis au sein du projet PharmaVent), puis chez IdInvest (anciennement AGF Private Equity) où il supervise l'équipe d'investissement Santé.



Laurent ARTHAUD a débuté sa carrière en 1986 à l'INSEE puis à la Direction de la Prévision du Ministère de l'Economie et des Finances. En 1993, il est conseiller technique du Ministre du Travail et en 1995, conseiller technique du Premier Ministre Alain Juppé, en charge des questions d'emploi. Il est le créateur du chèque emploi service. En 1997, Laurent Arthaud rejoint Rhône-Poulenc comme Secrétaire Général de la direction scientifique du Groupe, en charge notamment des collaborations extérieures. En 1999, au sein du Groupe Aventis, il crée Aventis Capital, structure de capital risque du Groupe et monte le fonds de capital risque Genavent, créé 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.

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



Secrétaire Général de l'Institut Mérieux, Dominique Takizawa a occupé depuis 2001 différentes positions dans le groupe, tant au niveau de la holding Institut Mérieux (autrefois Accra, puis Mérieux Alliance) que de bioMérieux où elle a assisté M. Alain Mérieux et l'équipe dirigeante dans le développement stratégique du groupe, en particulier lors des opérations de fusion, acquisition, dans les relations avec les autres actionnaires et investisseurs et pour les opérations de marché. Elle avait exercé auparavant des fonctions de directeur financier et de contrôleur auprès de l'Institut Mérieux, de Mérial et d'Aventis CropsScience, en particulier lors d'évolutions stratégiques majeures. Elle est administrateur de Mérieux Nutrisciences, d'Avesthagen et d'April Group et a déjà siégé au conseil d'administration de Transgene en tant que représentante permanente de NBMA, puis de TSGH de 2002 à 2004. Elle est diplômée de l'Ecole des Hautes Etudes Commerciales.



Béatrice Llibat est Docteur en Médecine diplômée de l'Université Paris V, et Docteur en Neurosciences de l'Université Paris VI. Après une spécialisation en biologie médicale, et en neurobiologie à Paris et au Max Planck Institute à Munich, Béatrice Llibat a rejoint en 2000 Société Générale Asset Management, devenue Amundi Private Equity Funds (Amundi PEF) en janvier 2010. Partner chez Amundi PEF, Béatrice Llibat est responsable de plusieurs investissements dans le domaine des sciences de la vie.

Elle est également titulaire du diplôme du CEFA (Certified European Financial Analyst).



Jérôme FERAUD débute sa carrière dans la finance au Crédit du Nord en 2002 sur le marché de l'Entreprise, après une année comme développeur de sites internet en indépendant. En 2006, il arrive chez Viveris Management dans l'équipe Audit et Valorisation, avant de rejoindre le pôle Capital Risque Technologique en 2007.

Jérôme FERAUD est titulaire d'une maîtrise d'immunologie, d'un DESS double compétence (GSDIST) et diplômé de l'ITB. Cette formation scientifique et technique lui permet aujourd'hui de prendre en charge le flux d'affaires de l'équipe mais également de siéger au conseil d'administration de plusieurs sociétés du secteur de la Santé. Jérôme était notamment administrateur d'Ipsogen lors de son introduction sur Alternext en 2008.

## 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.

Le pacte signé entre les principaux actionnaires de la Société le 15 décembre 2009 sera résilié à la date de première cotation des actions de la Société sur le marché réglementé de NYSE Euronext à Paris. Il n'existe pas, à la connaissance de la Société, d'autre pacte ou 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 d'enregistrement du présent document de base, aucune autre restriction acceptée par les personnes visées au paragraphe 14.1. « Dirigeants et administrateurs » du présent document de base concernant la cession de leur participation dans le capital de la Société.

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

Au cours des exercices 2008, 2009 et 2010, la Société était constituée 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. 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. Les tableaux n°1, n°2, n°3 et n°10 de la « Recommandation AMF relative à l'information à donner dans les prospectus sur la rémunération des mandataires sociaux du 22 décembre 2008 » sont présentés ci-dessous.

#### 15.1.1 Tableau de synthèse des rémunérations et des options et actions gratuites attribuées à chaque dirigeant mandataire social

	<u>Exercice 2009</u>	<u>Exercice 2010</u>
Gérard Soula – président directeur général		
Rémunérations dues au titre de l'exercice	260.000 euros	260.000 euros
Valorisation des options attribuées au cours de l'exercice	Néant	Néant
Valorisation des actions attribuées gratuitement au titre de l'exercice	Néant	Néant
Total	260.000 euros	260.000 euros

#### 15.1.2 Tableau récapitulatif des rémunérations de chaque dirigeant mandataire social

Les tableaux suivants présentent les rémunérations dues aux mandataires sociaux dirigeants au titre des exercices clos les 31 décembre 2009 et 2010 et les rémunérations perçues par ces mêmes personnes au cours de ces mêmes exercices.

	<u>Exercice 2009</u>		<u>Exercice 2010</u>	
	Montants dus <sup>(1)</sup>	Montants versés <sup>(2)</sup>	Montants dus <sup>(1)</sup>	Montants versés <sup>(2)</sup>
Gérard Soula – président directeur général				
Rémunération fixe	210.000 euros	210.000 euros	210.000 euros	210.000 euros
Rémunération variable*	50.000 euros	20.000 euros	50.000 euros	50.000 euros
Rémunération exceptionnelle*	Néant	Néant	Néant	Néant
Jetons de présence	Néant	Néant	Néant	Néant
Avantages en nature*	Néant	Néant	Néant	Néant
Total	260.000 euros	230.000 euros	260.000 euros	260.000 euros

(1) au titre de l'exercice

(2) au cours de l'exercice

\* Primes fixées par le comité des rémunérations sur la base de l'atteinte de certains objectifs qualitatifs liés à la maîtrise de la gestion financière, au développement des collaborations, au lancement d'essais cliniques, à la signature de contrats de faisabilité et à l'intensification du développement de l'activité de la Société.

### 15.1.3 Historique des attributions d'options de souscription ou d'achat d'actions attribuées aux dirigeants mandataires sociaux

Néant.

### 15.1.4 Conditions de rémunération et autres avantages consentis aux mandataires sociaux dirigeants

<u>Dirigeants mandataires sociaux</u>	<u>Contrat de travail</u>		<u>Régime de retraite supplémentaire</u>		<u>Indemnités ou avantages dus ou susceptibles d'être dus à raison de la cessation ou du changement de fonction</u>		<u>Indemnités relatives à une clause de non-concurrence</u>	
	Oui	Non	Oui	Non	Oui	Non	Oui	Non
Gérard Soula Président directeur général		X		X		X		X
<i>Date début mandat :</i>	Assemblée générale mixte des actionnaires du 24 octobre 2011							
<i>Date fin mandat :</i>	Assemblée générale ordinaire des actionnaires statuant sur les comptes de l'exercice clos le 31 décembre 2013							

Tableau sur les jetons de présence et les autres rémunérations perçues par les mandataires sociaux non dirigeants		
Mandataires sociaux non dirigeants	<u>Montants versés au cours de l'exercice 2009</u>	<u>Montants versés au cours de l'exercice 2010</u>
M. Olivier Soula - Administrateur		
Jetons de présence	0	0
Autres rémunérations	106.317 euros	133.374 euros
M. Olivier Martinez - Administrateur	0	0
Jetons de présence	0	0
Autres rémunérations	0	0
Kurma Life Sciences Partners représenté par Monsieur Thierry Laugel- Administrateur		
Jetons de présence	0	0
Autres rémunérations	0	0
CDC Entreprises représenté par Monsieur Laurent Arthaud - Administrateur		
Jetons de présence	0	0
Autres rémunérations	0	0
Mme Dominique Takizawa - Administrateur		
Jetons de présence	0	0
Autres rémunérations	0	0
Total	106.317 euros	133.374 euros

**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 2010, la Société a provisionné au titre du versement des indemnités de retraite un montant de 11.034 euros pour Olivier Soula.

La Société n'a pas accordé de primes d'arrivée ni de départ à ces personnes.

**15.3 Actions attribuées gratuitement, bons de souscription d'actions et options de souscription d'actions attribués aux mandataires sociaux**

Néant.

## **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 2010, le conseil d'administration de la Société s'est réuni quatre fois. Le taux de présence moyen des membres du conseil d'administration s'est élevé à 87,5%.

#### 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.

### **16.2 Informations sur les contrats liant les dirigeants et la Société**

Néant.

### **16.3 Conseil d'administration et comités spécialisés – gouvernement d'entreprise**

#### **16.3.1 Conseil d'administration**

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 base.

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 de surveillance 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 la personne de Mme Dominique Takizawa, d'un administrateur indépendant, 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 :

- n'est ni salariée ou mandataire de la Société, ni salarié ou mandataire social de l'une de ses filiales et ne l'a pas été au cours des trois dernières années ;
- n'est pas client, fournisseur ou banquier significatif de la Société, ou dont la Société représenterait une part significative de l'activité ;
- n'est pas actionnaire de référence de la Société ;
- n'a pas de lien familial proche avec un mandataire social ou un actionnaire de référence; et

- n'a pas été auditeur 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 dans la perspective de l'admission des actions aux négociations sur le marché réglementé de NYSE Euronext à Paris.

### **16.3.2 Comités spécialisés**

Le Société dispose de trois comités spécialisés : un comité d'audit, un comité des rémunérations et un comité scientifique.

#### **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 d'enregistrement du présent document de base, les membres du comité d'audit sont :

- Madame Dominique Takizawa, membre indépendant et disposant de compétences financières et comptables, et
- Monsieur Olivier Martinez,

##### **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 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.

### 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 consolidés 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 d'enregistrement du présent document de base, les membres du comité des rémunérations sont :

- Monsieur Thierry Laugel, et
- Monsieur Laurent Arthaud.

#### 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.

Le comité des rémunérations s'est réuni 2 fois au cours de l'exercice 2010 ; une première fois en début d'année afin de revoir et valider les objectifs fixés pour l'année et une seconde fois au mois de décembre afin d'évaluer les performances réalisées et de proposer au conseil d'administration les rémunérations fixes et variables des dirigeants, ainsi que l'augmentation générale des salaires de la Société et l'enveloppe des primes (hors dirigeants).

#### 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.

#### 16.3.2.3 **Comité scientifique**

Le comité scientifique est composé d'au moins deux membres, nommés pour une durée d'une année expirant au cours du premier conseil d'administration qui se réunit après chaque assemblée générale ordinaire annuelle des actionnaires.

Le comité scientifique, mis en place dès 2006, a pour mission de définir 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.

Le comité scientifique se réunit une à deux fois par an. L'ensemble des travaux du département scientifique de la Société ainsi que ses objectifs lui sont présentés lors de ces réunions. Il fait également une analyse détaillée des données qui lui sont fournies et formule des recommandations.

Les membres du comité scientifique sont :

- Monsieur Jean Marie Lehn,
- Monsieur Olivier Soula, et
- Monsieur Bernard Cabane.

## **16.4 Déclaration relative au gouvernement d'entreprise**

Dans un souci de transparence et d'information du public, dans la perspective, notamment, de l'admission de ses actions aux négociations sur le marché réglementé de NYSE Euronext à Paris, 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 auquel elle entend se référer à l'issue de l'admission de ses titres aux négociations sur le marché réglementé de NYSE Euronext à Paris.

La Société a pour objectif de se conformer à l'ensemble des recommandations du Code de gouvernement d'entreprise pour les valeurs moyennes et petites, et entend se conformer notamment aux objectifs suivants :

- que le conseil d'administration soit composé d'au moins deux membres indépendants dans la mesure où il est composé de plus de cinq membres au total ;
- que le comité d'audit, dont la composition actuelle est conforme aux dispositions de l'article L.823-19 du Code de commerce, réponde également 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.

## **16.5 Rapport du président sur le contrôle interne**

Sous sa forme de société par actions simplifiée, la Société n'avait pas l'obligation d'émettre de rapport, prévu à l'article L. 225-37 du Code de commerce, sur la composition et les conditions d'organisation et de préparation des travaux du conseil d'administration ainsi que sur les procédures de contrôle interne et de gestion des risques mises en place par la Société.

A la date d'enregistrement du présent document de base, la Société dispose néanmoins de procédure de contrôle interne relative à l'information comptable et financière :

- la Société maintient une séparation, en interne, entre la production et la supervision des états financiers et a recours à un expert indépendant pour l'évaluation de postes comptables complexes ou faisant appel à des hypothèses subjectives,
- la Société a externalisé l'établissement des paies à un cabinet spécialisé,
- la consolidation des états financiers et le retraitement aux normes IFRS sont assurés par un cabinet indépendant,
- la Société a mis en place une procédure en matière de délégations de pouvoirs et de signatures pour les paiements de factures et la signature des bons de commandes.

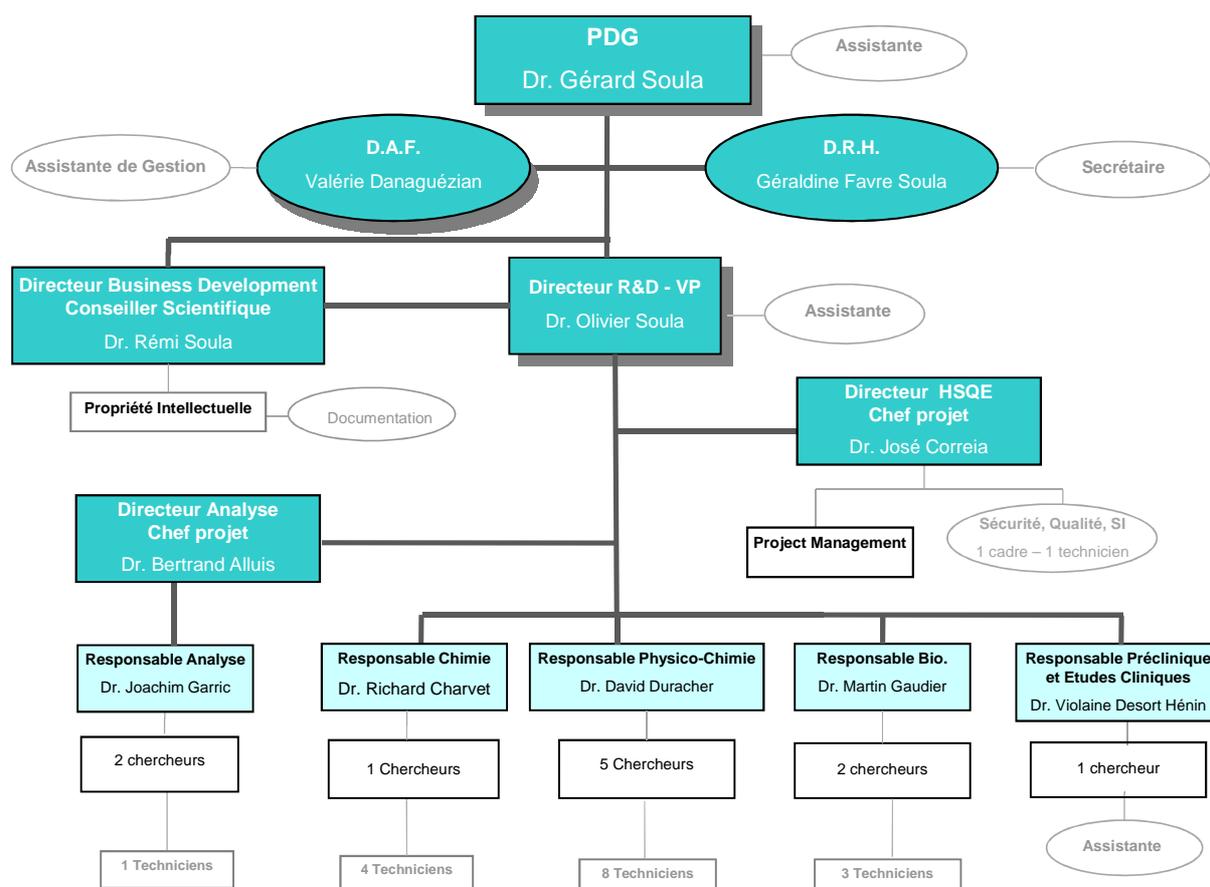
Conformément aux dispositions de l'article 222-9 I du règlement général de l'Autorité des marchés financiers et en application des dispositions de l'article L. 225-37 du Code de commerce, à compter de l'exercice 2011, et pour autant que les actions de la Société aient été admises aux négociations sur le marché réglementé de NYSE Euronext à Paris, le président du conseil d'administration rendra compte dans un rapport 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.

La Société envisage dans le cadre de son développement et en vue de l'admission de ses titres à la négociation sur le marché réglementé de NYSE Euronext à Paris, d'améliorer ses principes en matière de contrôle interne et de compléter le dispositif existant en se référant 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.

## 17. SALARIES

### 17.1 Ressources humaines

#### 17.1.1 Organigramme opérationnel à la date d'enregistrement du présent document de base



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 et des censeurs » du présent document de base :

#### **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 terme de contrôle de gestion, normes internationales et contrôle interne.

#### **Dr. José Correia : 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. 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 de cinq brevets et de six publications scientifiques.

#### **Dr. Bertrand Alluis : Responsable 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. Richard Charvet : Responsable du Département Chimie**

Richard Charvet est Docteur en Chimie Organique et Polymères, diplômé de l'Université d'Etat de Caroline du Nord, Raleigh (USA). Il a effectué un post-doc de deux ans et demi au *Erato Nanospace Project* à Tokyo, puis une année à l'Université de Wuppertal. Il a ensuite rejoint le National Institute for Materials Science (NIMS) à Tsukuba (Japon) en tant que chercheur associé sur les nanostructures organiques photoconductrices par auto-assemblage supramoléculaire. Il est co-auteur de deux brevets et de quatorze publications scientifiques.

#### **Dr. David Duracher : Responsable 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. Martin Gaudier : Responsable du Département Biologie**

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. Violaine Desort Henin : Responsable Préclinique et Etudes Cliniques**

Violaine Desort Henin est Docteur Vétérinaire et Toxicologue. A l'issue d'une thèse sur les lasers en médecine humaine visant à transposer les techniques médicales et chirurgicales inter-espèces dans différentes applications (ORL, Dermatologie, Chirurgie rachidienne et des membres inférieurs), elle s'est spécialisée en petits animaux et animaux de laboratoire. Après six années en tant que praticien et chirurgien en clinique privée, elle a complété sa formation initiale avec une spécialisation en Ophtalmologie et des Diplômes Universitaires de Médecine en Toxicologie réglementaire et Essai clinique.

#### 17.1.2 Nombre et répartition des effectifs

A la clôture des périodes considérées, l'effectif de la Société, a évolué comme suit :

Effectif à la clôture	2008	2009	2010	30/6/2011
R&D Office (Direction –BD- IP)	3	3	4	5
Recherche & Développement	27	35	35	36
Direction Développement pharmaceutique	2	4	5	5
Direction et Services administratifs	9	8	8	10
<b>Total Positions</b>	<b>41</b>	<b>50</b>	<b>52</b>	<b>56</b>
<b>Total ETP (Equivalent Temps plein)</b>	<b>32,2</b>	<b>45,8</b>	<b>48,7</b>	<b>51,3</b>

#### 17.1.3 Représentation du personnel

La Société dispose de deux délégués du personnel, un titulaire et un suppléant, élus le 11 décembre 2007 pour une durée de quatre ans. La Société va procéder très prochainement à l'élection de nouveaux délégués du personnel ainsi que d'un comité d'entreprise et d'un comité de l'hygiène, la sécurité et les conditions de travail (CHSTC).

## 17.2 Instruments financiers donnant accès au capital de la Société consentis aux dix premiers salariés non mandataires sociaux attributaires

Le tableau ci-dessous tient compte de la division par 10 de la valeur nominale des actions :

Nom	Nombre d'actions gratuites attribuées	Date d'attribution	Actions acquises en cours de conservation	Actions attribuées mais non encore acquises
Rosy Eloy	8.400	23/01/2008	4.200	4.200
Valérie Danaguézian	14.000	23/01/2008	7.000	7.000
Bertrand Alluis	5.600	06/06/2008	2.800	2.800
José Correia	5.600	23/01/2008	2.800	2.800
David Duracher	8.400	23/01/2008	4.200	4.200
Martin Gaudier	5.600	23/01/2008	2.800	2.800
Violaine Desort-Hénin	5.600	15/12/2009	1.400	4.200
Richard Charvet	5.600	05/03/2010	-	5.600
Emmanuel Dauty	2.800	07/12/2010	-	2.800
Grégory Meiffren	2.800	07/12/2010	-	2.800
<b>TOTAL</b>	<b>64.400</b>		<b>25.200</b>	<b>39.200</b>

## 17.3 Participations et stock-options des mandataires sociaux

A la date d'enregistrement du présent document de base, 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 suivantes (prenant en compte la division par 10 de la valeur nominale des actions) :

Nom	Nombre d'actions détenues directement	Nombres d'actions détenues par les entités liées <sup>(1)</sup>	% du capital de la Société	Valeurs mobilières
Monsieur Gérard Soula	899.250	0	20,17	Néant
Monsieur Olivier Soula	317.490	0	7,12	Néant
Monsieur Olivier Martinez	0	0	0,00	Néant
Kurma Life Sciences Partners représenté par Monsieur Thierry Laugel <sup>(2)</sup>	0	683.710	15,33	Néant

CDC Entreprises représenté par Monsieur Laurent Arthaud <sup>(3)</sup>	0	1.041.840	23,37	Néant
<b>TOTAL</b>	<b>2.942.290</b>		<b>66 %</b>	Néant

<sup>(1)</sup> 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).

<sup>(2)</sup> Kurma Life Sciences Partners représente le Fonds IdInvest , actionnaire de la Société à hauteur de 15,33 %, en vertu d'un mandat de gestion de portefeuille.

<sup>(3)</sup> CDC Entreprises est la société de gestion du fonds Innobio ainsi que du fonds Bioam 1b compartiment II, actionnaires de la Société à hauteur de 23,37% (respectivement 15,70% et 7,67 %).

#### **17.4 Participation des salariés dans le capital de la Société**

A la date d'enregistrement du présent document de base, les salariés de la Société détiennent 660.180<sup>69</sup> actions, soit 14,81 % du capital et des droits de vote de la Société.

#### **17.5 Contrats d'intéressement et de participation**

Néant.

---

<sup>69</sup> Comprenant les 634.980 actions détenues par Olivier et Rémi Soula, représentant 14,24 % du capital et des droits de vote de la Société.

