



Société Anonyme au capital de 250 163,12 €
Siège social : 200 Avenue Jean Jaurès – 69007 LYON
510 970 817 RCS LYON

DOCUMENT DE BASE



En application de son règlement général, notamment de l'article 212-23, l'Autorité des marchés financiers (l'« **AMF** ») a enregistré le présent document de base le 7 janvier 2015 sous le numéro I.15-001. 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. Il a été établi par l'émetteur et engage la responsabilité de ses signataires.

L'enregistrement, conformément aux dispositions de l'article L621-8-1-I du code monétaire et financier, a été effectué après que l'Autorité des marchés financiers a vérifié que le document est complet et compréhensible et que les informations qu'il contient sont cohérentes. Il n'implique pas l'authentification des éléments comptables et financiers présentés par l'Autorité des marchés financiers.

Ce document est disponible sans frais au siège social de la Société, ainsi qu'en version électronique sur le site Internet de l'Autorité des marchés financiers (www.amf-france.org) et sur celui de la Société (www.poxel.com).

TABLE DES MATIERES

1.	PERSONNES RESPONSABLES	11
1.1.	RESPONSABLE DU DOCUMENT DE BASE.....	11
1.2.	ATTESTATION DE LA PERSONNE RESPONSABLE	11
1.3.	RESPONSABLE DE L'INFORMATION FINANCIERE	12
2.	CONTROLEURS LÉGAUX DES COMPTES.....	13
2.1.	COMMISSAIRES AUX COMPTES TITULAIRES	13
2.2.	COMMISSAIRES AUX COMPTES SUPPLEANTS	13
2.3.	INFORMATIONS SUR LES CONTROLEURS LEGAUX AYANT DEMISSIONNES, AYANT ETE ECARTES OU N'AYANT PAS ETE RENOUVELES.....	13
3.	INFORMATIONS FINANCIÈRES SÉLECTIONNÉES	14
4.	FACTEURS DE RISQUE	16
4.1.	RISQUES LIES AUX PRODUITS ET AU MARCHÉ DE LA SOCIÉTÉ.....	16
4.1.1.	Les produits en cours de développement par la Société doivent faire l'objet d'études cliniques et précliniques coûteuses, rigoureuses et très réglementées, dont le nombre, les délais de réalisation et l'issue sont incertains.....	16
4.1.2.	Toute étude clinique doit être soumise à l'autorisation préalable des autorités de santé	17
4.1.3.	Des interactions avec d'autres médicaments pourraient retarder ou empêcher la commercialisation des produits de la Société	17
4.1.4.	Des autorisations de mises sur le marché doivent être obtenues préalablement à toute commercialisation des produits de la Société	18
4.1.5.	Les AMM pourraient être modifiées ou retirées par les autorités sanitaires.....	18
4.1.6.	La commercialisation des produits de la Société pourrait ne pas être un succès.....	18
4.1.7.	La plupart des moyens humains, financiers et matériels de la Société est dédiée au développement d'un seul candidat-médicament, l'Imeglimine	19
4.1.8.	La Société pourrait être amenée à conduire elle-même les essais cliniques de phase 3 pour l'Imeglimine, ce qui nécessiterait un financement important.....	19
4.1.9.	Il existe de nombreux concurrents sur le marché du traitement thérapeutique du diabète de type 2	20
4.1.10.	La performance commerciale des produits de la Société dépendra de sa capacité à fixer les prix.....	20
4.1.11.	Le cadre légal et réglementaire relatif aux produits de la Société pourrait évoluer	20
4.1.12.	Le développement et la commercialisation de produits pharmaceutiques expose la Société à une mise en jeu de la responsabilité du fait des produits	21
4.1.13.	Des solutions thérapeutiques alternatives, actuellement à des stades de développement variés, pourraient réduire la taille du marché potentiel de la Société.....	21
4.2.	RISQUES LIES A L'ACTIVITE DE LA SOCIÉTÉ.....	22
4.2.1.	Depuis sa création, la Société a enregistré des pertes chaque année et n'a réalisé aucun chiffre d'affaires au cours des trois derniers exercices. Elle	