## 18. PRINCIPAUX ACTIONNAIRES

### 18.1 Evolution de la répartition du capital de la Société depuis le 31 décembre 2008

	Situation au 31 décembre 2008			Situation au 31 décembre 2009			Situation au 31 décembre 2010		
	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
<b>Famille Soula</b>	<b>147.006</b>	<b>52,50</b>	<b>68,33</b>	<b>152.450</b>	<b>38,21</b>	<b>44,10</b>	<b>155.172</b>	<b>34,91</b>	<b>41,71</b>
Gérard Soula	87.006	31,07	39,76	88.952	22,29	25,91	89.925	20,23	24,42
Olivier Soula	30.000	10,71	14,29	31.166	7,81	9,01	31.749	7,14	8,52
Rémi Soula	30.000	10,71	14,29	31.166	7,81	9,01	31.749	7,14	8,52
Laure Soula	0	0,00	0,00	1.166	0,29	0,17	1.749	0,39	0,24
<b>Investisseurs financiers</b>	<b>133.001</b>	<b>47,49</b>	<b>31,67</b>	<b>246.564</b>	<b>61,79</b>	<b>55,90</b>	<b>288.179</b>	<b>64,82</b>	<b>58,13</b>
Fonds IdInvest	46.666	16,67	11,11	61.136	15,32	15,88	68.371	15,38	15,88
Fonds Amundi	23.333	8,33	5,56	32.898	8,24	8,28	34.181	7,69	7,94
Fonds Viveris	23.334	8,33	5,56	34.182	8,57	8,47	34.182	7,69	7,94
Fonds BioAM	23.334	8,33	5,56	30.566	7,66	7,94	34.182	7,69	7,94
Oréo Finance	11.667	4,17	2,78	11.667	2,92	3,44	17.091	3,84	3,97
Deleage Trust	4.667	1,66	1,11	6.113	1,53	1,59	6.836	1,53	1,59
SHAM	0	0,00	0,00	23.334	5,85	3,44	23.334	5,25	3,22
Innobio	0	0,00	0,00	46.668	11,70	6,87	70.002	15,75	9,66
<b>Salariés clés</b>	<b>0</b>	<b>0,00</b>	<b>0,00</b>	<b>0</b>	<b>0,00</b>	<b>0,00</b>	<b>1.190</b>	<b>0,27</b>	<b>0,16</b>
<b>Comité Scientifique (BSA)*</b>									
Jean-Marie Lehn	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Bernard Cabane	0	0	0	0	0	0	0	0	0
<b>Total</b>	<b>280.007</b>	<b>100,00</b>	<b>100,00</b>	<b>399.014</b>	<b>100,00</b>	<b>100,00</b>	<b>444.541</b>	<b>100,00</b>	<b>100,00</b>

\* L'intégralité des BSA a été émis par la Société au cours de l'année 2011, tel qu'indiqué à la section 21.1.5 Capital Potentiel du présent document de base.

### 18.2 Répartition du capital et des droits de vote à la date d'enregistrement du document de base

Le tableau détaillé de l'actionnariat ci-dessous tient compte de la division par 10 de la valeur nominale des actions décidée par l'assemblée générale du 24 octobre 2011 et de la conversion de l'ensemble des actions en actions ordinaires au jour de l'admission des titres de la Société sur le marché réglementé de NYSE Euronext à Paris.

	Situation à la date d'enregistrement du document de base sur une base non diluée			Situation à la date d'enregistrement du document de base sur une base pleinement diluée <sup>(1)</sup>		
	Nombre d'actions	% du capital	% des droits de vote	Nombre d'actions	% du capital	% des droits de vote
<b>Famille Soula</b>	<b>1.551.720</b>	<b>34,80</b>	<b>36,41</b>	<b>1.551.720</b>	<b>34,49</b>	<b>38,83</b>
Gérard Soula	899.250	20,17	21,17	899.250	19,98	22,58
Olivier Soula	317.490	7,12	7,45	317.490	7,06	7,94
Rémi Soula	317.490	7,12	7,45	317.490	7,06	7,94
Laure Soula	17.490	0,39	0,35	17.490	0,39	0,37
<b>Investisseurs financiers</b>	<b>2.881.790</b>	<b>64,63</b>	<b>63,28</b>	<b>2.881.790</b>	<b>64,05</b>	<b>60,33</b>
Fonds IdInvest	683.710	15,33	15,33	683.710	15,19	16,35
Fonds Amundi	341.810	7,67	7,94	341.810	7,60	8,17
Fonds Viveris	341.820	7,67	8,09	341.820	7,60	8,63
Fonds BioAM	341.820	7,67	7,66	341.820	7,60	8,17
Oréo Finance	170.910	3,83	3,40	170.910	3,80	3,63
Famille Deleage <sup>(2)</sup>	68.360	1,53	1,53	68.360	1,52	1,63
SHAM	233.340	5,23	5,52	233.340	5,19	4,91
Innobio	700.020	15,70	13,81	700.020	15,56	8,84

Salariés clés	25.200	0,57	0,30	64.400	1,43	0,81
<b>Comité Scientifique (BSA)</b>	<b>0</b>	<b>0,00</b>	<b>0,00</b>	<b>2.100</b>	<b>0,05</b>	<b>0,03</b>
Jean-Marie Lehn	0	0,00	0,00	1.400	0,03	0,02
Bernard Cabane	0	0,00	0,00	700	0,02	0,01
<b>Total</b>	<b>4.458.710</b>	<b>100,00</b>	<b>100,00</b>	<b>4.500.010</b>	<b>100,00</b>	<b>100,00</b>

(1) A la date du présent document de base, les instruments dilutifs émis par la Société consistent dans (i) 64.400 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) attribuées gratuitement par la Société à des salariés clés parmi lesquelles 39.200 actions se trouvent en période d'acquisition tel que plus amplement décrit au paragraphe 21.1.5 du présent document de base et (ii) 210 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), étant précisé que les bons de souscription d'actions non exercés avant la date d'introduction en bourse de la Société deviendront automatiquement caducs dans les conditions décrites au paragraphe 21.1.5 du présent document de base.

(2) Etant précisé que les 68.360 actions sont détenues à parts égales par Messieurs Andre Jean Deleage, Michel William Deleage, Emmanuel Yves Deleage et Philippe Olivier Deleage, soit 17.090 actions chacun.

### 18.3 Actionnaires significatifs non représentés au conseil d'administration

Tous les actionnaires significatifs de la Société sont représentés au conseil d'administration, étant précisé que :

- IdInvest, actionnaire de la Société à hauteur de 15,33 %, est représenté par Kurma Life Sciences Partners en vertu d'un mandat de gestion de portefeuille,
- les Fonds Innobio et Bioam, actionnaires de la Société à hauteur de 23,37 %, sont représentés par CDC Entreprises, et
- Amundi et Viveris, actionnaires de la Société à hauteur respectivement de 7,67 % et 7,67%, occupent chacun un poste de censeur.

### 18.4 Droits de vote des principaux actionnaires

Un droit de vote double<sup>70</sup> 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 d'enregistrement du présent document de base, 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.

Il existe à ce jour un pacte d'actionnaires qui deviendra caduc au jour de l'admission des actions aux négociations sur le marché réglementé de NYSE Euronext à Paris.

A la connaissance de la Société, il n'existe pas d'action de concert entre actionnaires.

<sup>70</sup> Etant précisé que les dispositions relatives au droit de vote double décrites au paragraphe 21.2.3.2 « Droits de vote » du présent document de base sont sous condition suspensive de la première cotation des actions de la Société sur le marché réglementé de NYSE Euronext à Paris.

#### **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 du commissaire aux comptes présentés ci-dessous.

### **19.1 Conventions intra-groupe**

Néant.

### **19.2 Opérations avec les apparentés**

Néant.

### **19.3 Rapports des commissaires aux comptes sur les conventions réglementées établis au titre des exercices clos les 31 décembre 2010, 2009 et 2008**

Rapport spécial sur les conventions réglementées - Exercice 2010

*« Mesdames, Messieurs les Associés,*

*En notre qualité de Commissaire 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 et les modalités essentielles 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 d'apprécier l'intérêt qui s'attachait à la conclusion de ces conventions en vue de leur approbation.*

*Nous avons mis en œuvre les diligences que nous avons estimées nécessaires au regard de la doctrine professionnelle de la Compagnie Nationale des Commissaires aux Comptes relative à cette mission.*

#### CONVENTION SOUMISE A L'APPROBATION DE L'ASSEMBLEE GENERALE

*Nous vous informons qu'il ne nous a été donné avis d'aucune convention intervenue au cours de l'exercice écoulé à soumettre à l'approbation de l'assemblée générale, en application des dispositions de l'article L.227-10 du Code de Commerce.*

*Fait à Villeurbanne, le 16 mai 2011*

*Le Commissaire aux Comptes*

*ODICEO, représenté par  
Jean-Pascal REY »*

## Rapport spécial sur les conventions réglementées - Exercice 2009

*« Mesdames, Messieurs les Associés,*

*En notre qualité de Commissaire aux Comptes de votre société, nous devons vous présenter un rapport sur les conventions réglementées dont nous avons été avisé. Il n'entre pas dans notre mission de rechercher l'existence éventuelle de telles conventions.*

*Nous vous informons qu'il ne nous a été donné avis d'aucune convention soumise aux dispositions de l'article L.227-10 du Code de Commerce.*

*Fait à Villeurbanne, le 2 juin 2010*

*Le Commissaire aux Comptes*

*ODICEO, représenté par  
Jean-Pascal REY »*

## Rapport spécial sur les conventions réglementées - Exercice 2008

*« Mesdames, Messieurs les Associés,*

*En notre qualité de Commissaire aux Comptes de votre société, nous devons vous présenter un rapport sur les conventions réglementées dont nous avons été avisés. Il n'entre pas dans notre mission de rechercher l'existence éventuelle de telles conventions.*

*Nous vous informons qu'il ne nous a été donné avis d'aucune convention soumise aux dispositions de l'article L.227-10 du Code de Commerce. »*

*Fait à Villeurbanne, le 22 mai 2009*

*Le Commissaire aux Comptes*

*ODICEO, représenté par  
Jean-Pascal REY »*

## 20. INFORMATIONS FINANCIERES

### 20.1 Comptes consolidés établis en normes IFRS pour les exercices clos les 31 décembre 2008, 2009 et 2010

ETAT DE SITUATION FINANCIERE	Notes	31/12/2010	31/12/2009	31/12/2008
<b>ACTIF - (K€)</b>				
Écarts d'acquisition				
Immobilisations incorporelles	3.2	43	52	50
Matériel de laboratoire	3.3	475	560	419
Autres immobilisations corporelles	3.3	161	265	344
Participation dans les entreprises associées				
Actifs financiers	3.4	27	26	26
Actifs d'impôts différés				
<b>ACTIF NON COURANT</b>		<b>706</b>	<b>903</b>	<b>839</b>
Stocks	3.6	112	54	19
Autres actifs financiers courants				
Clients et comptes rattachés	3.7	3	2	1
Actif d'impôt exigible				
Autres actifs courants	3.8	2 217	2 192	1 625
Trésorerie et équivalent de trésorerie	3.9	12 024	12 698	7 219
<b>ACTIF COURANT</b>		<b>14 357</b>	<b>14 945</b>	<b>8 865</b>
<b>** TOTAL GENERAL **</b>		<b>15 063</b>	<b>15 849</b>	<b>9 704</b>

<b>ETAT DE SITUATION FINANCIERE</b>	<b>Notes</b>	<b>31/12/2010</b>	<b>31/12/2009</b>	<b>31/12/2008</b>
<b>PASSIF - (K€)</b>				
Capital social		445	399	2 800
Prime d'émission		24 039	20 290	10 414
Écarts de conversion du groupe				
Réserves – part du groupe		-9 066	-4 538	-2 814
Résultat – part du groupe		-4 731	-4 646	-4 384
<b>INTERÊTS NON CONTRÔLANTS</b>				
<b>CAPITAUX PROPRES</b>	<b>3.10</b>	<b>10 687</b>	<b>11 505</b>	<b>6 016</b>
Dettes financières long terme	3.11	2 083	1 458	1 395
Provisions à long terme	3.12	348	579	342
Passifs d'impôt différés				
Autres passifs non courants				
<b>PASSIFS NON COURANTS</b>		<b>2 431</b>	<b>2 037</b>	<b>1 737</b>
Provisions pour risques et charges				
Dettes financières court terme				
Autres passifs financiers courants				
Dettes fournisseurs et comptes rattachés	3.13	1 230	1 513	1 564
Autres passifs courants	3.13	716	794	387
<b>PASSIFS COURANTS</b>		<b>1 946</b>	<b>2 307</b>	<b>1 950</b>
<b>** TOTAL GENERAL **</b>		<b>15 063</b>	<b>15 849</b>	<b>9 704</b>

<b>ETAT DU RESULTAT GLOBAL (K€)</b>	<b>Notes</b>	<b>31/12/2010</b>	<b>31/12/2009</b>	<b>31/12/2008</b>
Chiffre d'affaires	3.16	111	22	1
Autres revenus	3.17	2 036	1 573	1 183
<b>Total produits</b>		<b>2 147</b>	<b>1 596</b>	<b>1 184</b>
Charges d'exploitation hors dotations et reprises	3.15	-6 683	-5 673	-5 299
Dotations et reprises d'amortissements et provisions	3.2	-101	-531	-513
<b>Résultat opérationnel courant</b>		<b>-4 637</b>	<b>-4 608</b>	<b>-4 628</b>
Autres produits et charges opérationnels		0	0	0
<b>Résultat opérationnel</b>		<b>-4 637</b>	<b>-4 608</b>	<b>-4 628</b>
Produits financiers		14	25	276
Charges financières		-108	-63	-31
<b>Résultat financier</b>	3.21	<b>-94</b>	<b>-38</b>	<b>244</b>
<b>Résultat avant impôt</b>		<b>-4 731</b>	<b>-4 645</b>	<b>-4 384</b>
Charge d'impôt				
<b>Résultat net</b>		<b>-4 731</b>	<b>-4 646</b>	<b>-4 384</b>
Intérêts non contrôlants				
<b>Résultat net part du groupe</b>		<b>-4 731</b>	<b>-4 646</b>	<b>-4 384</b>
Résultat de base par action (€)	3.23	-11	-12	-16
Résultat dilué par action (€)	3.23	-11	-12	-16
<b>Résultat net part du groupe</b>		<b>-4 731</b>	<b>-4 646</b>	<b>-4 384</b>
Autres éléments du résultat global				
<b>Résultat global de l'exercice</b>		<b>-4 731</b>	<b>-4 646</b>	<b>-4 384</b>

<b>VARIATION DES CAPITAUX PROPRES (K€)</b>	<b>Nombre d'actions</b>	<b>Capital</b>	<b>Primes</b>	<b>Réserves et résultat</b>	<b>Total capitaux propres part du groupe</b>	<b>Intérêts non contrôlants</b>
<b>31/12/2007</b>	<b>280 007</b>	<b>2 800</b>	<b>10 414</b>	<b>-2 939</b>	<b>10 275</b>	
Résultat de la période				-4 384	-4 384	
Augmentation de capital						
Paiements fondés sur des actions				125	125	
Autres éléments du résultat global						
Frais d'augmentation de capital						
Autres						
<b>31/12/2008</b>	<b>280 007</b>	<b>2 800</b>	<b>10 414</b>	<b>-7 198</b>	<b>6 016</b>	
Résultat de la période				-4 646	-4 646	
Augmentation de capital	119 007	119	10 081		10 200	
Réduction de capital		-2 520		2 520		
Paiements fondés sur des actions				139	139	
Autres éléments du résultat global						
Frais d'augmentation de capital			-205		-205	
Autres						
<b>31/12/2009</b>	<b>399 014</b>	<b>399</b>	<b>20 290</b>	<b>-9 185</b>	<b>11 504</b>	
Résultat de la période				-4 731	-4 731	
Augmentation de capital	45 527	46	3 755		3 800	
Paiements fondés sur des actions				119	119	
Autres éléments du résultat global						
Frais d'augmentation de capital			-6		-6	
Autres						
<b>31/12/2010</b>	<b>444 541</b>	<b>445</b>	<b>24 039</b>	<b>-13 797</b>	<b>10 687</b>	

<b>TABLEAU DE FLUX DE TRESORERIE (K€)</b>	<b>31/12/2010</b>	<b>31/12/2009</b>	<b>31/12/2008</b>
<b>Résultat net</b>	<b>-4 731</b>	<b>-4 646</b>	<b>-4 384</b>
Dotation nette aux amortissements & provisions (hors actif circulant)	102	536	514
Plus ou moins value de cession d'actifs immobilisés			
Charges et produits calculés	120	1	-79
<b>Capacité d'autofinancement après coût de l'endettement financier net et impôt</b>	<b>-4 509</b>	<b>-4 110</b>	<b>-3 949</b>
Coût de l'endettement financier net			
Charge d'impôt (y compris impôts différés)			
<b>Capacité d'autofinancement avant coût de l'endettement financier net et impôt</b>	<b>-4 509</b>	<b>-4 110</b>	<b>-3 949</b>
Impôts versés			
<b>Variation du BFR (y compris avantages au personnel)</b>	<b>-447</b>	<b>-248</b>	<b>615</b>
<b>FLUX NET DE TRESORERIE GENERE PAR L'ACTIVITE</b>	<b>-4 956</b>	<b>-4 358</b>	<b>-3 334</b>
Acquisitions d'immobilisations corporelles & incorporelles	-137	-363	-619
Cessions d'immobilisations corporelles & incorporelles			
Acquisitions d'actifs financiers non courants		-0	
Cession d'actifs financiers non courants			
Autres flux liés aux opérations d'investissement			
<b>FLUX NET DE TRESORERIE LIE AUX OPERATIONS D'INVESTISSEMENT</b>	<b>-137</b>	<b>-363</b>	<b>-619</b>
Augmentation de capital	3 800	10 200	
Nouveaux emprunts et avances remboursables	618		900
Remboursements d'emprunts et d'avances remboursables			
Intérêts financiers nets versés			
Autres flux liés aux opérations de financement			
<b>FLUX NET DE TRESORERIE LIE AUX OPERATIONS DE FINANCEMENT</b>	<b>4 418</b>	<b>10 200</b>	<b>900</b>
<b>VARIATION DE LA TRESORERIE NETTE</b>	<b>-674</b>	<b>5 479</b>	<b>-3 053</b>
Trésorerie d'ouverture	12 698	7 219	10 272
Trésorerie de clôture	12 024	12 698	7 219

Analyse détaillée de la variation du besoin de fond de roulement (BFR):

<b>BFR (K€)</b>	<b>Variation 2010/2009</b>	<b>Variation 2009/2008</b>	<b>Variation 2008/2007</b>
Stocks	58	35	-23
Clients et comptes rattachés	1	0	1
Autres créances et avances	56	494	492
Comptes de régularisation actif	-29	75	31
Fournisseurs et comptes rattachés	-282	-51	1 091
Autres dettes	32	229	24
Comptes de régularisation passif	-111	178	0
<b>Variation du BFR</b>	<b>447</b>	<b>248</b>	<b>-614</b>

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

<b>TRESORERIE NETTE (K€)</b>	<b>31/12/2010</b>	<b>31/12/2009</b>	<b>31/12/2008</b>
Valeurs mobilières de placement (échéance < 3 mois)	11 922	12 455	7 119
Disponibilités	102	243	100
<b>Trésorerie nette</b>	<b>12 024</b>	<b>12 698</b>	<b>7 219</b>

## ANNEXE AUX ETATS FINANCIERS CONSOLIDES

Sauf indication contraire les montants mentionnés dans cette note annexe sont en milliers d'€

### 1. Présentation de l'activité et des événements majeurs

#### 1.1. Information relative à la Société et à son activité

ADOCIA est une société par actions simplifiée de droit français créée le 22 décembre 2005. Son activité est centrée sur la recherche et le développement de produits innovants pour le traitement des maladies chroniques.

Les états financiers consolidés aux normes IFRS d'ADOCIA pour l'exercice clos le 31 décembre 2010 ont été arrêtés par le conseil d'administration du 27 septembre 2011 et autorisés à la publication.

La Société et ses filiales sont ci-après dénommées le «Groupe » ou le « groupe ADOCIA »

#### 1.2. Événements majeurs de l'exercice clos le 31 décembre 2010

L'assemblée générale en date du 22 octobre 2009 avait décidé un deuxième tour de financement, d'un montant global de 14M€, se décomposant en trois tranches :

- une première tranche portant sur une augmentation de capital de 119 007€ assortie d'une prime d'émission de 10.081.082,97€ et réalisée en 2009.
- une deuxième tranche devant se réaliser au plus tard le 30 avril 2010 suite à l'exercice de 5 424 BSA émis gratuitement (BSA « OREO ») et donnant droit chacun à 1 action de la Société.
- une dernière tranche devant se réaliser au plus tard le 30 novembre 2010 suite à l'exercice de 77 826 BSA émis gratuitement et donnant droit chacun à 0,5 action de la Société.

Sur l'exercice 2010, la deuxième tranche et le solde de la dernière tranche ont été réalisés, donnant lieu à l'émission de 44.337 actions, avec augmentation de capital de 44.337 Euros et prime d'émission de 3.755.787 euros.

#### 1.3. Événements postérieurs à la clôture

Afin de pouvoir financer ses différents projets de recherche et développement, ADOCIA prépare son introduction en Bourse sur le marché Euronext. Les conditions et modalités de cette opération seront décrites dans un prospectus qui devrait être déposé à l'AMF prochainement.

### 2. Méthodes et principes comptables retenus pour l'établissement des comptes consolidés

#### 2.1. Principes d'établissement des comptes du Groupe

##### Déclaration de conformité

Le Groupe ADOCIA a établi ses comptes consolidés 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.

Ce référentiel, disponible sur le site de la Commission européenne ([http://ec.europa.eu/internal\\_market/accounting/ias\\_fr.htm](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).

Les principes et méthodes comptables du Groupe sont décrits ci-après. Dans certains cas, les normes IFRS laissent le choix entre l'application d'un traitement de référence ou d'un autre traitement autorisé.

Les principales options retenues par le Groupe sont indiquées ci-après.

### **Principes de préparation des états financiers**

Les comptes consolidés du Groupe 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 tenu de la capacité financière de la Société (trésorerie disponible) au regard de ses besoins de financement des 12 prochains mois.

### **Méthodes comptables**

Pour l'établissement de son bilan d'ouverture arrêté par le conseil d'administration du 27 septembre 2011, ADOCIA s'est conformé aux dispositions de la norme IFRS 1 « Première adoption du référentiel IFRS » qui traite de la première adoption des normes internationales et des exceptions au principe d'application rétrospective de l'ensemble des normes IFRS (cf. Note sur la transition des normes françaises aux normes IFRS).

Les méthodes comptables exposées ci-après ont été appliquées d'une façon permanente à l'ensemble des périodes présentées dans les états financiers consolidés, après prise en compte, ou à l'exception des nouvelles normes et interprétations décrites ci-dessous :

#### Normes, amendement de normes et interprétations applicables à partir de l'exercice ouvert au 1<sup>er</sup> janvier 2010

Le Groupe a appliqué les nouvelles normes, amendements de normes et interprétations suivantes à compter de l'ouverture de l'exercice 2010 :

- IAS 27 révisée – Etats financiers consolidés et individuels (applicable aux périodes annuelles ouvertes à compter du 1<sup>er</sup> juillet 2009) ;
- IFRS 3 révisée – Regroupements d'entreprises (applicable aux regroupements d'entreprises dont la date d'acquisition est sur le premier exercice ouvert à compter du 1<sup>er</sup> juillet 2009) ;
- D'application prospective, ces révisions ont été sans incidence sur la comptabilisation des regroupements et des variations de pourcentages d'intérêts antérieurs au 1<sup>er</sup> janvier 2010 lesquelles ont été comptabilisés selon les principes comptables définis par IFRS 3 et IAS 27 tels que décrits dans les notes 1.3 et suivantes ;
- Améliorations annuelles des normes IFRS ( mai 2008) – amendement d'IFRS 5 relatif au reclassement en « actifs détenus en vue de la vente » de tous les actifs et passifs d'une filiale destinée à être cédée même si le groupe conserve un intérêt résiduel. Cet amendement est applicable en même temps qu'IAS 27R et IFRS 3R ;

- Amendement IAS 39 – Instruments financiers : comptabilisation et évaluation « éléments éligibles à une opération de couverture » (applicable aux périodes annuelles ouvertes à compter du 1<sup>er</sup> juillet 2009);
- IFRIC 17 – Distribution en nature aux actionnaires (applicable aux périodes annuelles ouvertes à compter du 1<sup>er</sup> juillet 2009);
- IFRIC 18 - Transferts d'actifs des clients (applicable aux transactions postérieures au 1<sup>er</sup> juillet 2009) ;
- Amendement IFRS 2 – Paiement fondé sur des actions : transactions intra-groupe dont le paiement est fondé sur des actions et qui sont réglées en trésorerie (applicable aux périodes annuelles ouvertes à compter du 1<sup>er</sup> janvier 2010) ;
- Améliorations annuelles des normes IFRS (16 avril 2009), applicables majoritairement aux périodes annuelles ouvertes à compter du 1<sup>er</sup> janvier 2010. L'amélioration portant sur la norme IFRS 8 qui supprime l'obligation de présenter les actifs sectoriels a été adoptée par anticipation lors de l'exercice 2009.