	connaîtra probablement de nouvelles pertes au cours des prochaines années liées au financement de son développement.....	22
4.2.2.	La Société est dépendante d'un nombre limité de fournisseurs	22
4.2.3.	La Société est fortement dépendante des cadres supérieurs clés et de son personnel qualifié	23
4.2.4.	La Société entend mettre en place des partenariats	23
4.2.5.	Le statut fiscal de la Société pourrait être remis en cause	24
4.2.6.	La stratégie de développement de la Société dépendra de sa capacité à gérer sa croissance interne.....	24
4.2.7.	Les assurances et la couverture des risques de la Société pourraient ne pas être adéquates.....	24
4.2.8.	La responsabilité de la Société peut être mise en jeu par l'intermédiaire de ses cocontractants et de ses sous-traitants.....	25
4.3.	RISQUES REGLEMENTAIRES ET JURIDIQUES.....	25
4.3.1.	La protection offerte par les brevets et autres droits de propriété intellectuelle est incertaine et limitée dans le temps.....	25
4.3.2.	La violation des droits de propriété intellectuelle de la Société peut conduire à des procédures contentieuses coûteuses et dont l'issue est incertaine	27
4.3.3.	La Société pourrait se trouver dans une situation de violation de droits de propriété intellectuelle de tiers	27
4.3.4.	Si la Société n'obtenait pas gain de cause dans les litiges relatifs à la défense de ses droits de propriété intellectuelle, la poursuite de son activité pourrait s'en trouver affectée.....	28
4.3.5.	La Société partage certaines informations confidentielles avec des tiers, dont le niveau de protection de la confidentialité et la capacité à la maintenir est hors du contrôle de la Société	28
4.3.6.	L'utilisation de certains droits de propriété intellectuelle est conditionnelle et révocable.....	29
4.3.7.	La Société a consenti un nantissement sur certains de ses droits de propriété intellectuelle.....	29
4.3.8.	Les droits de propriété intellectuelle, y compris la durée des brevets, peuvent évoluer	29
4.4.	RISQUES LIES AU FINANCEMENT DE LA SOCIETE	29
4.4.1.	La Société pourrait avoir besoin de renforcer ses fonds propres ou de recourir à des financements complémentaires afin d'assurer son développement.....	29
4.4.2.	La Société est dépendante du Crédit Impôt Recherche accordé par l'Etat français.....	30
4.4.3.	La Société pourrait ne pas pouvoir reporter les déficits fiscaux futurs	31
4.4.4.	La Société a bénéficié d'avances remboursables dont le remboursement anticipé pourrait être exigé.....	31
4.4.5.	Le capital social de la Société pourrait être dilué	31
4.4.6.	La Société est exposée à un risque de change qui pourrait augmenter dans le futur	31
4.4.7.	Risque de taux d'intérêt.....	32
4.4.8.	Risque de liquidité.....	32
5.	INFORMATIONS CONCERNANT L'ÉMETTEUR	35
5.1.	HISTOIRE ET EVOLUTION DE LA SOCIETE	35

5.1.1.	Dénomination sociale de la Société	35
5.1.2.	Lieu et numéro d'enregistrement de la Société.....	35
5.1.3.	Date de constitution et durée	35
5.1.4.	Siège social de la Société, forme juridique et législation applicable	35
5.1.5.	Historique de la Société	35
5.2.	INVESTISSEMENTS.....	37
5.2.1.	Principaux investissements réalisés au cours des trois derniers exercices.....	37
5.2.2.	Principaux investissements en cours de réalisation.....	38
5.2.3.	Principaux investissements envisagés.....	38
6.	APERÇU DES ACTIVITÉS.....	39
6.1.	RESUME DE L'ACTIVITE	39
6.2.	LES ATOUTS DE POXEL	42
6.3.	LE DIABETE DE TYPE 2.....	43
6.3.1.	La maladie : description et étiologie	43
6.3.2.	Le patient diabétique de type 2	47
6.3.3.	Données d'épidémiologie.....	48
6.3.4.	Le traitement du diabète de type 2	49
6.3.5.	Un consensus mondial sur les traitements du diabète de type 2 facilitant le développement global d'un nouveau produit	50
6.3.6.	Les besoins médicaux non satisfaits.....	57
6.4.	LE MARCHÉ ET LES OPPORTUNITÉS	59
6.4.1.	Un marché dominé par les laboratoires disposant de forces commerciales généralistes	59
6.4.2.	Un marché dynamisé par les produits apportant un nouveau mécanisme d'action	65
6.4.3.	Peu de lancement de produits innovants attendus à court terme	68
6.4.4.	Attractivité des marchés selon les prix pratiqués et les exigences réglementaires	70
6.5.	IMEGLIMINE - PREMIER TRAITEMENT DU DIABETE DE TYPE 2, DONT L'AMBITION EST DE RALENTIR LA PROGRESSION DE LA MALADIE ET DE SES COMPLICATIONS.....	72
6.5.1.	Basé sur les avancées de Merck Serono, pionnier des médicaments soignant le diabète et du mécanisme d'action ciblant les mitochondries	72
6.5.2.	Le mécanisme d'action de l'Imeglimine : réguler la bioénergétique mitochondriale pour agir sur les 3 défauts du diabète et protéger les patients de ses complications	74
6.5.3.	Un programme préclinique réglementaire très complet.....	84
6.5.4.	Un processus de fabrication industrialisée	85
6.5.5.	Plus de 600 patients traités dans un programme cliniques Europe et aux Etats-Unis	86
6.5.6.	L'Imeglimine répond aux besoins du marché et représente une excellente solution d'association aux produits existants afin de retarder le passage aux produits injectables.....	98
6.5.7.	La stratégie de développement d'Imeglimine est axée sur un partenariat mondial, sur son développement en Asie et le renforcement de l'attractivité du profil de cette nouvelle classe thérapeutique	100
6.5.8.	Le potentiel de marché de l'Imeglimine.....	111