Ces nouveaux textes publiés par l'IASB n'ont pas eu d'incidence significative sur les comptes du Groupe.

#### Normes et interprétations publiées mais non encore entrées en vigueur

- IFRIC 19 – Extinction des passifs financiers avec des instruments de capitaux (applicable aux périodes annuelles ouvertes à compter du 1<sup>er</sup> juillet 2010) ;
- Amendement IAS 32 – Classification des droits de souscription émis (applicable aux périodes annuelles ouvertes à compter du 1<sup>er</sup> février 2010) ;
- Amendement IFRIC 14 : – Paiements d'avance d'exigences de financement minimal (applicable aux périodes annuelles ouvertes à compter du 1<sup>er</sup> janvier 2011) ;
- IAS 24 révisée – Informations à fournir sur les parties liées (applicable aux périodes annuelles ouvertes à compter du 1<sup>er</sup> janvier 2011).
- IFRS 9 – Instruments financiers : classifications et évaluations (applicable aux périodes annuelles ouvertes à compter du 1<sup>er</sup> janvier 2013) ;
- Amendement IAS 12 – Impôt différé : recouvrement d'actifs sous-jacent (applicable aux périodes annuelles ouvertes à compter du 1<sup>er</sup> janvier 2012) ;
- Amendement IFRS 7 « Instruments financiers » : informations à fournir (applicable à compter du 1<sup>er</sup> juillet 2011) ;
- Améliorations annuelles des normes IFRS (6 mai 2010), applicables au Groupe à compter du 1<sup>er</sup> janvier 2011.

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

## **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 du Groupe ; 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.

Les principales estimations ou jugements significatifs faits par la direction du Groupe portent notamment sur les éléments suivants :

- Avances remboursables (note 2.14)
- Attribution d'actions gratuites aux salariés et aux prestataires extérieurs (note 2.16)
- Provision pour engagement de retraite et autres provisions (note 2.18)
- Reconnaissance des actifs d'impôts différés (note 2.21)
- Reconnaissance des revenus (note 2.22)

### **2.3. Périmètre et méthodes de consolidation**

Les états financiers consolidés comprennent les états financiers d'ADOCIA et de sa filiale au 31 décembre de chaque année. Les états financiers de la filiale sont préparés sur la même période de référence que ceux de la Société mère, sur la base de méthodes comptables homogènes.

La Société dont le Groupe détient le contrôle est consolidée selon la méthode l'intégration globale. Le contrôle est le pouvoir de diriger, directement ou indirectement, les politiques financières et opérationnelles de l'entreprise de manière à obtenir des avantages des activités de celle-ci.

Les résultats internes à l'ensemble consolidé sont éliminés.

En cas d'acquisition, le Groupe se conforme aux modalités d'application de la méthode de l'acquisition. Selon cette méthode, la contrepartie transférée (prix d'acquisition) est évaluée à la juste valeur des actifs remis, capitaux propres émis et passifs encourus à la date de l'échange. Les actifs et passifs identifiables de l'entreprise acquise sont évalués à leur juste valeur à la date de l'acquisition. Les coûts directement attribuables à la prise de contrôle sont comptabilisés en charge. Les frais annexes sont également comptabilisés en charges de l'exercice au cours duquel ils sont encourus. Tout excédent de la contrepartie transférée sur la quote-part du Groupe dans la juste valeur nette des actifs et passifs identifiables de l'entreprise acquise donne lieu à la comptabilisation d'un goodwill. A la date de prise de contrôle et pour chaque regroupement, le Groupe a la possibilité d'opter soit pour un goodwill partiel (se limitant à la quote-part acquise par le Groupe) soit pour un goodwill complet. Dans le cas d'une option pour la méthode du goodwill complet, les intérêts minoritaires sont évalués à la juste valeur et le Groupe comptabilise un goodwill sur l'intégralité des actifs et passifs identifiables.

### **2.4. Monnaie fonctionnelle de présentation**

Les états financiers consolidés du Groupe sont établis en euro qui est la monnaie de présentation et la monnaie fonctionnelle de la société mère et de sa filiale.

### **2.5. Distinction courant / non courant**

Le Groupe 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 ou suivant l'application de cas spécifiques visés par IAS 1 (cf § 2.22.1).

## **2.6. Immobilisations incorporelles**

### *Recherche et développement*

Les frais de recherche internes sont comptabilisés en charges dès qu'ils sont encourus.

Les frais de développement doivent être immobilisés si les critères suivants sont remplis : (a) faisabilité technique nécessaire à l'achèvement du projet de développement, (b) intention du Groupe 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 du Groupe selon les mêmes dispositions que celles permettant la capitalisation des frais de développement.

### *Autres immobilisations incorporelles*

Les actifs incorporels acquis séparément par le Groupe sont comptabilisés à leur coût d'acquisition.

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).

## **2.7. Immobilisations corporelles**

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

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

	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 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 conformément à IAS 8.

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

## **2.8. Location financement (dont crédit bail)**

Le cas échéant, les biens, objets de contrats de location financement (transférant au Groupe 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 en note 2.7. 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.

## **2.9. 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.

## **2.10. 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 2010, aucun actif non courant ne présente d'indice interne ou externe de perte de valeur.

## **2.11. 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. Le coût des stocks est déterminé à l'aide de la méthode premier entré premier sorti.

## **2.12. 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 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 le Groupe 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 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.

### **2.13. 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 constitués des valeurs mobilières de placement (OPCVM). 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.

Les dépôts à terme sont des placements effectués pour une durée inférieure à 3 mois avec un taux d'intérêt connu et fixé pour la durée totale prévue au contrat. La Société a la possibilité de sortir avant le terme, avec un capital garanti mais un taux d'intérêt plus faible que celui prévu initialement. Aucune pénalité n'est due en cas de sortie anticipée.

Pour les besoins du tableau des flux de trésorerie consolidés, 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.

### **2.14. Avances remboursables**

La Société bénéficie d'un certain nombre d'aides publiques, sous forme d'avances remboursables. Le détail de ces aides est fourni en notes 3.11 et 3.17.

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 IAS 20 : s'agissant d'avances financières, consenties à des taux d'intérêts inférieurs au taux du marché, ces avances sont évaluées selon IAS39 au coût amorti, si les impacts sont significatifs. Elles sont comptabilisées en produits, sur une base systématique sur les périodes nécessaires pour les rattacher aux coûts liés qu'elles sont censées compenser.

### **2.15. 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.

#### **2.16. Paiement en actions**

Les options de souscription ou d'achat d'actions attribuées aux salariés sont comptabilisées dans les états financiers 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.

#### **2.17. Provisions**

Les provisions sont comptabilisées lorsque le Groupe 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 le Groupe 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 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.

#### **2.18. Engagements sociaux**

Les régimes de retraite, les indemnités assimilées et autres avantages sociaux qui sont analysés comme des régimes à prestations définies (régime dans lequel le Groupe 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.

Le calcul des engagements de retraite, effectué selon la méthode des unités de crédit projetées et prenant en compte les charges sociales y afférentes, tient compte de la rotation du personnel et des probabilités de mortalité. Les éventuels écarts actuariels sont comptabilisés en charges de l'exercice.

Les cotisations versées au titre des régimes qui sont analysés comme des régimes à cotisations définies, c'est-à-dire lorsque le Groupe n'a pas d'autre obligation que le paiement de cotisations, sont comptabilisées en charges de l'exercice.

## **2.19. 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.

## **2.20. 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.

## **2.21. 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.

## **2.22. 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 du Groupe. 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, le Groupe 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)
- La rémunération au forfait 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)

Le Groupe 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 du Groupe.

A ce jour, le chiffre d'affaires du Groupe correspond aux revenus générés au titre de prestations de recherche et développement dont l'évaluation est basée soit sur l'atteinte de jalons techniques, soit sur la méthode des coûts encourus.

Dans l'hypothèse d'un contrat déficitaire, une provision pour perte à terminaison est comptabilisée.

Le cas échéant, une provision pour dépréciation peut être comptabilisée lorsque la recouvrabilité des montants facturés s'avère incertaine.

## **2.23. Autres revenus**

### *Subventions*

Depuis sa création, le Groupe 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 partie à 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.

La Société bénéficie du crédit d'impôt recherche depuis sa création.

La Société a demandé et reçu le remboursement du crédit d'impôt recherche depuis sa création au cours de l'année suivant la clôture des exercices concernés.

### *Jeune entreprise innovante*

La Société est éligible à la qualification de Jeune Entreprise Innovante réalisant des projets de recherche et développement (JEI). A ce titre, la société Adocia bénéficie principalement d'une exonération des cotisations patronales de sécurité sociale sur les rémunérations versées à certaines catégories de salariés. Cet avantage, assimilé à une subvention, est comptabilisé en moins des postes de charges auxquels il se rapporte.

## **2.24. 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.

## **2.25. 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 de l'annexe :

### *Frais de recherche et développement*

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

### *Coûts administratifs*

Ensemble des coûts des fonctions supports et 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 du Groupe, 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 et des provisions (se référer à la note 2.17 en annexe aux comptes consolidés du Groupe figurant au présent paragraphe 20.1. « Informations financières historiques annuelles »).
- Des produits liés aux intérêts perçus.

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

## **2.26. 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.

## **2.27. 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 du Groupe. 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. Périmètre de consolidation

Les comptes consolidés au 31 décembre 2010 du Groupe Adocia intègrent la société suivante :

Filiale	Date de clôture	% Intérêt	Méthode de consolidation	Date d'entrée périmètre	Localisation
Biodex SA	31/12/10	100%	Intégration globale	31/12/2006	France

Il n'y a eu aucune modification de périmètre sur les périodes 2008, 2009 et 2010.

#### 3.2. Immobilisations incorporelles

IMMOBILISATIONS INCORPORELLES (K€)	VALEURS BRUTES	AMORTISSEMENTS ET DEPRECIATION	VALEURS NETTES
<b>Valeur au 31 décembre 2007</b>	<b>48</b>	<b>6</b>	<b>42</b>
Acquisitions/(Dotations) (Cessions)/reprises	12	4	8
<b>Valeur au 31 décembre 2008</b>	<b>60</b>	<b>10</b>	<b>50</b>
Acquisitions/(Dotations) (Cessions)/reprises	13	10	2
<b>Valeur au 31 décembre 2009</b>	<b>73</b>	<b>21</b>	<b>52</b>
Acquisitions/(Dotations) (Cessions)/reprises	3	12	-9
<b>Valeur au 31 décembre 2010</b>	<b>76</b>	<b>33</b>	<b>43</b>

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 le Groupe est comptabilisée en charges. Il en est de même pour les coûts relatifs aux brevets.

Les montants comptabilisés en charge sont données en note 3.15

### 3.3. Immobilisations corporelles

<b>VALEURS BRUTES (K€)</b>	<b>Matériel de laboratoire</b>	<b>Agencements et installations</b>	<b>Mobilier, matériel de bureau</b>	<b>Total</b>
<b>Valeur au 31 décembre 2007</b>	<b>295</b>	<b>97</b>	<b>121</b>	<b>513</b>
Acquisitions	336	141	129	606
Cessions			-1	-1
<b>Valeur au 31 décembre 2008</b>	<b>631</b>	<b>238</b>	<b>250</b>	<b>1 119</b>
Acquisitions	295	11	43	350
Cessions			-5	-5
<b>Total valeur au 31 décembre 2009</b>	<b>926</b>	<b>250</b>	<b>288</b>	<b>1 463</b>
Acquisitions	97	4	33	133
Cessions	-2		-13	-15
<b>Total valeur au 31 décembre 2010</b>	<b>1 021</b>	<b>253</b>	<b>308</b>	<b>1 582</b>

<b>AMORTISSEMENTS ET DEPRECIATIONS (K€)</b>	<b>Matériel de laboratoire</b>	<b>Agencements et installations</b>	<b>Mobilier, matériel de bureau</b>	<b>Total</b>
<b>Valeur au 31 décembre 2007</b>	<b>119</b>	<b>24</b>	<b>36</b>	<b>179</b>
Dotations	92	41	43	177
Reprises / Sorties				0
<b>Valeur au 31 décembre 2008</b>	<b>212</b>	<b>65</b>	<b>79</b>	<b>356</b>
Dotations	155	66	64	284
Reprises / Sorties			-1	-1
<b>Total valeur au 31 décembre 2009</b>	<b>366</b>	<b>131</b>	<b>142</b>	<b>639</b>
Dotations	181	70	69	320
Reprises / Sorties	-2		-12	-13
<b>Total valeur au 31 décembre 2010</b>	<b>546</b>	<b>201</b>	<b>199</b>	<b>946</b>

<b>VALEURS NETTES (K€)</b>	<b>Matériel de laboratoire</b>	<b>Agencements et installations</b>	<b>Mobilier, matériel de bureau</b>	<b>Total</b>
<b>Valeur au 31 décembre 2007</b>	<b>176</b>	<b>73</b>	<b>86</b>	<b>335</b>
<b>Valeur au 31 décembre 2008</b>	<b>419</b>	<b>173</b>	<b>171</b>	<b>763</b>
<b>Total valeur au 31 décembre 2009</b>	<b>560</b>	<b>119</b>	<b>146</b>	<b>825</b>
<b>Total valeur au 31 décembre 2010</b>	<b>475</b>	<b>53</b>	<b>108</b>	<b>636</b>

Le Groupe n'a aucune immobilisation financée en crédit-bail sur les exercices 2008, 2009 et 2010.

### 3.4. Actifs financiers non-courants

Les actifs financiers non courants du Groupe s'analysent comme suit :

<b>ACTIFS FINANCIERS NON COURANTS (K€)</b>	<b>VALEURS BRUTES</b>	<b>AMORTISSEMENTS ET DEPRECIATIONS</b>	<b>VALEURS NETTES</b>
<b>Valeur au 31 décembre 2007</b>	<b>26</b>		<b>26</b>
Acquisitions/(Dotations) (Cessions)/reprises	0		0
<b>Valeur au 31 décembre 2008</b>	<b>26</b>		<b>26</b>
Acquisitions/(Dotations) (Cessions)/reprises	0		0
<b>Valeur au 31 décembre 2009</b>	<b>26</b>		<b>26</b>
Acquisitions/(Dotations) (Cessions)/reprises	1		1
<b>Valeur au 31 décembre 2010</b>	<b>27</b>		<b>27</b>

Les actifs financiers non courants sont constitués principalement de dépôts de garantie versés dans le cadre de contrats de garantie de location simple.

### 3.5. Compléments d'information relatifs aux impôts différés

Le Groupe n'est pas en mesure de déterminer de façon suffisamment fiable à quel horizon il pourra résorber son déficit cumulé. Dès lors, le Groupe 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 K€ 2.637 au 31/12/2008, K€ 5.340 au 31/12/2009 et K€ 7.315 au 31/12/2010.

### 3.6. Stocks

<b>STOCKS (K€)</b>	<b>31/12/2010</b>	<b>31/12/2009</b>	<b>31/12/2008</b>
Matières premières	112	54	19
Produits intermédiaires	0	0	0
Produits finis	0	0	0
<b>Valeur nette totale</b>	<b>112</b>	<b>54</b>	<b>19</b>

Les stocks ne font l'objet d'aucune dépréciation.

### 3.7. Créances clients

<b>CREANCES CLIENTS</b>	<b>31/12/2010</b>	<b>31/12/2009</b>	<b>31/12/2008</b>
<b>(K€)</b>			
Valeur brute	3	2	1
Dépréciation	0	0	0
<b>Valeur nette totale</b>	<b>3</b>	<b>2</b>	<b>1</b>

L'intégralité des créances clients est non échue.

### 3.8. Autres actifs courants

<b>AUTRES ACTIFS COURANTS</b>	<b>31/12/2010</b>	<b>31/12/2009</b>	<b>31/12/2008</b>
<b>(K€)</b>			
Crédit d'impôt recherche	1 459	1 515	1 000
Créances de TVA	275	374	372
Fournisseurs débiteurs	144	151	179
Charges constatées d'avance	108	137	63
Divers	232	14	11
<b>Total Autres Actifs Courants</b>	<b>2 217</b>	<b>2 191</b>	<b>1 625</b>

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

Les créances de crédit impôt recherche ont été systématiquement encaissées sur le 1<sup>er</sup> semestre de l'exercice suivant.

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.

### 3.9. Classement et juste valeur des actifs financiers

ACTIFS FINANCIERS (K€)	2008		Valeur au bilan selon IAS 39			2008	
	Note	Valeur au bilan	Actifs évalués en juste valeur par résultat	Actifs détenus jusqu'à l'échéance	Prêts et créances	Actifs disponibles à la vente	Juste Valeur
Actifs financiers non courants		26			26		26
Créances clients		1			1		1
Autres actifs financiers courants		1 625			1 625		1 625
Trésorerie disponible		100	100				100
Equivalents de trésorerie (OPVCM)		7 119	7 119				7 119
<b>Total actifs</b>		<b>8 872</b>	<b>7 219</b>	<b>0</b>	<b>1 653</b>	<b>0</b>	<b>8 872</b>

ACTIFS FINANCIERS (K€)	2009		Valeur au bilan selon IAS 39			2009	
	Note	Valeur au bilan	Actifs évalués en juste valeur par résultat	Actifs détenus jusqu'à l'échéance	Prêts et créances	Actifs disponibles à la vente	Juste Valeur
Actifs financiers non courants		26			26		26
Créances clients		2			2		2
Autres actifs financiers courants		2 192			2 192		2 192
Trésorerie disponible		243	243				243
Equivalents de trésorerie (OPCVM)		12 455	12 455				12 455
<b>Total actifs</b>		<b>14 918</b>	<b>12 698</b>	<b>0</b>	<b>2 220</b>	<b>0</b>	<b>14 918</b>

ACTIFS FINANCIERS (K€)	2010		Valeur au bilan selon IAS 39			2010	
	Note	Valeur au bilan	Actifs évalués en juste valeur par résultat	Actifs détenus jusqu'à l'échéance	Prêts et créances	Actifs disponibles à la vente	Juste Valeur
Actifs financiers non courants		27			27		27
Créances clients		3			3		3
Autres actifs financiers courants		2 217			2 217		2 217
Trésorerie disponible		102	102				102
Equivalents de trésorerie (OPCVM)		11 922	11 922				11 922
<b>Total actifs</b>		<b>14 271</b>	<b>12 024</b>	<b>0</b>	<b>2 247</b>	<b>0</b>	<b>14 271</b>

Les seuls actifs financiers à la juste valeur sont la trésorerie et les équivalents de trésorerie, composés uniquement à la clôture d'OPCVM monétaires en euro, cotés sur un marché actif : ils constituent ainsi des actifs financiers à la juste valeur de niveau 1.

### 3.10. Capitaux propres

Les informations financières figurant dans la présente note sont des 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.

#### Capital social

La Société a été créée le 22 décembre 2005.

	Nombre d'actions	dont actions de préférence - catégorie A	dont actions de préférence - catégorie B	Nominal (Euros)
<b>Au 1er janvier 2007</b>	<b>140 000</b>		<b>140 000</b>	<b>1 400 000</b>
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
06/04/2010 - Augmentation de capital	5 424	5 424		5 424
06/06/2010 - Attribution d'actions gratuites	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
<b>Au 31 décembre 2010</b>	<b>444 541</b>	<b>303 351</b>	<b>140 000</b>	<b>444 541</b>

Les actions de préférence (catégorie A) bénéficient de BSA Ratchet à hauteur de 1 BSA par action (cf paragraphe « BSA Ratchet » de la note 3.10).

Le capital de l'intégralité des actions émises a été libéré.

La Société ne détient aucune action propre.

#### Bon de souscription et options de souscription d'actions

##### Bons de souscription d'action

Date d'AG / Type	Nb de bons émis	Nombre maximum d'actions à émettre	Nb de bons caducs au 31/12/2010 exercés	Nb de bons caducs au 31/12/2010 annulés	Nb de bons en circulation au 31/12/2010
20/01/2008 - BSA comité scientifique	560			560	0
22/10/2009 - BSA OREO	5 424	5 424	5 424		0
22/10/2009 - BSA tranches 2 et 4	77 826	38 913	77 826		0
<b>Au 31 décembre 2010</b>	<b>83 810</b>	<b>44 337</b>	<b>83 250</b>	<b>560</b>	<b>0</b>

Les bons de souscription donnent droit à la souscription d'actions au prix de 85,71€/action. La charge relative aux bons de souscription attribués au comité scientifique s'élève à K€.7 en 2008, K€.7 en 2009 et K€.5 en 2010.

## Actions gratuites

Date d'AG / Type	Nb de droits attribués	Nb d'actions émises	Nb de droits annulés	Nombre maximum d'actions à émettre
20/01/2008 - Actions gratuites	4 200	-1 050		3 150
06/06/2008 - Actions gratuites	1 120	-140	-560	420
15/12/2009 - Actions gratuites	560			560
05/03/2010 - Actions gratuites	560			560
07/12/2010 - Actions gratuites	560			560
<b>Au 31 décembre 2010</b>	<b>7 000</b>	<b>-1 190</b>	<b>-560</b>	<b>5 250</b>

## Rémunération sous forme d'actions gratuites

ACTIONS GRATUITES - Date de décision de l'AGE Date d'attribution par le conseil d'administration	20/12/2007				20/12/2007				20/12/2007			
	23/01/2008				06/06/2008				15/12/2009			
Nombre d'années de vesting	2	3	4	5	2	3	4	5	2	3	4	5
Condition de performance	Non	Non	Non	Non	Non	Non	Non	Non	Non	Non	Non	Non
Nombre total d'actions gratuites attribuées	1 050	1 050	1 050	1 050	140	140	140	140	140	140	140	140
Valeur de l'action à la date d'octroi (Euros)	85.71	85.71	85.71	85.71	85.71	85.71	85.71	85.71	85.71	85.71	85.71	85.71
Juste valeur d'une action gratuite (Euros)	85.71	85.71	85.71	85.71	85.71	85.71	85.71	85.71	85.71	85.71	85.71	85.71
Valorisation initiale (milliers d'Euros)	90	90	90	90	12	12	12	12	12	12	12	12
Nombre d'actions gratuites au 01/01/2008												
Nombre d'actions gratuites attribuées	1 050	1 050	1 050	1 050	140	140	140	140				
Nombre d'actions gratuites annulées												
Nombre d'actions gratuites attribuées définitivement												
<b>Nombre d'actions gratuites au 31/12/2008</b>	<b>1 050</b>	<b>1 050</b>	<b>1 050</b>	<b>1 050</b>	<b>140</b>	<b>140</b>	<b>140</b>	<b>140</b>				
Nombre d'actions gratuites attribuées									140	140	140	140
Nombre d'actions gratuites annulées												
Nombre d'actions gratuites attribuées définitivement												
<b>Nombre d'actions gratuites au 31/12/2009</b>	<b>1 050</b>	<b>1 050</b>	<b>1 050</b>	<b>1 050</b>	<b>140</b>							
Nombre d'actions gratuites attribuées												
Nombre d'actions gratuites annulées												
Nombre d'actions gratuites attribuées définitivement	-1 050				-140							
<b>Nombre d'actions gratuites au 31/12/2010</b>	<b>-</b>	<b>1 050</b>	<b>1 050</b>	<b>1 050</b>	<b>-</b>	<b>140</b>						
Charges comptables 2008 (milliers d'Euros)		109				9				0		
Charges comptables 2009 (milliers d'Euros)		116				15				1		
Charges comptables 2010 (milliers d'Euros)		73				12				15		

<b>ACTIONS GRATUITES - Date de décision de l'AGE</b>	<b>20/12/2007</b>				<b>20/12/2007</b>				<b>Total</b>
<b>Date d'attribution par le conseil d'administration</b>	05/03/2010				07/12/2010				
Nombre d'années de vesting	2	3	4	5	2	3	4	5	
Condition de performance	Non	Non	Non	Non	Non	Non	Non	Non	
Nombre total d'actions gratuites attribuées	140	140	140	140	140	140	140	140	6 440
Valeur de l'action à la date d'octroi (Euros)	85.71	85.71	85.71	85.71	85.71	85.71	85.71	85.71	
Juste valeur d'une action gratuite (Euros)	85.71	85.71	85.71	85.71	85.71	85.71	85.71	85.71	
Valorisation initiale (milliers d'Euros)	12	12	12	12	12	12	12	12	552
Nombre d'actions gratuites au 01/01/2008									
Nombre d'actions gratuites attribuées									4 760
Nombre d'actions gratuites annulées									0
Nombre d'actions gratuites attribuées définitivement									0
<b>Nombre d'actions gratuites au 31/12/2008</b>									<b>4 760</b>
Nombre d'actions gratuites attribuées									560
Nombre d'actions gratuites annulées									0
Nombre d'actions gratuites attribuées définitivement									0
<b>Nombre d'actions gratuites au 31/12/2009</b>									<b>5 320</b>
Nombre d'actions gratuites attribuées	140	140	140	140	140	140	140	140	1 120
Nombre d'actions gratuites annulées									0
Nombre d'actions gratuites attribuées définitivement									-1 190
<b>Nombre d'actions gratuites au 31/12/2010</b>	<b>140</b>	<b>140</b>	<b>140</b>	<b>140</b>	<b>140</b>	<b>140</b>	<b>140</b>	<b>140</b>	<b>5 250</b>
Charges comptables 2008 (milliers d'Euros)									118
Charges comptables 2009 (milliers d'Euros)									132
Charges comptables 2010 (milliers d'Euros)			13				1		114

## BSA ratchet

En dehors des bons de souscription exposés dans le tableau précédent, lors de plusieurs augmentations de capital, la société Adocia a émis des actions nouvelles auxquelles étaient attachées des bons de souscription d'actions à des fins de protection anti-dilutive, donnant droit de souscrire à des actions nouvelles par application d'un mécanisme de correction de valorisation assurant aux souscripteurs un réajustement conditionnel du prix de souscription. Ces BSA deviendront caducs de plein droit le jour de l'admission des titres de la Société sur un marché réglementé et ne seront plus exerçables après cette date.

## Dividendes

Il n'y a eu aucune décision de distribution de dividendes au titre des exercices 2008, 2009 et 2010.

## 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.

### 3.11. Dettes financières long terme

Au 31 décembre 2008, 2009 et 2010, les dettes financières long terme ne comprennent que des avances remboursables.

<b>Avances remboursables</b>	<b>K€</b>	<b>Coût historique</b>	
<b>Valeur au 31 décembre 2007</b>	<b>696</b>	<b>900</b>	
Octroi de l'exercice	900	900	
Remboursement de l'exercice	0	0	
Subvention	-232		
Charges financières	31	0	
<b>Valeur au 31 décembre 2008</b>	<b>1 395</b>	<b>1 800</b>	(A)
Octroi de l'exercice			
Remboursement de l'exercice			
Subvention			
Charges financières	63		
<b>Valeur au 31 décembre 2009</b>	<b>1 458</b>	<b>1 800</b>	(B)
Octroi de l'exercice	618	618	
Remboursement de l'exercice	0	0	
Subvention	-101		
Charges financières	108	0	
<b>Valeur au 31 décembre 2010</b>	<b>2 083</b>	<b>2 418</b>	(C.)

En janvier 2007, OSEO a accordé à ADOCIA une avance remboursable d'un montant total de K€.2.250 sur son programme Ostéoporose. Sur l'année 2010, la Société a encaissé la dernière tranche d'un montant de K€.450.

Cette avance est remboursable en cas de succès commercial avec une échéance en mars 2012. Nonobstant l'échec technique ou commercial du programme, même partiel, ADOCIA s'est engagée à rembourser OSEO une somme forfaitaire de K€.700 payable suivant les modalités suivantes :

- K€.300 au plus tard le 31/03/2012
- K€.400 au plus tard le 31/03/2013

En avril 2010, OSEO a accordé à ADOCIA une aide de K€.840 sur son programme Insuline humaine. Cette aide a été accordée sous forme d'une avance remboursable de K€.420 et d'une subvention de K€.420. Fin décembre 2010, la Société a encaissé K€168 au titre de l'avance remboursable et k€.168 au titre de la subvention. Compte tenu des dépenses supportées sur le projet et du calendrier des subventions versées par FEDER, un produit complémentaire de K€.222 a été comptabilisé à fin décembre 2010.

La juste valeur des avances reçues a été déterminée sur la base d'un taux d'intérêt auquel la Société estime qu'elle se serait financée à la date concernée (4,5%/an).

### Ventilation en coût historique des avances

(A)	31/12/2008	Inférieur à 1 an	De 2 à 5 ans	A plus de 5 ans
Avance Ostéoporose	1 800	0	700	1 100
Avance Insuline				

(B)	31/12/2009	Inférieur à 1 an	De 2 à 5 ans	A plus de 5 ans
Avance Ostéoporose	1 800	0	700	1 100
Avance Insuline				

(C.)	31/12/2010	Inférieur à 1 an	De 2 à 5 ans	A plus de 5 ans
Avance Ostéoporose	2 250	0	700	1 500
Avance Insuline	168	0	168	0

### 3.12. Provisions

PROVISIONS (K€)	Avantages au personnel	Autres provisions LT	Provisions pour risques et charges - part à moins d'un an	Total
<b>Valeur au 31 décembre 2007</b>	<b>11</b>			<b>11</b>
Dotations	28	304		332
Reprise avec utilisation				
Reprises sans utilisation		-1		-1
<b>Valeur au 31 décembre 2008</b>	<b>39</b>	<b>303</b>		<b>342</b>
Dotations	30	207		237
Reprise avec utilisation				
Reprises sans utilisation		-0		-0
<b>Valeur au 31 décembre 2009</b>	<b>69</b>	<b>510</b>		<b>579</b>
Dotations	28	78		106
Reprise avec utilisation				
Reprises sans utilisation		-337		-337
<b>Valeur au 31 décembre 2010</b>	<b>98</b>	<b>250</b>		<b>348</b>

Les reprises de l'exercice portent pour l'essentiel sur des réestimations des engagements potentiels du Groupe à l'égard des tiers avec lesquelles il est en litige.

#### Provisions à moins d'un an

Ces provisions concernent exclusivement le litige actuellement en cours sur la refacturation des charges locatives par le propriétaire. Ce dernier avait en effet adressé des régularisations de charges différents du montant prévu au bail et contestés par la Société. En juin 2010, la Société a été assignée à comparaître devant le Tribunal de Grande Instance de Lyon par le propriétaire des locaux, la SACVL.

A la suite de cette assignation, une procédure de médiation a été enclenchée au terme de laquelle les parties ont trouvé un accord sur la base d'un montant de charges locatives de 100€/m<sup>2</sup>/an (pour un montant prévu au bail de 65€/m<sup>2</sup>/an).

La provision a donc été ajustée sur ces bases et a donné lieu à une dotation de K€.78 au titre du complément à payer pour l'année 2010 et à une reprise de K€.337 au titre de l'ajustement pour les années 2006 à 2009.

### 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 des ces sociétés sont les suivantes :

<b>IDR (K€)</b>	<b>31/12/2010</b>	<b>31/12/2009</b>	<b>31/12/2008</b>
<b>Hypothèses</b>			
Taux d'actualisation	3.5%	3.5%	3.5%
Taux d'augmentation des salaires			
Âge de départ à la retraite	67	65	65
Hypothèse de départ	Initiative du salarié	Initiative du salarié	Initiative du salarié
Turnover	Moyen ou Fort selon catégories	Moyen ou Fort selon catégories	Moyen ou Fort selon catégories
<b>Taux de charges</b>			
<b>Provision</b>			
Valeur actuelle des engagements	98	69	39
Versements à un fonds			
<b>Provision comptabilisée au bilan</b>	<b>98</b>	<b>69</b>	<b>39</b>
Coût des services passés de la période	28	30	28
Charge actuarielle			
Charge annuelle	28	30	28

### 3.13. Fournisseurs et autres passifs courants

Les passifs courants du Groupe s'analysent comme suit :

<b>(K€)</b>	<b>31/12/2010</b>	<b>31/12/2009</b>	<b>31/12/2008</b>
Comptes auxiliaires	488	404	819
Effets à payer			
Factures non parvenues	743	1 109	745
<b>Fournisseurs</b>	<b>1 230</b>	<b>1 513</b>	<b>1 564</b>
Clients créditeurs			
Dettes fiscales et sociales	644	611	387
Autres dettes	5	6	
Produits constatés d'avance	67	178	
<b>Autres Passifs courants</b>	<b>716</b>	<b>794</b>	<b>387</b>
<b>Total Passifs Courants Exploitation</b>	<b>1 946</b>	<b>2 307</b>	<b>1 950</b>

L'intégralité des dettes fournisseurs et des autres passifs courants a une échéance à moins d'un an.

Les produits constatés d'avance (K€.67) concernent des facturations de l'exercice pour des développements clients en cours à la clôture.

Les dettes fiscales et sociales se décomposent de la façon suivante :

<b>DETTES FISCALES ET SOCIALES</b>	<b>31/12/2010</b>	<b>31/12/2009</b>	<b>31/12/2008</b>
<b>(K€)</b>			
Rémunérations dues	303	295	162
Dettes auprès des organismes sociaux	294	258	190
Taxe sur la valeur ajoutée	6	58	26
Autres dettes fiscales et sociales	41		9
<b>Dettes fiscales et sociales</b>	<b>644</b>	<b>611</b>	<b>387</b>

### 3.14. Passifs financiers

<b>(K€)</b>	<b>31/12/2008</b>			
	<b>Valeur au bilan</b>	<b>Juste valeur</b>	<b>Ventilation par catégorie</b>	
			<b>d'instruments</b>	
			<b>Juste valeur par résultat</b>	<b>Dettes au coût amorti</b>
Avances remboursables	1 395	1 395		1 395
<b>Total passifs financiers non courants</b>	<b>1 395</b>	<b>1 395</b>		<b>1 395</b>
Dettes fournisseurs et comptes rattachés	1 564	1 564		1 564
<b>Total passifs financiers courants</b>	<b>1 564</b>	<b>1 564</b>		<b>1 564</b>
<b>Total passifs Financiers</b>	<b>2 959</b>	<b>2 959</b>		<b>2 959</b>

<b>(K€)</b>	<b>31/12/2009</b>			
	<b>Valeur au bilan</b>	<b>Juste valeur</b>	<b>Ventilation par catégorie</b>	
			<b>d'instruments</b>	
			<b>Juste valeur par résultat</b>	<b>Dettes au coût amorti</b>
Avances remboursables	1 458	1 458		1 458
<b>Total passifs financiers non courants</b>	<b>1 458</b>	<b>1 458</b>		<b>1 458</b>
Dettes fournisseurs et comptes rattachés	1 513	1 513		1 513
Autres dettes	6	6		6
Produits constatés d'avance	178	178		178
<b>Total passifs financiers courants</b>	<b>1 696</b>	<b>1 696</b>		<b>1 696</b>
<b>Total passifs Financiers</b>	<b>3 154</b>	<b>3 154</b>		<b>3 154</b>

<b>(K€)</b>	<b>31/12/2010</b>			
	<b>Valeur au bilan</b>	<b>Juste valeur</b>	<b>Ventilation par catégorie</b>	
			<b>d'instruments</b>	
			<b>Juste valeur par résultat</b>	<b>Dettes au coût amorti</b>
Avances remboursables	2 083	2 083		2 083
<b>Total passifs financiers non courants</b>	<b>2 083</b>	<b>2 083</b>		<b>2 083</b>
Dettes fournisseurs et comptes rattachés	1 230	1 230		1 230
Autres dettes	5	5		5
Produits constatés d'avance	67	67		67
<b>Total passifs financiers courants</b>	<b>1 302</b>	<b>1 302</b>		<b>1 302</b>
<b>Total passifs Financiers</b>	<b>3 385</b>	<b>3 385</b>		<b>3 385</b>

### 3.15. Résultat opérationnel

<b>COMPTE DE RESULTAT (K€)</b>	<b>Notes</b>	<b>31/12/2010</b>	<b>31/12/2009</b>	<b>31/12/2008</b>
Contrats de recherches et revenus de licences	3.16	111	22	0
Subventions, financements publics et crédit d'impôt recherche	3.17	2 036	1 573	1 183
<b>Produits</b>		<b>2 147</b>	<b>1 595</b>	<b>1 183</b>
Achats consommés		-341	-275	-377
Charges de personnel	3.19	-3 130	-2 836	-2 184
Charges externes	3.18	-3 192	-2 519	-2 694
Impôts et taxes		-21	-42	-44
Dotation aux amortissements & provisions	3.20	-101	-531	-513
Autres produits et charges opérationnels courants				
<b>Charges opérationnelles</b>		<b>-6 784</b>	<b>-6 204</b>	<b>-5 812</b>
<b>Résultat opérationnel courant</b>		<b>-4 637</b>	<b>-4 608</b>	<b>-4 629</b>
Charges et produits opérationnels non courants		0	0	0
<b>Résultat opérationnel</b>		<b>-4 637</b>	<b>-4 608</b>	<b>-4 629</b>

Répartition des charges par destination :

<b>CHARGES PAR DESTINATION (K€)</b>	<b>31/12/2010</b>	<b>31/12/2009</b>	<b>31/12/2008</b>
Frais de recherche et développement	-5 927	-5 373	-5 071
Coûts administratifs	-857	-831	-740
<b>Charges opérationnelles</b>	<b>-6 784</b>	<b>-6 204</b>	<b>-5 812</b>

Les frais de recherches et développements se décomposent comme suit :

<b>FRAIS DE RECHERCHE ET DEVELOPPEMENT (K€)</b>	<b>31/12/2010</b>	<b>31/12/2009</b>	<b>31/12/2008</b>
Achats consommés	-341	-275	-377
Charges de personnel	-2 565	-2 345	-1 733
Charges externes	-2 921	-2 279	-2 518
Impôts et taxes	-17	-35	-35
Dotation aux amortissements & provisions	-83	-439	-407
<b>Total frais de recherche et développement</b>	<b>-5 927</b>	<b>-5 373</b>	<b>-5 071</b>

### 3.16. Chiffre d'affaires

<b>CHIFFRE D'AFFAIRES</b>	<b>31/12/2010</b>	<b>31/12/2009</b>	<b>31/12/2008</b>
<b>(K€)</b>			
Contrats de recherche	111	22	1
Revenus de licences			
Autres			
<b>Total subventions</b>	<b>111</b>	<b>22</b>	<b>1</b>

### 3.17. Autres revenus

<b>AUTRES REVENUS</b>	<b>31/12/2010</b>	<b>31/12/2009</b>	<b>31/12/2008</b>
<b>(K€)</b>			
Financements de projets	567	108	232
Crédit impôt recherche	1 459	1 465	951
Autres	10		
<b>Total subventions</b>	<b>2 036</b>	<b>1 573</b>	<b>1 183</b>

### 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. Les charges d'études cliniques sont apparues en 2009 avec le lancement des phases d'essais cliniques.

### 3.19. Charges de personnel

Les charges de personnel se répartissent de la manière suivante :

<b>CHARGES DE PERSONNEL</b>	<b>31/12/2010</b>	<b>31/12/2009</b>	<b>31/12/2008</b>
<b>(K€)</b>			
Salaires et indemnités	2 539	2 318	1 748
Charges sociales	591	518	435
<b>Total Charges de personnel</b>	<b>3 130</b>	<b>2 836</b>	<b>2 184</b>

<b>EFFECTIFS</b>	<b>31/12/2010</b>	<b>31/12/2009</b>	<b>31/12/2008</b>
Techniciens	26	27	23
Cadres	26	23	18
<b>Effectif total</b>	<b>52</b>	<b>50</b>	<b>41</b>

Au 31 décembre 2010, la Société comptait 21 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 2010 s'élève à 2.594 heures. Il a été considéré comme non significatif et n'a donc pas fait l'objet d'une provision.

### 3.20. Amortissements et pertes de valeurs

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

<b>AMORTISSEMENT ET PERTE DE VALEUR (K€)</b>	<b>31/12/2010</b>	<b>31/12/2009</b>	<b>31/12/2008</b>
Dotations immobilisations corporelles	320	284	177
Dotations immobilisations incorporelles	12	10	4
Dotations immobilisations crédit-bail			
<b>Amortissement et provisions sur Immobilisations</b>	<b>332</b>	<b>294</b>	<b>181</b>
Provisions pour risques et charges (dotations)	106	236	332
Provisions sur actif circulant (dotations)			
Reprises	-337		
<b>Dotations/Reprises aux Amortissements et Provisions</b>	<b>101</b>	<b>531</b>	<b>513</b>

### 3.21. Résultat financier

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

<b>RESULTAT FINANCIER (K€)</b>	<b>31/12/2010</b>	<b>31/12/2009</b>	<b>31/12/2008</b>
Produits de trésorerie et équivalents de trésorerie	12	14	1
Intérêts calculés sur avances conditionnées	-108	-63	-31
<b>Coût de l'endettement financier net</b>	<b>-96</b>	<b>-49</b>	<b>-30</b>
Pertes et Gains de change			
Autres produits et charges financières	2	11	274
<b>Résultat financier</b>	<b>-94</b>	<b>-38</b>	<b>244</b>

### 3.22. Impôts sur les sociétés

La Société n'est pas imposable du fait de ses résultats déficitaires et aucun impôt différé actif n'est reconnu.

Le passage du résultat avant impôt à la charge réelle d'impôt se décompose ainsi :

<b>(K€)</b>	<b>31/12/2010</b>	<b>31/12/2009</b>	<b>31/12/2008</b>
Résultat avant impôt	-4 731	-4 646	-4 384
Charge d'impôt théorique au taux de 34,43%	-1 629	-1 600	-1 509
Déficit fiscal non activé corrigé de la fiscalité différée	1 629	1 600	1 509
<b>Charge d'impôt réelle</b>	<b>0</b>	<b>0</b>	<b>0</b>
<i>Taux d'impôt réel</i>	<i>0%</i>	<i>0%</i>	<i>0%</i>

### 3.23. Résultat par action

	31/12/2010	31/12/2009	31/12/2008
<b>Résultat net consolidé (K€)</b>	<b>-4 731</b>	<b>-4 646</b>	<b>-4 384</b>
Nombre moyens d'actions	444 541	399 014	280 007
<b>Résultat net par action (€)</b>	<b>-11</b>	<b>-12</b>	<b>-16</b>

Les instruments de capitaux propres en circulation ne sont pas intégrés dans le calcul du résultat par action car en raison des pertes du Groupe sur les exercices, ils sont considérés comme anti-dilutifs.

### 4. Parties liées et rémunération des mandataires sociaux

La Société entretient des relations habituelles, dans le cadre de la gestion courante du Groupe, avec sa filiale.

Aucun avantage à court terme ou postérieur à l'emploi n'est octroyé aux organes d'administration et de surveillance.

Les rémunérations versées aux organes d'administration et de surveillance s'analysent de la façon suivante :

(K€)	31/12/2010	31/12/2009	31/12/2008
Rémunérations brutes fixes	210	210	200
Rémunérations brutes variables	50	50	20
Jetons de présence	-	-	-
<b>TOTAL</b>	<b>260</b>	<b>260</b>	<b>220</b>

### 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. L'exposition du Groupe au risque de change est faible puisque la quasi-totalité de ses transactions sont effectuée en zone euro.

#### 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, cf note 3.8.

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, le Groupe n'a pas de concentration importante de risque de crédit. 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 du Groupe est réalisé dans le cadre d'une politique de Groupe mise en œuvre par la Direction Financière.

La gestion de la trésorerie est centralisée au siège et est coordonnée à travers les services financiers localisés dans les principales filiales opérationnelles.

La structure du financement du Groupe est principalement basée sur des fonds propres et le recours à des financements publics (OSEO), cf note 3.11.

## Risque de taux

Le Groupe ne présente pas d'endettement auprès d'établissement financier et ne présente donc aucun risque de taux.

## Risque sur actions

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

## 6. Engagements hors bilan

### 6.1. Engagement en matière de locations simples non résiliables

Les engagements pris dans le cadre de location simple se répartissent comme suit :

<b>31/12/2008 (K€)</b>	<b>Redevances à payer d'ici à 1 an</b>	<b>Redevances à payer de 1 à 5 ans</b>	<b>Redevances à payer à plus de 5 ans</b>	<b>Prix d'achat résiduel</b>
Immobilier	357	539		
Autres immobilisations corporelles				
<b>Total</b>	<b>357</b>	<b>539</b>	-	-

<b>31/12/2009 (K€)</b>	<b>Redevances à payer d'ici à 1 an</b>	<b>Redevances à payer de 1 à 5 ans</b>	<b>Redevances à payer à plus de 5 ans</b>	<b>Prix d'achat résiduel</b>
Immobilier	359	180		
Autres immobilisations corporelles				
<b>Total</b>	<b>359</b>	<b>180</b>	-	-

<b>31/12/2010 (K€)</b>	<b>Redevances à payer d'ici à 1 an</b>	<b>Redevances à payer de 1 à 5 ans</b>	<b>Redevances à payer à plus de 5 ans</b>	<b>Prix d'achat résiduel</b>
Immobilier	180			
Autres immobilisations corporelles				
<b>Total</b>	<b>180</b>	-	-	-

La Société dispose de ces locaux en vertu d'une convention d'occupation précaire conclue avec la Société Anonyme de Construction de la Ville de Lyon (dite SACVL) pour une durée maximum de 5

années, ayant commencé à courir le 1er juillet 2006 et qui prendra fin au 30 juin 2011. Le bail a été consenti moyennant un loyer annuel hors charges et hors taxes de K€224. La Société est en cours de finalisation du renouvellement de son bail commercial avec le nouveau propriétaire des locaux, le Grand Lyon et un nouveau bail devrait être signé en début d'année 2012.

## **7. Note sur la transition des normes françaises aux normes IFRS**

### **7.1. Contexte général de mise en œuvre des normes IFRS**

Les premiers comptes publiés sont les comptes consolidés de l'exercice clos au 31 décembre 2010 présentés avec un comparatif au titre des exercices clos les 31 décembre 2009 et 31 décembre 2008, établis suivant le même référentiel.

Concernant l'information à fournir pendant la période de transition, le Groupe Adocia a préparé les informations relatives à l'exercice clos le 31 décembre 2010 sur la transition aux normes IAS/IFRS, en présentant :

- Un rapprochement entre le bilan d'ouverture au 1<sup>er</sup> janvier 2008 en normes françaises et en normes IFRS, correspondant à la date de première application des nouvelles normes ;
- Un rapprochement entre le bilan et le compte de résultat arrêtés au 31 décembre 2008, au 31 décembre 2009 et au 31 décembre 2010 en normes françaises et en normes IFRS.

Les informations financières relatives à l'exercice clos le 31 décembre 2010, ont été préparées selon les normes et interprétations d'application obligatoire à cette date et selon les options retenues par le Groupe.

Pour l'établissement de son bilan d'ouverture, le Groupe n'a retenu aucune des exemptions facultatives prévues par la norme IFRS1.