6.6.	PXL770 - PIONNIER SUR UNE NOUVELLE CLASSE DE PRODUIT CONVOITEE TRAITANT A LA FOIS LE DIABETE DE TYPE 2 ET LES DYSLIPIDEMIES.....	112
6.6.1.	En quoi il est intéressant de cibler directement l'AMPK.....	112
6.6.2.	Structure et régulation de l'AMPK	113
6.6.3.	Rôles principaux de l'AMPK dans les tissus.....	114
6.6.4.	L'AMPK : une cible thérapeutique ?.....	116
6.6.5.	Avec 61 études précliniques déjà réalisées, PXL770 devrait entrer en phase 1 en 2015.....	118
6.7.	ORGANISATION DE LA SOCIETE.....	122
6.7.1.	Une structure légère, dirigée par un comité exécutif expérimenté et composée d'un personnel hautement qualifié.....	122
6.7.2.	Organisation des opérations	124
6.8.	GLOSSAIRE.....	125
7.	ORGANIGRAMME.....	127
7.1.	ORGANIGRAMME JURIDIQUE	127
7.2.	SOCIETES DU GROUPE	127
7.3.	FLUX FINANCIERS DU GROUPE.....	127
8.	PROPRIÉTÉS IMMOBILIÈRES, USINES ET ÉQUIPEMENTS	128
8.1.	PROPRIETES IMMOBILIERES ET EQUIPEMENTS	128
8.1.1.	Propriétés immobilières louées	128
8.1.2.	Autres immobilisations corporelles	128
8.2.	QUESTIONS ENVIRONNEMENTALES	128
9.	EXAMEN DE LA SITUATION FINANCIÈRE ET DU RÉSULTAT	129
9.1.	PRESENTATION GENERALE.....	129
9.1.1.	Présentation générale	129
9.1.2.	Chiffre d'affaires et produits opérationnels.....	130
9.1.3.	Recherche et développement – Sous-traitance.....	130
9.1.4.	Frais généraux et administratifs.....	131
9.1.5.	Charges et produits financiers :.....	131
9.1.6.	Principaux facteurs ayant une incidence sur l'activité.....	132
9.2.	EVENEMENTS POST-CLOTURE	132
9.3.	ANALYSE DES COMPTES INTERMEDIAIRES.....	133
9.3.1.	Formation du résultat opérationnel et du résultat net.....	133
9.3.2.	Analyse du bilan	135
9.4.	COMPARAISON DES COMPTES DES TROIS DERNIERS EXERCICES	137
9.4.1.	Formation du résultat opérationnel et du résultat net.....	137
9.4.2.	Analyse du bilan	140
10.	TRÉSORERIE ET CAPITAUX	144
10.1.	INFORMATIONS SUR LES CAPITAUX, LIQUIDITES ET SOURCES DE FINANCEMENT	144
10.1.1.	Financement par le capital.....	144
10.1.2.	Financement par emprunts.....	145
10.1.3.	Financement par avances remboursables et subventions.....	147