### 7.1.1. Réconciliation du bilan au 1er janvier 2008 (date de transition aux normes IFRS)

ACTIF	(K€)	Notes	31/12/07		
			CRC 99-02	Ajustements	IFRS
Écarts d'acquisition					0
Immobilisations incorporelles			47	-5	42
Matériel de laboratoire			176		176
Autres immobilisations corporelles			159		159
Participation dans les entreprises associées					0
Actifs financiers			26		26
Actifs d'impôts différés					0
<b>ACTIF NON COURANT</b>			<b>407</b>	<b>-5</b>	<b>403</b>
Stocks			42		42
Autres actifs financiers courants					0
Clients et comptes rattachés					0
Actif d'impôt exigible					0
Autres actifs courants			1 101		1 101
Trésorerie et équivalent de trésorerie			10 272		10 272
<b>ACTIF COURANT</b>			<b>11 415</b>	<b>0</b>	<b>11 415</b>
<b>** TOTAL GENERAL **</b>			<b>11 822</b>	<b>-5</b>	<b>11 818</b>

PASSIF	(K€)	Notes	31/12/07		
			CRC 99-02	Ajustements	IFRS
Capital social			2 800		2 800
Prime d'émission			10 800	-386	10 414
Écarts de conversion du groupe					0
Réserves – part du groupe			-3 514	574	-2 939
Résultat – part du groupe					0
<b>INTERETS MINORITAIRES</b>					<b>0</b>
<b>CAPITAUX PROPRES</b>			<b>10 086</b>	<b>189</b>	<b>10 275</b>
Dettes financières long terme		7.2.2	900	-204	696
Provisions à long terme		7.2.3		11	11
Passifs d'impôt différés					0
Autres passifs non courants					0
<b>PASSIFS NON COURANTS</b>			<b>900</b>	<b>-193</b>	<b>707</b>
Provisions pour risques et charges					0
Dettes financières court terme					0
Autres passifs financiers courants					0
Dettes fournisseurs et comptes rattachés			472		472
Autres passifs courants			364		364
<b>PASSIFS COURANTS</b>			<b>836</b>	<b>0</b>	<b>836</b>
<b>** TOTAL GENERAL **</b>			<b>11 822</b>	<b>-5</b>	<b>11 818</b>

### 7.1.2. Réconciliation du bilan au 31 décembre 2008

ACTIF	(K€)	Notes	31/12/08		IFRS
			CRC 99-02	Ajustements	
Écarts d'acquisition					0
Immobilisations incorporelles			51	-1	50
Matériel de laboratoire			419		419
Autres immobilisations corporelles			344		344
Participation dans les entreprises associées					0
Actifs financiers			26		26
Actifs d'impôts différés					0
<b>ACTIF NON COURANT</b>			<b>840</b>	<b>-1</b>	<b>839</b>
Stocks			19		19
Autres actifs financiers courants					0
Clients et comptes rattachés			1		1
Actif d'impôt exigible					0
Autres actifs courants			1 626	-1	1 625
Trésorerie et équivalent de trésorerie			7 218	1	7 219
<b>ACTIF COURANT</b>			<b>8 864</b>	<b>0</b>	<b>8 865</b>
<b>** TOTAL GENERAL **</b>			<b>9 704</b>	<b>-1</b>	<b>9 704</b>

PASSIF	(K€)	Notes	31/12/08		IFRS
			CRC 99-02	Ajustements	
Capital social			2 800		2 800
Prime d'émission			10 800	-386	10 414
Écarts de conversion du groupe					0
Réserves – part du groupe			-3 514	700	-2 814
Résultat – part du groupe			-4 440	56	-4 384
<b>INTERETS MINORITAIRES</b>					<b>0</b>
<b>CAPITAUX PROPRES</b>			<b>5 647</b>	<b>369</b>	<b>6 016</b>
Dettes financières long terme		7.2.2	1 800	-405	1 395
Provisions à long terme		7.2.3	304	39	342
Passifs d'impôt différés					0
Autres passifs non courants					0
<b>PASSIFS NON COURANTS</b>			<b>2 104</b>	<b>-367</b>	<b>1 737</b>
Provisions pour risques et charges					0
Dettes financières court terme					0
Autres passifs financiers courants					0
Dettes fournisseurs et comptes rattachés			1 564		1 564
Autres passifs courants			391	-4	387
<b>PASSIFS COURANTS</b>			<b>1 954</b>	<b>-4</b>	<b>1 950</b>
<b>** TOTAL GENERAL **</b>			<b>9 704</b>	<b>-1</b>	<b>9 704</b>

### 7.1.3. Réconciliation du compte de résultat au 31 décembre 2008

COMPTE DE RESULTAT (K€)	Notes	31/12/08		
		CRC 99-02	Ajustements	IFRS
Contrats de recherches et revenus de licences		1		1
Subventions, financements publics et crédit d'impôt recherche	7.2.4	0	1 183	1 183
Charges d'exploitation hors dotations et reprises	7.2.1	-5 187	-111	-5 299
Dotations et reprises d'amortissements et provisions		-488	-24	-513
<b>Résultat opérationnel courant</b>		<b>-5 675</b>	<b>1 047</b>	<b>-4 628</b>
Autres produits et charges opérationnels			0	0
<b>Résultat opérationnel</b>		<b>-5 675</b>	<b>1 047</b>	<b>-4 628</b>
<b>Résultat financier</b>		<b>285</b>	<b>-40</b>	<b>244</b>
<b>Résultat avant impôt</b>		<b>-5 390</b>	<b>1 007</b>	<b>-4 384</b>
Charge d'impôt	7.2.4	951	-951	
<b>Résultat net</b>		<b>-4 440</b>	<b>56</b>	<b>-4 384</b>
Intérêts minoritaires				
<b>Résultat net part du groupe</b>		<b>-4 440</b>	<b>56</b>	<b>-4 384</b>

#### 7.1.4. Réconciliation du bilan au 31 décembre 2009

ACTIF	(K€)	Notes	31/12/09	
			CRC 99-02	Ajustements IFRS
Écarts d'acquisition				0
Immobilisations incorporelles			52	52
Matériel de laboratoire			560	560
Autres immobilisations corporelles			265	265
Participation dans les entreprises associées				0
Actifs financiers			26	26
Actifs d'impôts différés				0
<b>ACTIF NON COURANT</b>			<b>903</b>	<b>0</b>
Stocks			54	54
Autres actifs financiers courants				0
Clients et comptes rattachés			2	2
Actif d'impôt exigible				0
Autres actifs courants			2 192	-0
Trésorerie et équivalent de trésorerie			12 683	15
<b>ACTIF COURANT</b>			<b>14 930</b>	<b>15</b>
<b>** TOTAL GENERAL **</b>			<b>15 834</b>	<b>15</b>

PASSIF	(K€)	Notes	31/12/09	
			CRC 99-02	Ajustements IFRS
Capital social			399	399
Prime d'émission			20 881	-591
Écarts de conversion du groupe				0
Réserves – part du groupe			-5 433	895
Résultat – part du groupe			-4 630	-16
<b>INTERETS MINORITAIRES</b>				<b>0</b>
<b>CAPITAUX PROPRES</b>			<b>11 216</b>	<b>288</b>
Dettes financières long terme		7.2.2	1 800	-342
Provisions à long terme		7.2.3	510	69
Passifs d'impôt différés				0
Autres passifs non courants				0
<b>PASSIFS NON COURANTS</b>			<b>2 310</b>	<b>-273</b>
Provisions pour risques et charges				0
Dettes financières court terme				0
Autres passifs financiers courants				0
Dettes fournisseurs et comptes rattachés			1 513	1 513
Autres passifs courants			794	794
<b>PASSIFS COURANTS</b>			<b>2 307</b>	<b>0</b>
<b>** TOTAL GENERAL **</b>			<b>15 834</b>	<b>15</b>

### 7.1.5. Réconciliation du compte de résultat au 31 décembre 2009

COMPTE DE RESULTAT (K€)	Notes	31/12/09		
		CRC 99-02	Ajustements	IFRS
Contrats de recherches et revenus de licences		22		22
Subventions, financements publics et crédit d'impôt recherche	7.2.4	108	1 465	1 573
Charges d'exploitation hors dotations et reprises	7.2.1	-5 738	65	-5 673
Dotations et reprises d'amortissements et provisions		-502	-29	-531
<b>Résultat opérationnel courant</b>		<b>-6 109</b>	<b>1 501</b>	<b>-4 608</b>
Autres produits et charges opérationnels		0	0	0
<b>Résultat opérationnel</b>		<b>-6 109</b>	<b>1 501</b>	<b>-4 608</b>
<b>Résultat financier</b>		<b>14</b>	<b>-53</b>	<b>-38</b>
<b>Résultat avant impôt</b>		<b>-6 095</b>	<b>1 449</b>	<b>-4 646</b>
Charge d'impôt	7.2.4	1 465	-1 465	
<b>Résultat net</b>		<b>-4 630</b>	<b>-16</b>	<b>-4 646</b>
Intérêts minoritaires				
<b>Résultat net part du groupe</b>		<b>-4 630</b>	<b>-16</b>	<b>-4 646</b>

### 7.1.6. Réconciliation du bilan au 31 décembre 2010

ACTIF	(K€)	Notes	31/12/10	
			CRC 99-02	Ajustements IFRS
Écarts d'acquisition				
Immobilisations incorporelles			43	43
Matériel de laboratoire			475	475
Autres immobilisations corporelles			161	161
Participation dans les entreprises associées			0	
Actifs financiers			27	27
Actifs d'impôts différés			0	
<b>ACTIF NON COURANT</b>			<b>706</b>	<b>0</b>
Stocks			112	112
Autres actifs financiers courants			0	
Clients et comptes rattachés			3	3
Actif d'impôt exigible			0	
Autres actifs courants			2 218	-1
Trésorerie et équivalent de trésorerie			11 997	27
<b>ACTIF COURANT</b>			<b>14 331</b>	<b>26</b>
<b>** TOTAL GENERAL **</b>			<b>15 037</b>	<b>26</b>

PASSIF	(K€)	Notes	31/12/10	
			CRC 99-02	Ajustements IFRS
Capital social			445	445
Prime d'émission			24 636	-596
Écarts de conversion du groupe				
Réserves – part du groupe			-10 064	998
Résultat – part du groupe			-4 595	-136
<b>INTERETS MINORITAIRES</b>				
<b>CAPITAUX PROPRES</b>			<b>10 422</b>	<b>265</b>
Dettes financières long terme		7.2.2	2 418	-335
Provisions à long terme		7.2.3	252	97
Passifs d'impôt différés				
Autres passifs non courants				
<b>PASSIFS NON COURANTS</b>			<b>2 670</b>	<b>-239</b>
Provisions pour risques et charges				
Dettes financières court terme				
Autres passifs financiers courants				
Dettes fournisseurs et comptes rattachés			1 230	1 230
Autres passifs courants			716	-0
<b>PASSIFS COURANTS</b>			<b>1 946</b>	<b>-0</b>
<b>** TOTAL GENERAL **</b>			<b>15 037</b>	<b>26</b>

## 7.1.7. Réconciliation du compte de résultat au 31 décembre 2010

COMPTE DE RESULTAT (K€)	Notes	31/12/10		
		CRC 99-02	Ajustements	IFRS
Contrats de recherches et revenus de licences		111		111
Subventions, financements publics et crédit d'impôt recherche	7.2.4	466	1 570	2 036
Charges d'exploitation hors dotations et reprises	7.2.1	-6 560	-123	-6 683
Dotations et reprises d'amortissements et provisions		-72	-28	-101
<b>Résultat opérationnel courant</b>		<b>-6 055</b>	<b>1 418</b>	<b>-4 637</b>
Autres produits et charges opérationnels		0	0	-0
<b>Résultat opérationnel</b>		<b>-6 055</b>	<b>1 418</b>	<b>-4 637</b>
<b>Résultat financier</b>		<b>2</b>	<b>-96</b>	<b>-94</b>
<b>Résultat avant impôt</b>		<b>-6 054</b>	<b>1 322</b>	<b>-4 731</b>
Charge d'impôt	7.2.4	1 459	-1 459	
<b>Résultat net</b>		<b>-4 595</b>	<b>-136</b>	<b>-4 731</b>
Intérêts minoritaires				
<b>Résultat net part du groupe</b>		<b>-4 595</b>	<b>-136</b>	<b>-4 731</b>

## 7.2. Présentations des normes et options retenues pour l'établissement des comptes en IFRS

Les normes IFRS qui ont un impact sur les comptes consolidés du groupe sont les suivantes :

### 7.2.1. Plan d'attribution d'actions gratuites

Le Groupe a mis en place des plans d'attribution d'actions gratuites au profit d'une partie de ses salariés et de son comité scientifique. Ces plans ont été traités selon les prescriptions de la norme IFRS 2.

Par rapport au traitement retenu dans les comptes français, où ces plans représentent des engagements hors bilan, le coût des plans est intégré dans les comptes IFRS dans le résultat de l'exercice auquel il se rapporte. Cette charge est comptabilisée dans le poste charges de personnel.

Ce retraitement n'a pas d'impact sur les capitaux propres du Groupe.

### 7.2.2. Subventions et avances remboursables

Le Groupe a perçu des subventions au titre de programmes de recherches sur des nouvelles technologies (crédit impôt recherche, prêt à taux préférentiel et subvention directe de programme de recherche). A ce titre, les fonds perçus ont été traités selon les dispositions de la norme IAS 20.

Les avances remboursables ont été enregistrées en dettes financières et évaluées au coût amorti, à la date d'octroi de ces avances, selon la norme IAS 39

Les avantages économiques liés aux subventions ont été rapportés au compte de résultat au rythme des avantages octroyés et comptabilisés en autres produits d'exploitation.

Ce retraitement impacte les capitaux propres à hauteur de K€.204 au 1er janvier 2008, de K€.405 au 31/12/2008, K€.342 au 31/12/2009 et K€.335 au 31/12/2010.

### **7.2.3. Avantages postérieurs à l'emploi des salariés**

Le Groupe n'a pas mis en place de régime spécifique de retraite pour ses salariés. Néanmoins les salariés du groupe bénéficient d'un régime d'indemnités de départ à la retraite relatif aux dispositions légales en vigueur en France.

Ces avantages postérieurs à l'emploi n'étaient pas intégrés dans les comptes français et représentaient donc un engagement hors bilan.

Au niveau des comptes IFRS, une provision est inscrite dans les comptes, son évaluation est calculée selon les prescriptions de la norme IAS 19. En raison de son échéance, cette provision est classée en passif non courant.

Ce retraitement impacte les capitaux propres à hauteur de K€.11 au 1er janvier 2008, K€.39 au 31/12/2008, K€.69 au 31/12/2009 et K€.98 au 31/12/2010.

### **7.2.4. Présentation des états financiers**

Conformément à IAS 1, le groupe a choisi une présentation du bilan distinguant les parties courantes et non courantes des actifs et des passifs. S'agissant du compte de résultat, le groupe a choisi une présentation par nature de charge. Le résultat exceptionnel n'est pas reconnu par les IFRS.

## 20.2 Vérification des informations financières historiques annuelles

20.2.1 Rapport d'audit des commissaires aux comptes sur les comptes consolidés établis selon les normes IFRS telles qu'adoptées au sein de l'Union Européenne pour les exercices clos les 31 décembre 2008, 2009 et 2010

« *Au Conseil d'Administration,*

*En notre qualité de commissaires aux comptes de la société Adocia et en application du règlement (CE) n° 809/2004 dans le cadre du projet d'admission des actions de la société sur le marché Euronext Paris, nous avons effectué un audit des comptes consolidés de la société Adocia relatifs aux exercices clos les 31 décembre 2008, 2009 et 2010, inclus au chapitre 20.1 du document de base.*

*Ces comptes consolidés ont été établis sous la responsabilité du conseil d'administration. Il nous appartient, sur la base de notre audit, d'exprimer une opinion sur ces comptes.*

*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.*

*A notre avis, les comptes consolidés établis pour les besoins du document de base présentent sincèrement, dans tous leurs aspects significatifs et au regard du référentiel IFRS tel qu'adopté dans l'Union Européenne, le patrimoine et la situation financière aux 31 décembre 2008, 2009 et 2010, ainsi que le résultat de l'ensemble constitué par les personnes et entités comprises dans la consolidation pour chacun des exercices clos à cette date.*

*Lyon et Villeurbanne, le 15 novembre 2011*

*Les Commissaires aux Comptes*

*ERNST & YOUNG et Autres  
Sylvain LAURIA*

*ODICEO, représenté par  
Jean-Pascal REY Sylvain BOCCON-GIBOD. »*

20.2.2 Indiquer quelles autres informations contenues dans le document d'enregistrement ont été vérifiées par les contrôleurs légaux.

Néant.

20.2.3 Lorsque des informations financières figurant dans le document d'enregistrement ne sont pas tirées des états financiers vérifiés de l'émetteur, en indiquer la source et préciser qu'elles n'ont pas été vérifiées.

Néant.

### 20.3 Informations financières semestrielles

20.3.1 Comptes consolidés établis selon les normes IFRS pour le semestre clos le 30 juin 2011

<b>ETAT DE SITUATION FINANCIERE</b>	<b>Notes</b>	<b>30/06/2011</b>	<b>31/12/2010</b>
<b>ACTIF - (K€)</b>			
Écarts d'acquisition			
Immobilisations incorporelles		12	43
Matériel de laboratoire	4.1	399	475
Autres immobilisations corporelles	4.1	227	161
Participation dans les entreprises associées			
Actifs financiers		27	27
Actifs d'impôts différés			
<b>ACTIF NON COURANT</b>		<b>665</b>	<b>706</b>
Stocks			
		97	112
Autres actifs financiers courants			
Clients et comptes rattachés	4.3	173	3
Actif d'impôt exigible			
Autres actifs courants	4.4	1 717	2 217
Trésorerie et équivalent de trésorerie	4.5	10 447	12 024
<b>ACTIF COURANT</b>		<b>12 435</b>	<b>14 357</b>
<b>** TOTAL GENERAL **</b>		<b>13 100</b>	<b>15 063</b>

<b>ETAT DE SITUATION FINANCIERE</b>	<b>Notes</b>	<b>30/06/2011</b>	<b>31/12/2010</b>
<b>PASSIF - (K€)</b>			
Capital social		446	445
Prime d'émission		24 038	24 039
Écarts de conversion du groupe			
Réserves – part du groupe		-13 734	-9 066
Résultat – part du groupe		-2 908	-4 731
<b>INTERETS NON CONTRÔLANTS</b>			
<b>CAPITAUX PROPRES</b>	<b>4.6</b>	<b>7 842</b>	<b>10 687</b>
Dettes financières long terme	4.7	2 319	2 083
Provisions à long terme	4.8	418	348
Passifs d'impôt différés			
Autres passifs non courants			
<b>PASSIFS NON COURANTS</b>		<b>2 737</b>	<b>2 431</b>
Provisions pour risques et charges			
Dettes financières court terme		22	
Autres passifs financiers courants			
Dettes fournisseurs et comptes rattachés	4.9	1 473	1 230
Autres passifs courants	4.9	1 026	716
<b>PASSIFS COURANTS</b>		<b>2 521</b>	<b>1 946</b>
<b>** TOTAL GENERAL **</b>		<b>13 100</b>	<b>15 063</b>

<b>ETAT DU RESULTAT GLOBAL</b> <b>(K€)</b>	<b>Notes</b>	<b>30/06/2011</b>	<b>30/06/2010</b> <i>non audité</i>
Chiffre d'affaires	4.11	1 037	67
Autres revenus	4.12	1 116	902
<b>Total produits</b>		<b>2 153</b>	<b>969</b>
Charges d'exploitation hors dotations et reprises		-4 768	-3 553
Dotations et reprises d'amortissements et provisions		-274	-283
<b>Résultat opérationnel courant</b>		<b>-2 889</b>	<b>-2 867</b>
Autres produits et charges opérationnels			
<b>Résultat opérationnel</b>	4.10	<b>-2 889</b>	<b>-2 867</b>
Produits financiers		28	
Charges financières		-47	-67
<b>Résultat financier</b>	4.16	<b>-19</b>	<b>-67</b>
<b>Résultat avant impôt</b>		<b>-2 908</b>	<b>-2 934</b>
Charge d'impôt			
<b>Résultat net</b>		<b>-2 908</b>	<b>-2 934</b>
Intérêts non contrôlants			
<b>Résultat net part du groupe</b>		<b>-2 908</b>	<b>-2 934</b>
Résultat de base par action (€)	4.17	-7	-7
Résultat dilué par action (€)	4.17	-7	-7
Autres éléments du résultat global			
<b>Résultat global de l'exercice</b>		<b>-2 908</b>	<b>-2 934</b>

<b>VARIATION DES CAPITAUX PROPRES (K€)</b>	<b>Nombre d'actions</b>	<b>Capital</b>	<b>Primes</b>	<b>Réserves et résultat</b>	<b>Total capitaux propres part du groupe</b>	<b>Intérêts non contrôlants</b>
<b>31/12/2009</b>	<b>399 014</b>	<b>399</b>	<b>20 290</b>	<b>-9 185</b>	<b>11 504</b>	
Résultat de la période				-2 934	-2 934	
Augmentation de capital	7 897	8	568		576	
Paiements fondés sur des actions				60	60	
Autres éléments du résultat global						
Frais d'augmentation de capital			-6			
Autres						
<b>30/06/2010 (non audité)</b>	<b>406 911</b>	<b>407</b>	<b>20 853</b>	<b>-12 059</b>	<b>9 200</b>	
Résultat de la période				-1 797	-1 797	
Augmentation de capital	37 630	38	3 186		3 224	
Réduction de capital						
Paiements fondés sur des actions				59	59	
Autres éléments du résultat global						
Frais d'augmentation de capital						
Autres						
<b>31/12/2010</b>	<b>444 541</b>	<b>445</b>	<b>24 040</b>	<b>-13 797</b>	<b>10 687</b>	
Résultat de la période				-2 908	-2 908	
Augmentation de capital	1 190	1	-1		1 190	
Paiements fondés sur des actions				63	63	
Autres éléments du résultat global						
Frais d'augmentation de capital						
Autres						
<b>30/06/2011</b>	<b>445 731</b>	<b>446</b>	<b>24 039</b>	<b>-16 643</b>	<b>7 842</b>	

<b>TABLEAU DE FLUX DE TRESORERIE</b> <b>(K€)</b>	<b>30/06/2011</b>	<b>30/06/2010</b> <i>non audité</i>
<b>Résultat net</b>	<b>-2 908</b>	<b>-2 934</b>
Dotation nette aux amortissements & provisions (hors actif circulant)	272	283
Plus ou moins value de cession d'actifs immobilisés		
Charges et produits calculés	39	-31
<b>Capacité d'autofinancement après coût de l'endettement financier net et impôt</b>	<b>-2 597</b>	<b>-2 683</b>
Coût de l'endettement financier net	47	66
Charge d'impôt (y compris impôts différés)		
<b>Capacité d'autofinancement avant coût de l'endettement financier net et impôt</b>	<b>-2 551</b>	<b>-2 617</b>
Impôts versés		
<b>Variation du BFR (y compris avantages au personnel)</b>	<b>898</b>	<b>825</b>
<b>FLUX NET DE TRESORERIE GENERE PAR L'ACTIVITE</b>	<b>-1 652</b>	<b>-1 792</b>
Acquisitions d'immobilisations corporelles & incorporelles	-93	-87
Cessions d'immobilisations corporelles & incorporelles		
Acquisitions d'actifs financiers non courants		-0
Cession d'actifs financiers non courants		
Autres flux liés aux opérations d'investissement		
<b>FLUX NET DE TRESORERIE LIE AUX OPERATIONS D'INVESTISSEMENT</b>	<b>-93</b>	<b>-87</b>
Augmentation de capital		575
Nouveaux emprunts et avances conditionnées	168	450
Remboursements d'emprunts et d'avances conditionnées		
Intérêts financiers nets versés		
Autres flux liés aux opérations de financement		
<b>FLUX NET DE TRESORERIE LIE AUX OPERATIONS DE FINANCEMENT</b>	<b>168</b>	<b>1 025</b>
<b>VARIATION DE LA TRESORERIE NETTE</b>	<b>-1 577</b>	<b>-854</b>
Trésorerie d'ouverture	12 024	12 698
Trésorerie de clôture	10 447	11 843

Analyse détaillée de la variation du besoin de fond de roulement (BFR):

<b>BFR</b> <b>(K€)</b>	<b>Variation</b> <b>2011/2010</b>	<b>Variation</b> <b>2010/2009</b>
Stocks	-16	67
Clients et comptes rattachés	171	-1
Autres créances et avances	-548	-819
Comptes de régularisation actif	48	-27
Fournisseurs et comptes rattachés	242	135
Autres dettes	304	-23
Comptes de régularisation passif	6	-67
<b>Variation du BFR</b>	<b>-898</b>	<b>-825</b>

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

<b>TRESORERIE NETTE</b> <b>(K€)</b>	<b>30/06/2011</b>	<b>31/12/2010</b>	<b>30/06/2010</b> <i>non audité</i>
Valeurs mobilières de placement (échéance < 3 mois)	10 394	11 922	11 676
Disponibilités	53	102	167
<b>Trésorerie nette</b>	<b>10 447</b>	<b>12 024</b>	<b>11 843</b>

## **ANNEXE AUX ETATS FINANCIERS CONSOLIDES ARRETES AU 30 JUIN 2011**

**Sauf indication contraire les montants mentionnés dans cette note  
annexe sont en milliers d'€**

### **1. Présentation de l'activité et des événements majeurs**

#### **1.1 Information relative à la Société et a son activité**

ADOCIA est une société par actions simplifiée de droit français créée le 22 décembre 2005. Son activité est centrée sur la recherche et le développement de produits innovants pour le traitement des maladies chroniques.

Les états financiers consolidés résumés aux normes IFRS d'ADOCIA pour la période du 1<sup>er</sup> janvier au 30 juin 2011 ont été arrêtés par le conseil d'administration du 27 septembre 2011 et autorisés à la publication.

La Société et ses filiales sont ci-après dénommées « le Groupe » ou « le groupe ADOCIA »

#### **1.2 Événements postérieurs au 30 juin 2011**

Afin de pouvoir financer ses différents projets de recherche et développement, Adocia prépare son introduction en Bourse sur le marché Euronext dans le but de lever un montant de l'ordre de 20 à 25 millions d'euros de capitaux qui lui seront nécessaires pour les 3 ans à venir. Les conditions et modalités de cette opération seront décrites dans un prospectus qui devrait être déposé à l'AMF prochainement.

En date du 16 août 2011, la filiale Biodex S.A. a fait l'objet d'une transmission universelle de patrimoine (TUP) au profit de la société Adocia S.A. Cette opération n'aura pas d'impact sur les comptes consolidés.

### **2. Méthodes et principes comptables retenus pour l'établissement des comptes consolidés**

#### **2.1 Principes d'établissement des comptes du Groupe**

##### **Déclaration de conformité**

Le Groupe ADOCIA a établi ses comptes consolidés 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.

Ce référentiel, disponible sur le site de la Commission européenne ([http://ec.europa.eu/internal\\_market/accounting/ias\\_fr.htm](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).

Les principes et méthodes comptables du Groupe sont décrits ci-après. Dans certains cas, les normes IFRS laissent le choix entre l'application d'un traitement de référence ou d'un autre traitement autorisé.

Les principales options retenues par le Groupe sont indiquées ci-après.

## **Principes de préparation des états financiers**

Les états financiers consolidés semestriels, présentés de manière résumée, ont été préparés conformément à la norme internationale d'information financière IAS 34 (« Information financière intermédiaire »).

Les états financiers consolidés semestriels ne comportent pas toutes les informations et annexes telles que présentées dans les états financiers annuels. De ce fait, il convient d'en effectuer la lecture en parallèle avec les états financiers consolidés du Groupe au 31 décembre 2010.

Les états financiers consolidés du Groupe pour l'exercice clos le 31 décembre 2010 sont disponibles sur le site internet [www.adocia.com](http://www.adocia.com).

## **Continuité d'exploitation**

L'hypothèse de la continuité d'exploitation a été retenue compte tenu de la capacité financière de la Société (trésorerie disponible) au regard de ses besoins de financement des 12 prochains mois.

## **Méthodes comptables**

### Normes, amendement de normes et interprétations applicables à partir de l'exercice ouvert au 1<sup>er</sup> janvier 2011

Les révisions de normes, nouvelles normes et interprétations suivantes sont d'application obligatoire pour l'exercice 2011 :

- IFRIC 19 – Extinction des passifs financiers avec des instruments de capitaux ;
- Amendement IAS 32 – Classement des émissions de droits ;
- Amendement IFRIC 14 : – Paiements d'avance d'exigences de financement minimal ;
- IAS 24 révisée – Informations à fournir sur les parties liées ;
- Améliorations annuelles des normes IFRS (6 mai 2010).

Ces nouveaux textes publiés par l'IASB n'ont pas eu d'incidence significative sur les comptes du Groupe.

### Textes publiés par l'IASB et d'application obligatoire postérieurement au 30 juin 2011 mais non appliqués par l'Union Européenne

Sous réserve de leur adoption définitive par l'Union européenne, les normes, amendements de normes et interprétations, publiées par l'IASB et présentées ci-dessous, sont d'application obligatoire postérieurement au 30 juin 2011 :

- Amendement IAS 1 – Présentation des états financiers (applicable aux périodes annuelles ouvertes à compter du 1<sup>er</sup> janvier 2013) ;
- Amendement IAS 12 – Impôt différé : recouvrement des actifs sous-jacents (applicable aux périodes annuelles ouvertes à compter du 1<sup>er</sup> janvier 2012) ;
- Amendement IFRS 7 « Instruments financiers » : informations à fournir dans le cadre de transferts d'actifs financiers (applicable à compter du 1<sup>er</sup> juillet 2011) ;

- Amendement IAS 19 – Avantages du personnel : comptabilisation des régimes à prestations définies (applicable aux périodes annuelles ouvertes à compter du 1er janvier 2013) ;
- IFRS 9 – Instruments financiers : classifications et évaluations (applicable aux périodes annuelles ouvertes à compter du 1<sup>er</sup> janvier 2013) ;
- IFRS 10 – Etats financiers consolidés (applicable aux périodes annuelles ouvertes à compter du 1<sup>er</sup> janvier 2013) ;
- IFRS 11 – « Accords conjoints » (applicable aux périodes annuelles ouvertes à compter du 1<sup>er</sup> janvier 2013) ;
- IFRS 12 – Information à fournir sur les participations dans les autres entités (applicable aux périodes annuelles ouvertes à compter du 1<sup>er</sup> janvier 2013) ;
- IFRS 13 – Evaluation de la juste valeur (applicable aux périodes annuelles ouvertes à compter du 1<sup>er</sup> janvier 2013) ;
- IAS 28 révisée – Participations dans les entreprises associées et co-entreprises (applicable aux périodes annuelles ouvertes à compter du 1<sup>er</sup> janvier 2013).

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

## **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 du Groupe ; 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 ces comptes semestriels consolidés, 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 consolidés clos le 31 décembre 2010.

## **3. Faits marquants**

Le 1<sup>er</sup> semestre 2011 a été marqué par la signature de contrats de recherche et développement avec des groupes pharmaceutiques qui ont généré des revenus à hauteur de K€.1.037.

#### 4. Compléments d'information relatifs à certaines rubriques du bilan et du compte de résultat

##### 4.1 Immobilisations corporelles

<b>VALEURS BRUTES (K€)</b>	<b>Matériel de laboratoire</b>	<b>Agencements et installations</b>	<b>Mobilier, matériel de bureau</b>	<b>Total</b>
<b>Valeur au 31 décembre 2010</b>	<b>1 021</b>	<b>253</b>	<b>308</b>	<b>1 582</b>
Acquisitions	17	33	102	152
Cessions			-2	-2
<b>Valeur au 30 juin 2011</b>	<b>1 038</b>	<b>286</b>	<b>408</b>	<b>1 731</b>

<b>AMORTISSEMENTS ET DEPRECIATIONS (K€)</b>	<b>Matériel de laboratoire</b>	<b>Agencements et installations</b>	<b>Mobilier, matériel de bureau</b>	<b>Total</b>
<b>Valeur au 31 décembre 2010</b>	<b>546</b>	<b>201</b>	<b>199</b>	<b>946</b>
Dotations	93	25	44	162
Reprises / Sorties			-2	-2
<b>Valeur au 30 juin 2011</b>	<b>639</b>	<b>226</b>	<b>241</b>	<b>1 105</b>

<b>VALEURS NETTES (K€)</b>	<b>Matériel de laboratoire</b>	<b>Agencements et installations</b>	<b>Mobilier, matériel de bureau</b>	<b>Total</b>
<b>Valeur au 31 décembre 2010</b>	<b>475</b>	<b>53</b>	<b>108</b>	<b>636</b>
Acquisitions/(Dotations) (Cessions)/reprises	-76	8	58	-10
			-0	-0
<b>Valeur au 30 juin 2011</b>	<b>399</b>	<b>61</b>	<b>166</b>	<b>626</b>

Le groupe possède un seul bien financé par crédit-bail dont la valeur d'acquisition est de K€.68, financé sur 3 ans.

##### 4.2 Compléments d'information relatifs aux impôts différés

Sur la base des mêmes règles que celles du 31 décembre 2010, le Groupe n'a pas reconnu d'impôt différé actif au 30 juin 2011.

##### 4.3 Créances clients

<b>CREANCES CLIENTS (K€)</b>	<b>30/06/2011</b>	<b>31/12/2010</b>
Valeur brute	173	3
Dépréciation	0	0
<b>Valeur nette totale</b>	<b>173</b>	<b>3</b>

L'intégralité des créances clients sont non échues.

#### 4.4 Autres actifs courants

<b>AUTRES ACTIFS COURANTS</b>	<b>30/06/2011</b>	<b>31/12/2010</b>
<b>(K€)</b>		
Crédit d'impôt recherche	1 052	1 459
Créances de TVA	347	275
Fournisseurs débiteurs	63	144
Charges constatées d'avance	156	108
Divers	99	232
<b>Total Autres Actifs Courants</b>	<b>1 717</b>	<b>2 217</b>

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

Le crédit d'impôt recherche au 30 juin 2011 est estimé sur la base des dépenses de recherche engagées à cette date et éligibles au crédit d'impôt recherche.

Les charges constatées d'avance se rapportent à des dépenses courantes.

Le poste divers comprend, outre les créances sociales et autres créanciers divers, les subventions à recevoir (K€.84 à fin juin 2011).

#### 4.5 Classement et juste valeur des actifs financiers

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

<b>ACTIFS FINANCIERS</b>	<b>30-juin-11</b>		<b>Valeur au bilan selon IAS 39</b>			<b>30-juin-11</b>
	<b>Note</b>	<b>Valeur au bilan</b>	<b>Actifs évalués en juste valeur par résultat</b>	<b>Actifs détenus jusqu'à l'échéance</b>	<b>Prêts et créances</b>	
Actifs financiers non courants		27			27	27
Créances clients		173			173	173
Autres actifs financiers courants		1 717			1 717	1 717
Trésorerie disponible		53	53			53
Equivalents de trésorerie (OPCVM)		7 894	7 894			7 894
Dépôts à terme		2 500	2 500			2 500
<b>Total actifs</b>		<b>12 364</b>	<b>10 447</b>	<b>0</b>	<b>1 917</b>	<b>0</b>

## 4.6 Capitaux propres

### Capital social

	Nombre d'actions	dont actions de préférence	Nominal (Euros)
<b>Au 31 décembre 2010</b>	<b>444 541</b>	<b>443 351</b>	<b>444 541</b>
07/03/2011 - Attribution d'actions gratuites	1 050		1 050
20/06/2011 - Attribution d'actions gratuites	140		140
<b>Au 30 juin 2011</b>	<b>445 731</b>	<b>443 351</b>	<b>445 731</b>

Aucune action de préférence n'a été émise sur l'exercice.

### Bon de souscription et options de souscription d'actions

Il n'y a plus aucun bon de souscription en circulation au 30/06/2011, hormis les BSA Ratchet (cf paragraphe « BSA Ratchet » de la note 4.6).

### Actions gratuites

Date d'AG / Type	Nb de droits attribués	Nb d'actions émises	nb de droits annulés	Nombre maximum d'actions à émettre
20/01/2008 - Actions gratuites	4 200	-2 100		2 100
06/06/2008 - Actions gratuites	1 120	-280	-560	280
15/12/2009 - Actions gratuites	560			560
05/03/2010 - Actions gratuites	560			560
07/12/2010 - Actions gratuites	560			560
<b>Au 30 juin 2011</b>	<b>7 000</b>	<b>-2 380</b>	<b>-560</b>	<b>4 620</b>

### Rémunération sous forme d'actions gratuites

ACTIONS GRATUITES - Date de décision de l'AGE	23/01/2008				06/06/2008				15/12/2009			
	Date d'attribution par le conseil d'administration											
Nombre d'années de vesting	2	3	4	5	2	3	4	5	2	3	4	5
Condition de performance	Non	Non	Non	Non	Non	Non	Non	Non	Non	Non	Non	Non
Nombre total d'actions gratuites attribuées	1 120	1 120	1 120	1 120	140	140	140	140	140	140	140	140
Valeur de l'action à la date d'octroi (Euros)	85.71	85.71	85.71	85.71	85.71	85.71	85.71	85.71	85.71	85.71	85.71	85.71
Juste valeur d'une action gratuite (Euros)	85.71	85.71	85.71	85.71	85.71	85.71	85.71	85.71	85.71	85.71	85.71	85.71
Valorisation initiale (milliers d'Euros)	96	96	96	96	12	12	12	12	12	12	12	12
<b>Nombre d'actions gratuites au 31/12/2010</b>	<b>0</b>	<b>1 050</b>	<b>1 050</b>	<b>1 050</b>	<b>0</b>	<b>140</b>						
Nombre d'actions gratuites attribuées												
Nombre d'actions gratuites annulées												
Nombre d'actions gratuites attribuées définitivement	-1 050				-140							
<b>Nombre d'actions gratuites au 30/06/2011</b>	<b>0</b>	<b>0</b>	<b>1 050</b>	<b>1 050</b>	<b>0</b>	<b>0</b>	<b>140</b>	<b>140</b>	<b>140</b>	<b>140</b>	<b>140</b>	<b>140</b>
Charges comptables 30/06/2011 (milliers d'Euros)	36				5				8			

<b>ACTIONS GRATUITES - Date de décision de l'AGE</b>									<b>Total</b>
<b>Date d'attribution par le conseil d'administration</b>	05/03/2010				07/12/2010				
Nombre d'années de vesting	2	3	4	5	2	3	4	5	
Condition de performance	Non								
Nombre total d'actions gratuites attribuées	140	140	140	140	140	140	140	140	6 720
Valeur de l'action à la date d'octroi (Euros)	85.71	85.71	85.71	85.71	85.71	85.71	85.71	85.71	
Juste valeur d'une action gratuite (Euros)	85.71	85.71	85.71	85.71	85.71	85.71	85.71	85.71	
Valorisation initiale (milliers d'Euros)	12	12	12	12	12	12	12	12	576
<b>Nombre d'actions gratuites au 31/12/2010</b>	<b>140</b>	<b>5 250</b>							
Nombre d'actions gratuites attribuées									-
Nombre d'actions gratuites annulées									0
Nombre d'actions gratuites attribuées définitivement									-1 190
<b>Nombre d'actions gratuites au 30/06/2011</b>	<b>140</b>	<b>4 060</b>							
Charges comptables 30/06/2011 (milliers d'Euros)			8				8		64

### BSA ratchet

Lors de plusieurs augmentations de capital, la société Adocia a émis des actions nouvelles auxquelles étaient attachées des bons de souscription d'actions à des fins de protection anti-dilutive, donnant droit de souscrire à des actions nouvelles par application d'un mécanisme de correction de valorisation assurant aux souscripteurs un réajustement conditionnel du prix de souscription. Ces BSA deviendront caducs de plein droit le jour de l'admission des titres de la Société sur un marché réglementé et ne seront plus exerçable après cette date.

### Dividendes

Il n'y a eu aucune décision de distribution de dividendes sur le 1<sup>er</sup> semestre 2011.

#### **4.7 Dettes financières**

<b>Dettes financières</b>	<b>Courant</b>	<b>Non courant</b>	<b>Total</b>	<b>Dont concours bancaires</b>
Avances remboursables		2 285	2 285	
Autres dettes financières	22	35	57	0
<b>Total dettes financières</b>	<b>22</b>	<b>2 319</b>	<b>2 341</b>	<b>0</b>

### Avances remboursables

<b>Avances remboursables</b>	<b>K€</b>	<b>Coût historique</b>
<b>Valeur au 31 décembre 2010</b>	<b>2 083</b>	<b>2 418</b>
Octroi de l'exercice	168	168
Remboursement de l'exercice		
Subvention	-13	
Charges financières	47	
<b>Valeur au 30 juin 2011</b>	<b>2 285</b>	<b>2 586 (A)</b>

En avril 2010, OSEO a accordé à ADOCIA une aide de K€.840 sur son programme Insuline humaine. Cette aide a été accordée sous forme d'une avance remboursable de K€.420 et d'une subvention de

K€.420. Au cours du premier semestre 2011, la Société a encaissé K€.168 au titre de l'avance remboursable et K€.168 au titre de la subvention. Compte tenu des dépenses supportées sur le projet et du calendrier des subventions versées par FEDER, un produit complémentaire de K€.84 a été comptabilisé à fin juin 2011.

La juste valeur des avances reçues a été déterminée sur la base d'un taux d'intérêt de 4,5%/an.

(A)	30/06/2011	Inférieur à 1 an	De 2 à 5 ans	A plus de 5 ans
Avance Ostéoporose	2 250	300	1 950	
Avance Insuline	336		336	

#### Autres dettes financières

Les autres dettes financières concernent un engagement de crédit-bail pris au cours du semestre à hauteur de K€.68 et remboursé sur la période pour K€.11.

#### 4.8 Provisions

PROVISIONS (K€)	Avantages au personnel	Autres provisions LT	Provisions pour risques et charges - part à moins d'un an	Total
<b>Valeur au 31 décembre 2010</b>	<b>98</b>	<b>250</b>		<b>348</b>
Dotations	35	35		70
Reprise avec utilisation				
Reprises sans utilisation				
<b>Valeur au 30 juin 2011</b>	<b>132</b>	<b>285</b>		<b>418</b>

#### 4.9 Fournisseurs et autres passifs courants

Les passifs courants du Groupe s'analysent comme suit :

(K€)	30/06/2011	31/12/2010
Comptes auxiliaires	569	487
Effets à payer		
Factures non parvenues	904	743
<b>Fournisseurs</b>	<b>1 473</b>	<b>1 230</b>
Clients créditeurs		
Dettes fiscales et sociales	953	644
Autres dettes		5
Produits constatés d'avance	73	67
<b>Autres Passifs courants</b>	<b>1 026</b>	<b>716</b>
<b>Total Passifs Courants Exploitation</b>	<b>2 499</b>	<b>1 946</b>

L'intégralité des dettes fournisseurs et des autres passifs courants a une échéance à moins d'un an.

Les produits constatés d'avance (K€.73) concernent des facturations de l'exercice pour des développements clients en cours à la clôture.

Les dettes fiscales et sociales se décomposent de la façon suivante :

<b>DETTES FISCALES ET SOCIALES</b>	<b>30/06/2011</b>	<b>31/12/2010</b>
<b>(K€)</b>		
Rémunérations dues	371	303
Dettes auprès des organismes sociaux	499	294
Taxe sur la valeur ajoutée	72	6
Autres dettes fiscales et sociales	10	41
<b>Dettes fiscales et sociales</b>	<b>953</b>	<b>644</b>

Le poste « autres dettes fiscales et sociales » comprend les charges à payer sociales et fiscales.

#### 4.10 Résultat opérationnel

<b>COMPTE DE RESULTAT</b>	<b>Notes</b>	<b>30/06/2011</b>	<b>30/06/2010</b>
<b>(K€)</b>			<i>non audité</i>
Chiffre d'affaires	4.11	1 037	67
Autres revenus	4.12	1 116	902
<b>Produits</b>		<b>2 153</b>	<b>969</b>
Achats consommés		-234	-156
Charges de personnel	4.14	-2 021	-1 596
Charges externes	4.13	-2 486	-1 783
Impôts et taxes		-27	-18
Dotations aux amortissements & provisions	4.15	-274	-283
Autres produits et charges opérationnels courants			
<b>Charges opérationnelles</b>		<b>-5 042</b>	<b>-3 836</b>
<b>Résultat opérationnel courant</b>		<b>-2 889</b>	<b>-2 867</b>
Charges et produits opérationnels non courants			
<b>Résultat opérationnel</b>		<b>-2 889</b>	<b>-2 867</b>

Répartition des charges par destination :

<b>COMPTE DE RESULTAT PAR DESTINATION</b>	<b>30/06/2011</b>	<b>30/06/2010</b>
<b>(K€)</b>		<i>non audité</i>
Charges opérationnelles		
Frais de recherche et développement	-4 386	-3 367
Coûts administratifs	-656	-468
<b>Charges opérationnelles</b>	<b>-5 042</b>	<b>-3 836</b>

Les frais de recherches et développements se décomposent comme suit :

<b>FRAIS DE RECHERCHE ET DEVELOPPEMENT</b> <b>(K€)</b>	<b>30/06/2011</b>	<b>30/06/2010</b> <i>non audité</i>
Achats consommés	-234	-156
Charges de personnel	-1 623	-1 316
Charges externes	-2 288	-1 647
Impôts et taxes	-22	-15
Dotation aux amortissements & provisions	-220	-233
<b>Total frais de recherche et développement</b>	<b>-4 386</b>	<b>-3 367</b>

#### 4.11 Chiffre d'affaires

<b>Chiffre d'affaires</b> <b>(K€)</b>	<b>30/06/2011</b>	<b>30/06/2010</b> <i>non audité</i>
Contrats de recherche	1 037	67
Revenus de licence		
Autres		
<b>Total subventions</b>	<b>1 037</b>	<b>67</b>

#### 4.12 Autres revenus

<b>AUTRES REVENUS</b> <b>(K€)</b>	<b>30/06/2011</b>	<b>30/06/2010</b> <i>non audité</i>
Financements de projets	64	85
Crédit impôt recherche	1 052	813
Autres		4
<b>Total subventions</b>	<b>1 116</b>	<b>902</b>

#### 4.13 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.

#### 4.14 Charges de personnel

Les charges de personnel se répartissent de la manière suivante :

<b>CHARGES DE PERSONNEL</b> <b>(K€)</b>	<b>30/06/2011</b>	<b>30/06/2010</b> <i>non audité</i>
Salaires et indemnités	1 453	1 293
Charges sociales	569	304
<b>Total Charges de personnel</b>	<b>2 021</b>	<b>1 596</b>

<b>EFFECTIFS</b>	<b>30/06/2011</b>	<b>30/06/2010</b>
		<i>non audité</i>
Techniciens	27	27
Cadres	29	24
<b>Effectif total</b>	<b>56</b>	<b>51</b>

Au 30 juin 2011, la Société comptait 22 chercheurs titulaires d'un doctorat.

Plus de 80% des effectifs sont directement affectés aux opérations de recherche et développement.