10.1.4.	Financement par le crédit d'impôt recherche	149
10.1.5.	Engagements hors bilan	150
10.2.	FLUX DE TRESORERIE	151
10.2.1.	Flux de trésorerie liés aux activités opérationnelles.....	151
10.2.2.	Flux de trésorerie liés aux activités d'investissements	151
10.2.3.	Flux de trésorerie liés aux activités de financement.....	152
10.3.	CONDITIONS D'EMPRUNT ET STRUCTURE DE FINANCEMENT	152
10.4.	RESTRICTIONS EVENTUELLES A L'UTILISATION DES CAPITAUX.....	152
10.5.	SOURCES DE FINANCEMENT ATTENDUES POUR LES INVESTISSEMENTS FUTURS.....	152
11.	RECHERCHE ET DÉVELOPPEMENT, BREVETS, LICENCES ET AUTRES DROITS DE PROPRIETE INTELLECTUELLE.....	153
11.1.	RECHERCHE ET DEVELOPPEMENT.....	153
11.2.	BREVETS ET DEMANDES DE BREVET	155
11.2.1.	Présentation Générale	155
11.2.2.	Nature des brevets par groupe	160
11.2.3.	Tableau récapitulatif des familles de brevets détenues par ou licenciées à Poxel.....	161
11.2.4.	Brevets faisant l'objet d'un nantissement	166
11.3.	CONTRATS DE COLLABORATION, DE RECHERCHE, DE PRESTATIONS DE SERVICES ET DE LICENCES ACCORDES PAR LA SOCIETE OU CONCEDES A CETTE DERNIERE.....	167
11.4.	AUTRES ELEMENTS DE PROPRIETE INTELLECTUELLE.....	168
12.	INFORMATION SUR LES TENDANCES	169
12.1.	PRINCIPALES TENDANCES DEPUIS LA FIN DU DERNIER EXERCICE.....	169
12.2.	TENDANCE CONNUE, INCERTITUDE, DEMANDE D'ENGAGEMENT OU EVENEMENT RAISONNABLEMENT SUSCEPTIBLE D'INFLUER SUR LES PERSPECTIVES DE LA SOCIETE	169
13.	PRÉVISIONS OU ESTIMATIONS DU BÉNÉFICE	170
14.	ORGANES D'ADMINISTRATION, DE DIRECTION, DE SURVEILLANCE ET DIRECTION GÉNÉRALE	171
14.1.	INFORMATIONS GENERALES RELATIVES AUX FONDATEURS, DIRIGEANTS ET ADMINISTRATEURS.....	171
14.1.1.	Composition du Conseil d'administration.....	171
14.1.2.	Autres mandats sociaux en cours.....	173
14.1.3.	Autres mandats sociaux exercés au cours des 5 derniers exercices mais ayant pris fin	174
14.1.4.	Biographies des Administrateurs	176
14.2.	CONFLITS D'INTERETS AU NIVEAU DES ORGANES D'ADMINISTRATION ET DE LA DIRECTION GENERALE	179
15.	RÉMUNÉRATIONS ET AVANTAGES	181
15.1.	REMUNERATIONS DES ADMINISTRATEURS ET DIRIGEANTS	181
15.2.	SOMMES PROVISIONNEES OU CONSTATEES PAR LA SOCIETE AUX FINS DE VERSEMENT DE PENSIONS, DE RETRAITES OU D'AUTRES AVANTAGES AU PROFIT DES ADMINISTRATEURS ET DIRIGEANTS	185