#### **4.15 Amortissements et pertes de valeurs**

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

<b>AMORTISSEMENT ET PERTE DE VALEUR (K€)</b>	<b>30/06/2011</b>	<b>30/06/2010</b>
		<i>non audité</i>
Dotations immobilisations corporelles	162	158
Dotations immobilisations incorporelles	42	8
Dotations immobilisations crédit-bail		
<b>Amortissement et provisions sur Immobilisations</b>	<b>204</b>	<b>166</b>
Provisions pour risques et charges (dotations)	70	117
Provisions sur actif circulant (dotations)		
Reprises		
<b>Dotations/Reprises aux Amortissements et Provisions</b>	<b>274</b>	<b>283</b>

#### **4.16 Résultat financier**

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

<b>RESULTAT FINANCIER (K€)</b>	<b>30/06/2011</b>	<b>30/06/2010</b>
		<i>non audité</i>
Produits de trésorerie et équivalents de trésorerie	9	
Intérêts sur avances OSEO	-47	-66
<b>Coût de l'endettement financier net</b>	<b>-39</b>	<b>-66</b>
Pertes et Gains de change		
Autres produits et charges financières	19	-2
<b>Résultat financier</b>	<b>-19</b>	<b>-67</b>

#### 4.17 Résultat par action

	30/06/2011	30/06/2010
		<i>non audité</i>
<b>Résultat net consolidé (K€)</b>	<b>-2 908</b>	<b>-2 934</b>
Nombre moyens d'actions	445 220	402 581
<b>Résultat net par action (€)</b>	<b>-7</b>	<b>-7</b>

Les instruments de capitaux propres en circulation ne sont pas intégrés dans le calcul du résultat par action car en raison des pertes du Groupe sur les exercices, ils sont considérés comme anti-dilutifs.

#### 5. Parties liées et rémunération des mandataires sociaux

La Société entretient des relations habituelles, dans le cadre de la gestion courante du Groupe, avec sa filiale.

Aucun avantage à court terme ou postérieur à l'emploi n'est octroyé aux organes d'administration et de surveillance.

Les rémunérations versées aux organes d'administration et de surveillance s'analysent de la façon suivante :

(K€)	30/06/2011	30/06/2010
		<i>non audité</i>
Rémunérations brutes fixes	99	97
Rémunérations brutes variables	50	50
Jetons de présence	-	-
<b>TOTAL</b>	<b>149</b>	<b>147</b>

#### 6. Engagement hors bilan

La Société n'a pas pris de nouveaux engagements sur le 1er semestre.

La Société dispose de ces locaux en vertu d'une convention d'occupation précaire conclue avec la Société Anonyme de Construction de la Ville de Lyon (dite SACVL) pour une durée maximum de 5 années, ayant commencé à courir le 1er juillet 2006 et ayant pris fin au 30 juin 2011. Le bail a été consenti moyennant un loyer annuel hors charges et hors taxes de K€.224. Après révisions annuelles successives, le loyer s'élève à ce jour à K€.229 hors charges et hors taxes. La Société est en cours de négociation pour le renouvellement de son bail commercial avec le nouveau propriétaire des locaux, le Grand Lyon. Un nouveau bail devrait être signé en début d'année 2012.

### 20.3.2 Rapport des commissaires aux comptes sur les comptes consolidés établis selon normes IFRS telles qu'adoptées au sein de l'Union Européenne pour le semestre clos le 30 juin 2011

« Au conseil d'Administration,

*En notre qualité de commissaires aux comptes de la société Adocia et en application du règlement (CE) n° 809/2004 dans le cadre du projet d'admission des actions de la société sur le marché Euronext Paris, nous avons effectué un examen limité des comptes semestriels consolidés résumés de la société Adocia relatifs à la période du 1er janvier au 30 juin 2011, inclus dans le chapitre 20.3.1 du document de base.*

*Nous précisons que votre société établissant pour la première fois des comptes semestriels consolidés au 30 juin 2011, les informations relatives à la période du 1er janvier au 30 juin 2010 présentées à titre comparatif n'ont pas fait l'objet d'un audit ou d'un examen limité.*

*Ces comptes semestriels consolidés résumés ont été établis sous la responsabilité de votre conseil d'administration. Il nous appartient, sur la base de notre examen limité, d'exprimer notre conclusion sur ces comptes.*

*Nous avons effectué notre examen limité selon les normes d'exercice professionnel applicables en France. Un examen limité consiste essentiellement à s'entretenir avec les membres de la direction en charge des aspects comptables et financiers et à mettre en œuvre des procédures analytiques. Ces travaux sont moins étendus que ceux requis pour un audit effectué selon les normes d'exercice professionnel applicables en France. En conséquence, l'assurance que les comptes, pris dans leur ensemble, ne comportent pas d'anomalies significatives obtenue dans le cadre d'un examen limité est une assurance modérée, moins élevée que celle obtenue dans le cadre d'un audit.*

*Sur la base de notre examen limité, nous n'avons pas relevé d'anomalies significatives de nature à remettre en cause la conformité des comptes semestriels consolidés résumés avec la norme IAS 34 – norme du référentiel IFRS telle qu'adoptée dans l'Union Européenne relative à l'information financière intermédiaire.*

*Lyon et Villeurbanne, le 15 novembre 2011*

*Les Commissaires aux Comptes*

*ERNST & YOUNG et Autres  
Sylvain LAURIA*

*ODICEO, représenté par  
Jean-Pascal REY      Sylvain BOCCON-GIBOD»*

## **20.4 Politique de distribution des dividendes**

### 1.4.1 Dividendes versés au cours des trois derniers exercices

Néant.

### 1.4.2 Politique de distribution des dividendes

La Société se positionne en tant que valeur de croissance et n'entend pas, à la date d'enregistrement du présent document de base, adopter une politique de versement de dividendes réguliers.

## **20.5 Procédures judiciaires et d'arbitrage**

La Société n'a été impliquée, au cours de la période de 12 mois précédant la date d'enregistrement du présent document de base, 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 menacé d'une telle procédure à la date d'enregistrement du présent document de base.

## **20.6 Changement significatif de la situation financière ou commerciale**

Il n'y a pas eu, à la connaissance de la Société, de changement significatif de la situation financière ou commerciale du Groupe depuis le 30 juin 2011.

## 21. INFORMATIONS COMPLEMENTAIRES

### 21.1 Capital social

#### 21.1.1 Montant du capital social

À la date d'enregistrement du présent document de base, le capital de la Société s'élève à 445.871 euros divisé en 4.458.710 actions de 0,10 euro de nominal chacune, entièrement libérées, dont 1.400.000 actions de préférence de catégorie B dénommées « APB », 3.033.510 actions de préférence de catégorie A, dénommées « APABSA », et 25.200 actions ordinaires dénommées « AO ».

Sous réserve de l'admission des actions aux négociations des actions sur le marché réglementé de NYSE Euronext à Paris, l'ensemble des actions seront converties en actions ordinaires et l'intégralité du capital sera constituée d'actions ordinaires.

#### 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

À la date d'enregistrement du présent document de base, la Société ne détient aucune de ses actions ou par un tiers pour son compte.

L'assemblée générale mixte de la Société réunie le 24 octobre 2011 a autorisé, pour une durée de dix-huit mois à compter de l'assemblée (étant rappelé que cette autorisation ne pourra être utilisée par la Société avant l'admission des actions de la Société aux négociations sur le marché réglementé de NYSE Euronext à Paris) 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 :**

- de favoriser l'animation et la liquidité des titres de la Société dans le cadre d'un contrat de liquidité à conclure avec un prestataire de services d'investissement indépendant, conforme à la charte de déontologie reconnue par l'AMF le 21 mars 2011 ;
- de permettre d'honorer des obligations liées à des programmes d'options sur actions, d'attribution d'actions gratuites, d'épargne salariale ou autres allocations d'actions aux salariés de la Société ou d'une entreprise associée ;
- de remettre des actions à l'occasion de l'exercice de droits attachés à des valeurs mobilières donnant accès au capital ;

- d'acheter des actions pour conservation et remise ultérieure à l'échange ou en paiement dans le cadre d'opérations éventuelles de croissance externe ; ou
- l'annulation de tout ou partie des titres ainsi rachetés.

**Prix d'achat maximum** : 400 % du prix par action dans le cadre de l'introduction en bourse sur la base du capital social post-division par 10 de la valeur nominale des actions, hors frais et commissions et ajustements éventuels afin de tenir compte d'opérations sur le capital ;

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.

#### 21.1.5 Capital potentiel

A la date d'enregistrement du présent document de base, les titres donnant accès au capital sont de deux natures différentes. Le détail figure ci-dessous :

##### - Plan de bons de souscription d'actions (BSA)

	BSA <sub>06-2011</sub>	BSA <sub>09-2011</sub>
Date d'assemblée	17 juin 2011	17 juin 2011
Date décision du président	Par AG	27 septembre 2011
Nombre de BSA autorisés	140	70
Nombre de BSA émis	140	70
Nombre total d'actions pouvant être souscrites (1)	1.400	700
<i>Dont le nombre pouvant être souscrits par les mandataires sociaux</i>	0	0
Nombre de bénéficiaires non mandataire	1	1
Point de départ d'exercice des BSA	17 juin 2011	27 septembre 2011
Date d'expiration des BSA	17 juin 2021	27 septembre 2021
Prix d'émission du BSA	gratuit	gratuit
Prix d'exercice du BSA (1)	85,71€ (soit 8,571€ par action)	85,71€ (soit 8,571€ par action)
Modalités d'exercice	(2)	(2)
Nombre d'actions souscrites à la date d'enregistrement	0	0

du document de base (1)		
Nombre cumulé de BSA caducs ou annulés à la date d'enregistrement du document de base	0	0
BSA restants à la date d'enregistrement du document de base	140	70
Nombre total d'actions pouvant être souscrites à la date d'enregistrement du document de base (1)	1.400	700

(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.

A la date d'enregistrement du document de base, l'exercice intégral de l'ensemble des BSA attribués pourrait conduire à la création de 210 actions ordinaires nouvelles d'un euro de nominal, (soit 2.100 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).

#### - Actions gratuites (AGA)

Date d'attribution	23/01/2008	6/06/2008	15/12/2009	05/03/2010	07/12/2010	TOTAL
Nombre d'actions gratuites attribuées <sup>(1)</sup>	42.000	5.600	5.600	5.600	5.600	<b>64.400</b>
Actions acquises en cours de conservation	21.000	2.800	1.400	0	0	<b>25.200</b>
Actions attribuées mais non encore acquises	21.000	2.800	4.200	5.600	5.600	<b>39.200</b>

(1) L'attribution des actions aux bénéficiaires 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% après un délai de trois ans suivant la date d'attribution des actions,
- 25% après un délai de quatre ans suivant la date d'attribution des actions, et
- 25% 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.

### 21.1.6 Capital autorisé

Les résolutions d'émission approuvées par l'assemblée générale du 24 octobre 2011 statuant à titre extraordinaire sont synthétisées ci-dessous :

	Durée de validité/ Expiration	Plafond (valeur nominale)	Modalités de détermination du prix
Emission 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/ 24 décembre 2013	500.000 € (1)	
Emission 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/ 24 décembre 2013	500.000 € (1)	Se référer au (2)
Augmentation de 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/ 24 décembre 2013	500.000 € (1) et dans la limite de 20% du capital social existant à la date de l'opération et par an	Se référer au (3)
Autorisation au conseil, en cas d'émission d'actions ou de toute valeur mobilière donnant accès au capital avec suppression du droit préférentiel de souscription des actionnaires, de fixer le prix d'émission dans la limite de 10% du capital social et dans les limites prévues par l'assemblée générale	26 mois/ 24 décembre 2013	dans la limite de 10% du capital social par an	Se référer au (4)
Possibilité d'augmenter le nombre de titres à émettre en cas d'augmentation de capital avec ou sans droit préférentiel de souscription	26 mois/ 24 décembre 2013	15% de l'émission initiale (1) (5)	Même prix que l'émission initiale
Emission 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/ 24 décembre 2013	500.000 € (1)	
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/ 24 décembre 2013	500.000 € et dans la limite de 10% du capital social par an (1)	
Délégation de compétence consentie au conseil en vue d'augmenter le capital par incorporation de primes, réserves, bénéfices ou autres	26 mois/ 24 décembre 2013	100.000 €	
Autorisation à donner au conseil de consentir des options de souscription ou d'achat d'actions de la Société	38 mois/ 24 décembre 2014	400.000 actions (6)	Se référer au (8)
Autorisation à donner au conseil de procéder à l'attribution gratuite d'actions existantes ou à émettre	38 mois/ 24 décembre 2014	400.000 actions et dans la limite de 10% du capital existant au moment de l'attribution (6)	
Autorisation à donner 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	(7)	400.000 actions (6)	Se référer au (9)
Emission de 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 viendrait à mettre en place	18 mois/ 24 avril 2013	80.000 BSA donnant droit à 80.000 actions (10)	Se référer au (11)
Réduction du capital social par annulation des actions auto détenues.	18 mois/	Dans la limite de	

	24 avril 2013	10% du capital social pendant une période de 24 mois	
--	---------------	--	--

(1) Ces montants ne sont pas cumulatifs. Le plafond cumulé maximum autorisé par l'assemblée générale des augmentations de capital en valeur nominale est fixé à 500.000 €. Pour les émissions qui seraient réalisées postérieurement à l'Introduction, leur plafond ne pourrait excéder 20 % du capital de la Société sur une base pleinement diluée (c'est-à-dire en supposant exercés l'ensemble des valeurs mobilières et autres droits donnant accès au capital de la Société en circulation) immédiatement après la réalisation de l'Introduction et de l'augmentation de capital complémentaire qui s'ensuivra le cas échéant sous 30 jours sur exercice de la « greenshoe » par les banques en charge de l'Introduction. 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 € ;

(2) Le prix d'émission sera déterminé comme suit :

- au titre de l'augmentation de capital à réaliser à l'occasion de l'admission aux négociations et de la première cotation des actions de la Société sur le marché réglementé de NYSE Euronext à Paris, le prix de souscription d'une action nouvelle résultera de la confrontation de l'offre des actions et des demandes de souscription émises par les investisseurs dans le cadre de la technique dite de « construction du livre d'ordre »,
- postérieurement à l'admission aux négociations et la première cotation des actions de la Société sur le marché réglementé de NYSE Euronext à Paris, le prix d'émission des actions sera au moins égal à la moyenne pondérée des cours cotés des trois derniers jours de bourse précédant sa fixation, telle que le cas échéant diminuée de la décote autorisée par la législation (soit, actuellement, 5%) et corrigée en cas de différence de date de jouissance, étant précisé que le prix d'émission des valeurs mobilières donnant accès au capital sera tel que la somme perçue immédiatement par la Société, majorée, le cas échéant, de celle susceptible d'être perçue ultérieurement par elle, soit, pour chaque action émise en conséquence de l'émission de ces valeurs mobilières, au moins égale au prix d'émission défini ci-dessus ;

(3) Le prix d'émission des actions sera au moins égal à la moyenne pondérée des cours cotés des trois derniers jours de bourse précédant sa fixation, telle que le cas échéant diminuée de la décote autorisée par la législation (soit, actuellement, 5%) et corrigée en cas de différence de date de jouissance, étant précisé que le prix d'émission des valeurs mobilières donnant accès au capital sera tel que la somme perçue immédiatement par la Société, majorée, le cas échéant, de celle susceptible d'être perçue ultérieurement par elle, soit, pour chaque action émise en conséquence de l'émission de ces valeurs mobilières, au moins égale au prix d'émission défini ci-dessus ;

(4) 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,
- 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

(5) 15% ou toute autre fraction qui aurait été déterminée par décret ;

(6) 400.000 actions et ne pourra excéder 5% du capital social de la Société, sur une base pleinement diluée (c'est-à-dire en supposant exercés l'ensemble des valeurs mobilières et autres droits donnant accès au capital de la Société en circulation) immédiatement après la réalisation de l'Introduction et de l'augmentation de capital complémentaire qui s'ensuivra le cas échéant sous 30 jours sur exercice de la « greenshoe » par les banques en charge de l'Introduction. Ces montants ne sont pas cumulatifs. Il s'agit d'un plafond commun.

(7) La présente autorisation prendra fin et les BSPCE qui n'auraient pas encore été attribués par le conseil d'administration seront automatiquement caducs à la plus prochaine des dates suivantes: (i) 24 avril 2013, ou (ii) la date à laquelle les conditions prévues à l'article 163 bis G du Code général des impôts cesseraient d'être satisfaites ;

(8) Le prix d'achat ou de souscription par action sera fixé par le conseil au jour où l'option est consentie selon les modalités suivantes :

- aussi longtemps les actions ne seront pas admises aux négociations sur un marché réglementé de l'Union européenne ou sur une bourse de valeurs en Suisse, ou sur le Nasdaq National Market ou le New York Stock Exchange aux Etats-Unis, le prix de souscription ou d'achat sera déterminé conformément aux dispositions de l'article L. 225-177 du code de commerce et devra être au moins égal au prix par action retenu lors de la dernière opération sur le capital de la Société, sauf décision contraire du conseil dûment motivée ;
- pour le cas où les actions de la Société seraient admises aux négociations sur un marché réglementé de l'Union européenne ou sur une bourse de valeurs en Suisse, ou sur le Nasdaq National Market ou le New York Stock Exchange aux Etats-Unis, le conseil pourra déterminer le prix d'achat ou de souscription par action par référence au prix de vente d'une action à la clôture sur ce marché réglementé le jour précédant celui de la décision du conseil d'attribuer les Options. Cependant, le prix d'achat ou de souscription par action ne pourra en aucun cas 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 ;

(9) Le prix de souscription sera déterminé par le conseil d'administration à la date d'attribution des BSPCE ainsi qu'il suit :

- aussi longtemps les actions ne seront pas admises aux négociations sur un marché réglementé de l'Union européenne ou sur une bourse de valeurs en Suisse, ou sur le Nasdaq National Market ou le New York Stock Exchange aux Etats-Unis :
  - o si une augmentation de capital était réalisée, pendant la période de validité de la présente autorisation, par émission d'actions ordinaires, le prix de l'action ordinaire sera, pendant une durée de six mois à compter de la date de réalisation de la dite augmentation de capital, au moins égal au prix de souscription d'une action ordinaire de la Société dans le cadre de la dite augmentation de capital ;
  - o en l'absence d'émission d'actions ordinaires dans les six mois précédant l'attribution des BSPCE, mais pour le cas où une augmentation de capital serait réalisée moins de six mois avant l'attribution des BSPCE par voie d'émission d'actions de préférence ou de valeurs mobilières donnant droit à terme à une quotité du capital, le conseil d'administration établira et arrêtera le prix de souscription d'une action ordinaire en tenant compte, s'il l'estime opportun, des droits conférés par les titres de capital ou valeurs mobilières ainsi émis comparés aux droits conférés par les actions ordinaires ;
  - o en l'absence de toute émission d'actions ordinaires, d'actions de préférence ou de valeurs mobilières donnant droit à terme à une quotité du capital dans les six mois précédant l'attribution des BSPCE, le prix de souscription ou d'achat sera déterminé, mutatis mutandis, conformément aux dispositions de l'article 225-177 du Code de commerce en tenant compte du prix par action retenu lors de la dernière opération sur le capital de la Société, sauf décision contraire du conseil d'administration dûment motivée ;
- dès lors que les actions de la Société seraient admises aux négociations sur un marché réglementé de l'Union européenne ou sur une bourse de valeurs en Suisse, ou sur le Nasdaq National Market ou le New York Stock Exchange aux Etats-Unis, le prix de souscription d'une action ordinaire de la Société sur exercice d'un BSPCE, qui sera déterminé par le conseil d'administration au moment de l'attribution des BSPCE, devra être au moins égal à la plus élevée des trois valeurs suivantes :
  - o le prix de vente d'une action à la clôture sur ce marché réglementé le jour précédant celui de la décision du conseil d'attribuer les BSPCE ;
  - o 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 ;
  - o 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 des dites augmentations de capital appréciée à la date d'attribution de chaque BSPCE ;

(10) 80.000 actions et ne pourra excéder 1% du capital de la Société, sur une base pleinement diluée (c'est-à-dire en supposant exercés l'ensemble des valeurs mobilières et autres droits donnant accès au capital de la Société en circulation) immédiatement après la réalisation de l'Introduction et de l'augmentation de capital complémentaire qui s'ensuivra le cas échéant sous 30 jours sur exercice de la « greenshoe » par les banques en charge de l'Introduction. Ce plafond est commun à celui figurant au renvoi (6) ci-dessus.

(11) Le prix d'exercice de BSA sera déterminé par le conseil d'administration à la date d'attribution des BSA ainsi qu'il suit :

- aussi longtemps que les actions de la Société ne seront pas admises sur un quelconque marché ou bourse de valeurs, chaque BSA permettra la souscription d'une action ordinaire d'une valeur nominale de 0,05 euro à un Prix d'Exercice déterminé par le conseil à la date d'attribution des BSA ainsi qu'il suit :
  - o si une augmentation de capital était réalisée, pendant la période de validité de la présente autorisation, par émission d'actions ordinaires, le Prix d'Exercice sera, pendant une durée de six mois à compter de la date de réalisation de la dite augmentation de capital, au moins égal au prix de souscription d'une action ordinaire de la Société dans le cadre de la dite augmentation de capital ;
  - o en l'absence d'émission d'actions ordinaires dans les six mois précédant l'attribution des BSA, mais pour le cas où une augmentation de capital serait réalisée moins de six mois avant l'attribution des BSA par voie d'émission d'actions de préférence ou de valeurs mobilières donnant droit à terme à une quotité du capital, le conseil établira et arrêtera le Prix d'Exercice en tenant compte des droits conférés par les titres de capital ou valeurs mobilières ainsi émis comparés aux droits conférés par les actions ordinaires ;
  - o en l'absence de toute émission d'actions ordinaires, d'actions de préférence ou de valeurs mobilières donnant droit à terme à une quotité du capital dans les six mois précédant l'attribution des BSA, le Prix d'Exercice sera déterminé, mutatis mutandis, conformément aux dispositions de l'article L. 225-177 du code de commerce en tenant compte du prix par action retenu lors de la dernière opération sur le capital de la Société, sauf décision contraire du conseil dûment motivée ;

étant précisé que, pour déterminer le Prix d'Exercice, le conseil ne tiendra pas compte des augmentations de capital résultant de l'exercice de bons de souscription d'actions ou d'options de souscription d'actions comme de l'attribution d'actions gratuites,

- qu'aussi longtemps que les actions de la Société seront admises aux négociations sur un marché ou une bourse de valeurs, Prix d'Exercice, qui sera déterminé par le conseil au moment de l'attribution des BSA, devra être au moins égal à la moyenne pondérée des cours des 20 dernières séances de bourse précédant la date d'attribution dudit BSA par le conseil.

#### 21.1.7 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.

#### 21.1.8 Historique du capital social

##### **Evolution historique :**

Ce tableau retrace l'évolution du capital de la Société depuis sa création. Il s'agit donc 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 à l'exception de la dernière ligne.

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€

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 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 Tranche 4 et BSA Ratchet attachés	15.556 €	1.317.748,76 €	15.556	342.235	1	342.235 €	85,71€
14 12 2009	Exercice de BSA Tranche 2	2.333 €	197.628,43 €	2.333	344.568	1	344.568 €	85,71€
14 12 2009	Exercice de BSA Tranche 4	7.778 €	658.874,38 €	7.778	352.346	1	352.346 €	85,71€
23 12 2009	Emission en numéraire d'actions de préférence de catégorie A à BSA Tranche 4 et BSA Ratchet attachés	46.668 €	3.953.246,28 €	46.668	399.014	1	399.014 €	85,71€
05 03 2010	Acquisition définitive d'actions gratuites	1.050 €	-	1.050	400.064	1	400.064 €	N/A
06 04 2010	Exercice de BSA Oreo	5.424 €	-	5.424	405.488	1	405.488 €	85,71€
01 06 2010	Acquisition définitive d'actions gratuites	140 €	-	140	405.628	1	405.628 €	N/A
18 06 2010	Exercice de BSA	852 €	72.172,92 €	852	406.480	1	406.480 €	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 2							
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

(i) Les 400.000 parts composant le capital social ont été libérées à hauteur du 1/5<sup>ème</sup> le 16 décembre 2005, puis libérées à hauteur du solde le 20 décembre 2005.