15.3.	BONS DE SOUSCRIPTION D' ACTIONS ET BONS DE SOUSCRIPTION DE PARTS DE CREATEUR D'ENTREPRISE	185
15.4.	ELEMENTS DE REMUNERATIONS ET AVANTAGES DUS OU SUSCEPTIBLES D'ETRE DUS A RAISON OU POSTERIEUREMENT A LA CESSATION DES FONCTIONS DE DIRIGEANTS DE LA SOCIETE	186
15.5.	PRETS ET GARANTIES ACCORDES AUX DIRIGEANTS	186
16.	FONCTIONNEMENT DES ORGANES D'ADMINISTRATION ET DE DIRECTION	187
16.1.	DIRECTION DE LA SOCIETE	187
16.2.	CONTRATS DE SERVICE ENTRE LES ADMINISTRATEURS ET LA SOCIETE.....	187
16.2.1.	Contrat de management avec Thomas Kuhn, Administrateur et Directeur Général.....	187
16.2.2.	Contrat de consulting avec Thierry Hercend, Administrateur et Président du Conseil d'administration	187
16.2.3.	Contrat de consulting avec Mohammed Khoso Baluch, Administrateur	188
16.3.	COMITES SPECIALISES.....	188
16.3.1.	Comité d'audit.....	188
16.3.2.	Comité des rémunérations.....	190
16.3.3.	Comité de Business Développement	192
16.4.	CENSEURS	193
16.5.	DECLARATION RELATIVE AU GOUVERNEMENT D'ENTREPRISE	193
16.6.	CONTROLE INTERNE	195
17.	SALARIÉS.....	197
17.1.	NOMBRE DE SALARIES ET REPARTITION PAR FONCTION	197
17.2.	PARTICIPATIONS ET STOCKS OPTIONS DES MEMBRES DE LA DIRECTION	197
17.3.	PARTICIPATION DES SALARIES DANS LE CAPITAL DE LA SOCIETE	197
17.4.	CONTRATS D'INTERESSEMENT ET DE PARTICIPATION	197
18.	PRINCIPAUX ACTIONNAIRES	198
18.1.	REPARTITION DU CAPITAL ET DES DROITS DE VOTE	198
18.2.	ACTIONNAIRES SIGNIFICATIFS NON REPRESENTES AU CONSEIL D'ADMINISTRATION	199
18.3.	DROITS DE VOTE DES PRINCIPAUX ACTIONNAIRES	199
18.4.	CONTROLE DE LA SOCIETE	199
18.5.	ACCORDS POUVANT ENTRAINER UN CHANGEMENT DE CONTROLE	200
18.6.	ETAT DES NANTISSEMENTS D' ACTIONS DE LA SOCIETE	200
19.	OPÉRATIONS AVEC DES APPARENTÉS.....	201
19.1.	OPERATIONS INTRA-GROUPE	201
19.2.	CONVENTIONS SIGNIFICATIVES CONCLUES AVEC DES APPARENTES	201
19.3.	RAPPORTS SPECIAUX DES COMMISSAIRES AUX COMPTES SUR LES CONVENTIONS REGLEMENTEES	202
19.3.1.	Rapport spécial du commissaire aux comptes sur les conventions réglementées établi au titre de l'exercice clos le 31 décembre 2013	202

19.3.2.	Rapport spécial du commissaire aux comptes sur les conventions réglementées établi au titre de l'exercice clos le 31 décembre 2012	204
19.3.3.	Rapport spécial du commissaire aux comptes sur les conventions réglementées établi au titre de l'exercice clos le 31 décembre 2011	205
20.	INFORMATIONS FINANCIÈRES CONCERNANT LE PATRIMOINE, LA SITUATION FINANCIÈRE ET LES RÉSULTATS DE LA SOCIÉTÉ.....	207
20.1.	COMPTES ETABLIS EN NORMES IFRS POUR LES EXERCICES CLOS LES 31 DECEMBRE 2011, 31 DECEMBRE 2012 ET 31 DECEMBRE 2013.....	207
20.1.1.	Etat de situation financière	207
20.1.2.	Etat du résultat global	208
20.1.3.	Autres éléments du résultat global.....	208
20.1.4.	Variation des capitaux propres	209
20.1.5.	Tableau des flux de trésorerie.....	210
20.1.6.	Analyse détaillée de la variation du besoin de fond de roulement (BFR).....	211
20.1.7.	Notes aux états financiers IFRS	211
20.2.	VERIFICATION DES INFORMATIONS FINANCIERES HISTORIQUES ANNUELLES	258
20.3.	DATE DES DERNIERES INFORMATIONS FINANCIERES	259
20.4.	INFORMATIONS FINANCIERES SEMESTRIELLES	260
20.4.1.	Comptes semestriels résumés établis en normes IFRS pour la période de six mois clos le 30 juin 2014	260
20.4.2.	Rapport d'examen limité des Commissaires aux comptes sur les comptes semestriels résumés clos le 30 juin 2014 établis en normes IFRS telles qu'adoptées par l'Union Européenne.....	286
20.5.	POLITIQUE DE DISTRIBUTION DES DIVIDENDES	287
20.5.1.	Dividendes et réserves distribuées par la Société au cours des trois derniers exercices.....	287
20.5.2.	Politique de distribution.....	287
20.6.	PROCEDURES JUDICIAIRES ET D'ARBITRAGE	287
20.7.	CHANGEMENT SIGNIFICATIF DE LA SITUATION FINANCIERE OU COMMERCIALE	288
21.	INFORMATIONS COMPLÉMENTAIRES.....	289
21.1.	CAPITAL SOCIAL	289
21.1.1.	Montant du capital social.....	289
21.1.2.	Titres non représentatifs du capital	290
21.1.3.	Nombre, valeur comptable et valeur nominale des actions détenues par la Société ou pour son compte	290
21.1.4.	Valeurs mobilières convertibles, échangeable ou assorties de bons de souscription.....	291
21.1.5.	Droits d'acquisition et/ou obligations attachés au capital émis mais non libéré et engagement d'augmentation du capital	295
21.1.6.	Informations relatives au capital des sociétés du Groupe faisant l'objet d'une option ou d'un accord conditionnel ou inconditionnel prévoyant de le placer sous option.....	299
21.1.7.	Evolution du capital social.....	300
21.2.	ACTE CONSTITUTIF ET STATUTS	301
21.2.1.	Objet social.....	301