(i) Réduction de capital par annulation pure et simple de 300.000 parts sociales.

(i) 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.

## Evolution de la répartition du capital de la Société depuis le 31 décembre 2008 :

	Situation au 31 décembre 2008			Situation au 31 décembre 2009			Situation au 31 décembre 2010		
	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
<b>Famille Soula</b>	<b>147.006</b>	<b>52,50</b>	<b>68,33</b>	<b>152.450</b>	<b>38,21</b>	<b>44,10</b>	<b>155.172</b>	<b>34,91</b>	<b>41,71</b>
Gérard Soula	87.006	31,07	39,76	88.952	22,29	25,91	89.925	20,23	24,42
Olivier Soula	30.000	10,71	14,29	31.166	7,81	9,01	31.749	7,14	8,52
Rémi Soula	30.000	10,71	14,29	31.166	7,81	9,01	31.749	7,14	8,52
Laure Soula	0	0,00	0,00	1.166	0,29	0,17	1.749	0,39	0,24
<b>Investisseurs financiers</b>	<b>133.001</b>	<b>47,49</b>	<b>31,67</b>	<b>246.564</b>	<b>61,79</b>	<b>55,90</b>	<b>288.179</b>	<b>64,82</b>	<b>58,13</b>
Fonds IdInvest	46.666	16,67	11,11	61.136	15,32	15,88	68.371	15,38	15,88
Fonds Amundi	23.333	8,33	5,56	32.898	8,24	8,28	34.181	7,69	7,94
Fonds Viveris	23.334	8,33	5,56	34.182	8,57	8,47	34.182	7,69	7,94
Fonds BioAM	23.334	8,33	5,56	30.566	7,66	7,94	34.182	7,69	7,94
Oréo Finance	11.667	4,17	2,78	11.667	2,92	3,44	17.091	3,84	3,97
Deleage Trust	4.667	1,66	1,11	6.113	1,53	1,59	6.836	1,53	1,59
SHAM	0	0,00	0,00	23.334	5,85	3,44	23.334	5,25	3,22
Innobio	0	0,00	0,00	46.668	11,70	6,87	70.002	15,75	9,66
<b>Salariés clés</b>	<b>0</b>	<b>0,00</b>	<b>0,00</b>	<b>0</b>	<b>0,00</b>	<b>0,00</b>	<b>1.190</b>	<b>0,27</b>	<b>0,16</b>
<b>Total</b>	<b>280.007</b>	<b>100,00</b>	<b>100,00</b>	<b>399.014</b>	<b>100,00</b>	<b>100,00</b>	<b>444.541</b>	<b>100,00</b>	<b>100,00</b>

## Répartition du capital et des droits de vote de la Société :

	Situation à la date d'enregistrement du document de base sur une base non diluée			Situation à la date d'enregistrement du document de base sur une base pleinement diluée <sup>(1)</sup>		
	Nombre d'actions	% du capital	% des droits de vote	Nombre d'actions	% du capital	% des droits de vote
<b>Famille Soula</b>	<b>1.551.720</b>	<b>34,80</b>	<b>36,41</b>	<b>1.551.720</b>	<b>34,49</b>	<b>38,83</b>
Gérard Soula	899.250	20,17	21,17	899.250	19,98	22,58
Olivier Soula	317.490	7,12	7,45	317.490	7,06	7,94
Rémi Soula	317.490	7,12	7,45	317.490	7,06	7,94
Laure Soula	17.490	0,39	0,35	17.490	0,39	0,37
<b>Investisseurs financiers</b>	<b>2.881.790</b>	<b>64,63</b>	<b>63,28</b>	<b>2.881.790</b>	<b>64,05</b>	<b>60,33</b>
Fonds IdInvest	683.710	15,33	15,33	683.710	15,19	16,35
Fonds Amundi	341.810	7,67	7,94	341.810	7,60	8,17
Fonds Viveris	341.820	7,67	8,09	341.820	7,60	8,63
Fonds BioAM	341.820	7,67	7,66	341.820	7,60	8,17
Oréo Finance	170.910	3,83	3,40	170.910	3,80	3,63
Famille Deleage <sup>(2)</sup>	68.360	1,53	1,53	68.360	1,52	1,63
SHAM	233.340	5,23	5,52	233.340	5,19	4,91
Innobio	700.020	15,70	13,81	700.020	15,56	8,84
<b>Salariés clés</b>	<b>25.200</b>	<b>0,57</b>	<b>0,30</b>	<b>64.400</b>	<b>1,43</b>	<b>0,81</b>
<b>Comité Scientifique (BSA)</b>	<b>0</b>	<b>0,00</b>	<b>0,00</b>	<b>2.100</b>	<b>0,05</b>	<b>0,03</b>
Jean-Marie Lehn	0	0,00	0,00	1.400	0,03	0,02
Bernard Cabane	0	0,00	0,00	700	0,02	0,01
<b>Total</b>	<b>4.458.710</b>	<b>100,00</b>	<b>100,00</b>	<b>4.500.010</b>	<b>100,00</b>	<b>100,00</b>

(1) A la date du présent document de base, les instruments dilutifs émis par la Société consistent dans (i) 64.400 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) attribuées gratuitement par la Société à des salariés clés parmi lesquelles 39.200 actions se trouvent en période d'acquisition tel que plus amplement décrit au paragraphe 21.1.5 du présent document de base et (ii) 210 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), étant précisé que les bons de souscription d'actions non exercés avant la date d'introduction en bourse de la Société deviendront automatiquement caducs dans les conditions décrites au paragraphe 21.1.5 du présent document de base.

(2) Etant précisé que les 68.360 actions sont détenues à parts égales par Messieurs Andre Jean Deleage, Michel William Deleage, Emmanuel Yves Deleage et Philippe Olivier Deleage, soit 17.090 actions chacun.

## **21.2 Acte constitutif et statuts**

*Le descriptif ci-joint tient compte de certaines modifications statutaires décidées par l'assemblée générale mixte du 24 octobre 2011 pour certaines sous condition suspensive de la première cotation des actions de la Société sur le marché réglementé de NYSE Euronext à Paris.*

### **21.2.1 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.

### **21.2.2 Organes de direction et de surveillance**

#### **21.2.2.1 Conseil d'administration**

##### **A. 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.

#### **B. 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.

#### **C. 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.

#### **D. 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

#### 21.2.2.2 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 a 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.

### 21.2.3 Droits, privilèges et restrictions attachés aux actions de la Société

#### 21.2.3.1 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.

#### 21.2.3.2 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.

#### 21.2.3.3 Droits aux dividendes et profits (extraits des articles 9, 21 et 22 des statuts)

Chaque action donne droit, dans la propriété de l'actif social, dans le partage des bénéfices, et dans le boni de liquidation à une quotité proportionnelle au nombre et à la valeur nominale des actions existantes.

Chaque fois qu'il est nécessaire de posséder plusieurs actions, qu'elles soient ou non de préférence, ou valeurs mobilières pour exercer un droit quelconque, les actionnaires ou titulaires de valeurs mobilières font leur affaire personnelle du groupement du nombre d'actions ou de valeurs mobilières nécessaire.

Sur le bénéfice de l'exercice social, diminué le cas échéant des pertes antérieures, il est obligatoirement fait un prélèvement d'au moins cinq pour cent (5 %) affecté à la formation d'un fonds de réserve dit "réserve légale". Ce prélèvement cesse d'être obligatoire lorsque le montant de la réserve légale atteint le dixième du capital social.

Le bénéfice distribuable est constitué par le bénéfice de l'exercice diminué des pertes antérieures et du prélèvement prévu à l'alinéa précédent, et augmenté du report bénéficiaire.

S'il résulte des comptes de l'exercice, tels qu'approuvés par l'assemblée générale, l'existence d'un bénéfice distribuable, l'assemblée générale décide de l'inscrire à un ou plusieurs postes de réserve dont elle règle l'affectation ou l'emploi, de le reporter à nouveau ou de le distribuer sous forme de dividendes.

Après avoir constaté l'existence de réserves dont elle a la disposition, l'assemblée générale peut décider la distribution de sommes prélevées sur ces réserves. Dans ce cas, la décision indique expressément les postes de réserves sur lesquels ces prélèvements sont effectués. Toutefois, les dividendes sont prélevés en priorité sur le bénéfice distribuable de l'exercice.

Les modalités de mise en paiement des dividendes sont fixées par l'assemblée générale ou, à défaut, par le conseil d'administration.

Toutefois, la mise en paiement des dividendes doit avoir lieu dans le délai maximal de neuf mois après la clôture de l'exercice.

L'assemblée générale statuant sur les comptes de l'exercice peut accorder à chaque actionnaire, pour tout ou partie du dividende mis en distribution, une option entre le paiement du dividende en numéraire ou en actions.

De la même façon, l'assemblée générale ordinaire, statuant dans les conditions prévues à l'article L. 232-12 du code de commerce, peut accorder à chaque actionnaire un acompte sur dividendes et pour tout ou partie dudit acompte sur dividende, une option entre le paiement de l'acompte sur dividende en numéraire ou en actions. (...)

#### 21.2.3.4 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.

#### 21.2.3.5 Limitation des droits de vote

Aucune clause statutaire ne restreint le droit de vote attaché aux actions.

#### 21.2.3.6 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.

#### 21.2.3.7 Rachat par la Société de ses propres actions

Se référer au paragraphe 21.1.3 « Acquisition par la Société de ses propres actions ».

#### 21.2.4 **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.

#### 21.2.5 **Assemblées générales d'actionnaires**

##### **A. 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 au lieu et place d'un envoi postal, elle doit préalablement recueillir l'accord des actionnaires intéressés qui indiqueront leur adresse électronique.

Les réunions ont lieu au siège social ou en tout autre lieu précisé dans l'avis de convocation.

Le droit de participer aux assemblées est régi par les dispositions légales et réglementaires en vigueur et est notamment subordonné à l'enregistrement comptable des titres au nom de l'actionnaire ou de l'intermédiaire inscrit pour son compte au troisième 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.

#### **B. Pouvoirs des assemblées (article 19 des statuts)**

Les assemblées générales ordinaires et extraordinaires exercent leurs pouvoirs respectifs dans les conditions prévues par la loi.

##### **21.2.6 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.

##### **21.2.7 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 base).

### 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.

En cas de réussite du programme, la Société s'est engagée à rembourser à OSEO la somme de 2.250.000 euros suivant les modalités précisées ci-après :

- (i) La Société s'est engagée à rembourser à OSEO la totalité de la somme prêtée selon l'échéancier suivant :
  - 300.000 euros au plus tard le 31 mars 2012,
  - 400.000 euros au plus tard le 31 mars 2013,
  - 450.000 euros au plus tard le 31 mars 2014,
  - 500.000 euros au plus tard le 31 mars 2015, et
  - 600.000 euros au plus tard le 31 mars 2016.
  
- (ii) 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 2010 :
  - 49,51% 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
  - 49,51% 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 Ostéoporose, la Société s'est engagée à rembourser à OSEO une somme forfaitaire de 700.000 euros, y compris, selon les modalités suivantes :

- 300.000 euros au plus tard le 31 mars 2012, et
- 400.000 euros au plus tard le 31 mars 2013.

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

## **22.2 Contrats OSEO Innovation – FEDER du 20 juillet 2010**

Dans le cadre du projet Insuline, la Société a conclu deux contrats avec OSEO, chacun en date du 20 juillet 2010, pour le développement d'une formulation d'insuline « humaine » à action rapide dans le cadre d'une étude clinique de phase I, pour un montant total de 840.000 euros.

### ***(a) Avance remboursable de 420.000 euros***

Selon les termes du premier contrat, la Société bénéficie d'une avance remboursable d'un montant de 420.000 euros au titre de laquelle 336.000 euros ont déjà été perçus au 30 juin 2011. Le solde de l'avance, soit 84.000 euros, pourra être versé à la date d'achèvement des travaux et au plus tard le 31 mars 2012.

En cas de réussite du programme, la Société s'est engagée à rembourser à OSEO la somme de 420.000 euros suivant les modalités précisées ci-après :

- (i) La Société s'est engagée à rembourser à OSEO la totalité de la somme prêtée selon l'échéancier suivant :
  - 22.500 euros au plus tard le 31 mars 2014, le 30 juin 2014, le 30 septembre 2014 et le 31 décembre 2014,
  - 25.000 euros au plus tard le 31 mars 2015, le 30 juin 2015, le 30 septembre 2015, et le 31 décembre 2015,
  - 25.000 euros au plus tard le 31 mars 2016, le 30 juin 2016, le 30 septembre 2016, et le 31 décembre 2016,
  - 32.500 euros au plus tard le 31 mars 2017, le 30 juin 2017, le 30 septembre 2017, et le 31 décembre 2017

étant précisé que ces versements seraient, le cas échéant, réduits au prorata des sommes réellement versées par OSEO.

- (ii) 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 1<sup>er</sup> janvier 2010 :
  - 24,58 % 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
  - 24,58 % 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, étant précisé que ces remboursements ne pourront être supérieurs au montant en principal de l'aide perçue.

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, la Société s'est engagée à rembourser à OSEO une somme forfaitaire de 190.000 euros, selon les modalités suivantes :

- 22.500 euros au plus tard le 31 mars 2014, le 30 juin 2014, le 30 septembre 2014, et le 31 décembre 2014,
- 25.000 euros au plus tard le 31 mars 2015, le 30 juin 2015, le 30 septembre 2015, et le 31 décembre 2015.

étant précisé que ces versements seraient, le cas échéant, réduits au prorata des sommes réellement versées par OSEO.

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

**(b) Subvention FEDER de 420.000 euros**

Selon les termes du second contrat, la Société bénéficie d'une subvention OSEO Innovation – FEDER d'un montant total de 420.000 euros au titre de laquelle 336.000 euros ont déjà été perçus à fin juin 2011. Le solde de la subvention, soit 84.000 euros, pourra être versé à la date d'achèvement des travaux et au plus tard le 31 mars 2012. Aucune obligation de remboursement de cette subvention n'est prévue par le contrat, sauf en cas de non respect par la Société de ses obligations, OSEO étant alors en droit d'exiger le remboursement de la subvention accordée.

**22.3 Contrat de License et de collaboration avec Eli Lilly**

Le 14 décembre 2011, ADOCIA a signé un accord de licence et de collaboration avec le groupe pharmaceutique américain Eli Lilly and Company (ci-après « **Eli Lilly** »).

Cet accord porte sur le développement et la commercialisation d'un analogue d'insuline à action rapide Humalog avec la technologie BioChaperone (« **BioChaperone Humalog** »). Aux termes de ce contrat, ADOCIA accorde à Eli Lilly les droits exclusifs mondiaux de BioChaperone pour le développement, la fabrication et la commercialisation de BioChaperone Humalog. Cet accord couvre toutes les indications potentielles de BioChaperone Humalog. Eli Lilly financera le développement, y compris les études cliniques, de BioChaperone Humalog, ADOCIA et Eli Lilly gérant la collaboration au travers un comité de direction conjoint.

Cet accord a été conclu pour une durée de 10 ans suivant le lancement de la commercialisation de BioChaperone Humalog dans tout pays, ou, si elle est supérieure, pour la durée de protection des droits d'ADOCIA sur sa technologie BioChaperone.

Eli Lilly effectuera un paiement initial de licence à ADOCIA de 10 millions de dollars non remboursable (*Upfront payment*). Des versements d'étapes supplémentaires (*Milestones*) sont également prévus, pouvant atteindre 156 millions de dollars, conditionnés par le franchissement d'étapes liées au développement, au processus réglementaire, à la mise sur le marché et à l'atteinte d'objectifs de ventes de BioChaperone Humalog. ADOCIA recevra, en outre, des redevances échelonnées (*Royalties*) assises sur un pourcentage des ventes internationales de BioChaperone Humalog nettes de diverses charges, taxes et remises.

**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 base 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](http://www.adocia.com)) et sur le site Internet de l'Autorité des marchés financiers ([www.amf-france.org](http://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.

A compter de l'admission des actions de la Société aux négociations sur le marché réglementé de NYSE Euronext à Paris, l'information réglementée au sens des dispositions du Règlement général de l'AMF sera également disponible sur le site Internet de la Société ([www.adocia.com](http://www.adocia.com)).

## **25. INFORMATIONS SUR LES PARTICIPATIONS**

A la date d'enregistrement du présent document de base, la Société ne détient aucune participation dans le capital d'autres sociétés.

## 26. GLOSSAIRE

<b>AFSSAPS</b>	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
<b>Amphiphile</b>	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
<b>Ankylose</b>	Immobilité d'une articulation suite à une blessure ou une maladie
<b>Anticoagulation</b>	Phénomène qui s'oppose à la transformation du sang liquide en une substance plus ou moins gélatineuse et plus consistante
<b>Artériopathie</b>	Désigne toute maladie des artères
<b>Autorisation de mise sur le marché (AMM)</b>	Homologation d'un médicament par les autorités de santé préalablement à sa mise sur le marché
<b>Barrière endothéliale</b>	Barrière de perméabilité sélective qui permet et régule les échanges de molécules de taille variable (eau, sels, protéines...) entre le sang et les tissus
<b>Biosimilaire</b>	Forme générique d'un médicament dont le brevet a échoué
<b>Bonnes Pratiques de Fabrication</b>	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
<b>Carcinome épidermoïde</b>	Forme de cancer cutanée
<b>Cellules somatiques</b>	Ensemble des cellules autres que les cellules germinales ou sexuelles
<b>Clamp euglycémique</b>	Méthode de référence adaptée à la recherche clinique pour mesurer la sensibilité à l'insuline
<b>Coacervation</b>	Phénomène de séparation en deux phases de certaines solutions macromoléculaires
<b>Comité Consultatif National d'Éthique pour les Sciences de la Vie et de la Santé</b>	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
<b>Complexe</b>	Edifice formé par plusieurs entités chimiques indépendantes
<b>Compliance</b>	Étude du suivi par le patient de son traitement
<b>Déamidation de</b>	Processus non-enzymatique et spontané qui convertit les résidus

<b>l'asparagine</b>	d'asparagine qui est un acide aminé se trouvant dans les protéines en acides aspartiques
<b>Dégradation enzymatique</b>	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
<b>Dermite</b>	Réaction cutanée à l'exposition à des substances allergènes ou irritantes
<b>Dystrophie musculaire</b>	Dégénérescence progressive des muscles du corps
<b>EMA</b>	European Medicines Agency. Cette agence évalue et supervise le développement de nouveaux médicaments à usage humain et vétérinaire dans l'Union européenne
<b>Erysipèle</b>	Infection non nécrosante du derme ou de l'épiderme
<b>Escarre</b>	Lésion cutanée due à une diminution de l'irrigation sanguine suite à un processus ischémique
<b>Excipient</b>	Toute substance autre que le principe actif dans un médicament
<b>Facteur de croissance</b>	Protéine nécessaire à la croissance ou à la régénération d'un tissu ou d'un organe
<b>Fasciite nécrosante</b>	Infection causée par le streptocoque de groupe A
<b>FDA</b>	Food and Drug Administration. Agence fédérale qui autorise la mise sur le marché des médicaments et des dispositifs médicaux aux Etats-Unis
<b>Fibre nerveuse (ou axone)</b>	Prolongement unique émergeant du corps cellulaire du neurone dont la fonction est de transporter l'influx nerveux
<b>Glycorégulation</b>	Régulation du taux de glucose sanguin ou glycémie par le système hormonal
<b>Granulation</b>	Tissu provisoire de recouvrement de la plaie au cours du phénomène de cicatrisation
<b>Greffon</b>	Partie d'une molécule rattachée au cœur de cette dernière
<b>Groupe anionique</b>	Groupe d'ions de charges électriques négatives (anions)
<b>Héparine</b>	Substance anticoagulante présente dans l'organisme
<b>Hypoxie musculaire</b>	Oxygénation insuffisante des tissus musculaires
<b>Îlots de Langerhans</b>	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

<b>ICH</b>	International Conference of Harmonisation. Organisme international regroupant les autorités de santé américaines, européennes et asiatiques ainsi que les sociétés de l'industrie pharmaceutique
<b>Immunogénicité</b>	Capacité de l'anticorps d'induire une réaction immunitaire
<b>Incidence</b>	Nombre de nouveaux cas d'une pathologie observée pendant une période et pour une population déterminée
<b>Ischémie</b>	Désigne la diminution de l'apport sanguin à un membre ou un organe
<b>KDa (kilodalton)</b>	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.
<b>Lésion ostéoarticulaire</b>	Lésion touchant à la fois les os et les articulations
<b>Leucémie</b>	Cancer des cellules de la moelle osseuse
<b>Ligand</b>	Désigne, en chimie, un atome, un ion ou une molécule ayant la capacité de lier à un ou plusieurs atomes ou ions centraux
<b>Lymphome</b>	Tumeur maligne développée à partir du système lymphatique
<b>Maladie de Crohn</b>	Maladie inflammatoire chronique du système digestif
<b>Médecine régénérative</b>	Consiste à utiliser des cellules humaines afin de réparer ou d'améliorer les fonctions d'un organe endommagé
<b>Neuropathie</b>	Désigne toute atteinte du système nerveux
<b>Pancréas</b>	Glande proche de l'estomac
<b>Pansement primaire</b>	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
<b>Pharmacocinétique</b>	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
<b>Pharmacodynamie</b>	Etude des effets du médicament sur l'organisme et notamment, de l'interaction entre récepteur cellulaire et principe thérapeutique
<b>Pharmacopée européenne</b>	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
<b>Plaie chronique</b>	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
<b>Polyarthrite</b>	Maladie dégénérative inflammatoire chronique caractérisée par

<b>rhumatoïde</b>	l'inflammation de plusieurs articulations
<b>Polymère</b>	Substance chimique formée de molécules caractérisées par la répétition d'un ou plusieurs atomes ou groupes d'atomes
<b>Polysaccharide</b>	Sucre complexe constitué de plusieurs sucres simples appartenant à la famille des polymères
<b>Preuve du concept</b>	Démonstration de faisabilité et d'efficacité d'un produit thérapeutique
<b>Prévalence</b>	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
<b>Procédure UDRP</b>	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.
<b>Protéine</b>	Macromolécule composée d'acides aminés reliés par des liaisons peptidiques qui assurent de multiples fonctions au sein de l'organisme
<b>Sanie</b>	Matière purulente fétide mélangée de sang
<b>Sclérose en plaques</b>	Maladie qui touche le système nerveux central, en particulier le cerveau, les nerfs optiques et la moelle épinière
<b>Sorbitol</b>	Sucre-alcool
<b>SOP</b>	Standard Operating Procedures. Procédures écrites détaillées conçues pour assurer la comparabilité et l'uniformité des études de performance d'un produit pharmaceutique spécifique
<b>Stase</b>	Diminution ou arrêt de la circulation d'un liquide
<b>Streptocoque</b>	Bactéries dont certaines espèces sont sources d'infections
<b>Transgénèse</b>	Ensemble des techniques visant à introduire un gène étranger dans le génome d'un organisme, en vue d'obtenir un organisme génétiquement modifié
<b>Tryptophane</b>	Acide aminé constituant des protéines. Il est essentiel car il ne peut être synthétisé par l'organisme et doit être apporté par l'alimentation
<b>UI</b>	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
<b>United States Pharmacopeia – National Formulary</b>	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