21.2.2.	Dispositions statutaires ou autres relatives aux membres des organes d'administration et de direction	302
21.2.3.	Droits, privilèges et restrictions attachés aux actions de la Société	305
21.2.4.	Modalités de modification des droits des actionnaires	306
21.2.5.	Assemblées générales d'actionnaires	306
21.2.6.	Dispositifs permettant de retarder, différer ou empêcher un changement de contrôle	308
21.2.7.	Franchissements de seuils statutaires	308
21.2.8.	Conditions particulières régissant les modifications du capital.....	308
22.	CONTRATS IMPORTANTS.....	309
22.1.	CONTRAT AVEC MERCK SERONO.....	309
22.2.	CONTRAT AVEC INC RESEARCH	310
22.3.	CONTRAT AVEC METABRAIN.....	310
22.4.	VENTURE LOAN AVEC KREOS CAPITAL IV (UK) LIMITED.....	311
23.	INFORMATIONS PROVENANT DE TIERS, DÉCLARATIONS D'EXPERTS ET DÉCLARATIONS D'INTÉRÊTS	312
24.	DOCUMENTS ACCESSIBLES AU PUBLIC	313
25.	INFORMATIONS SUR LES PARTICIPATIONS	314
26.	ANNEXE	315
26.1.	COMPTES STATUTAIRES ETABLIS POUR LES EXERCICES CLOS LES 31 DECEMBRE 2011, 31 DECEMBRE 2012 ET 31 DECEMBRE 2013.....	315
26.1.1.	Bilan - Actif	315
26.1.2.	Bilan - Passif.....	316
26.1.3.	Compte de résultat.....	317
26.1.4.	Tableau de flux de trésorerie	318
26.1.5.	Analyse détaillée de la variation du besoin de fond de roulement (BFR).....	319
26.1.6.	Notes aux états financiers des comptes statutaires	319
26.2.	RAPPORT D'AUDIT DES COMMISSAIRES AUX COMPTES SUR LES COMPTES RELATIFS AUX EXERCICES CLOS LES 31 DECEMBRE 2011, 2012 ET 2013.....	347

REMARQUES GENERALES

Définitions

Dans le présent document de base, et sauf indication contraire :

- Les termes la « **Société** » ou « **Poxel** » désignent la société Poxel, société anonyme au capital de 250 163,12 €, dont le siège social est situé 200 Avenue Jean Jaurès – 69007 Lyon, France, immatriculée au registre du commerce et des sociétés de Lyon sous le numéro 510 970 817.

Avertissement

Le présent document de base contient des informations relatives à l'activité de la Société ainsi qu'au marché sur lequel celle-ci opère. Ces informations proviennent d'études réalisées soit par des sources internes soit par des sources externes (ex : publications du secteur, études spécialisées, informations publiées par des sociétés d'études de marché, rapports d'analystes). La Société estime que ces informations donnent à ce jour une image fidèle de son marché de référence et de son positionnement concurrentiel sur ce marché. Toutefois, ces informations n'ont pas été vérifiées par un expert indépendant et la Société ne peut pas garantir qu'un tiers utilisant des méthodes différentes pour réunir, analyser ou calculer des données sur les marchés obtiendrait les mêmes résultats.

Informations prospectives

Le présent document de base comporte également des informations sur les objectifs et les axes de développement de la Société. Ces indications sont parfois identifiées par l'utilisation du futur, du conditionnel et de termes à caractère prospectif tels que « estimer », « considérer », « avoir pour objectif », « s'attendre à », « entend », « devrait », « souhaite » et « pourrait » ou toute autre variante ou terminologie similaire. L'attention du lecteur est attirée sur le fait que ces objectifs et axes de développement ne sont pas des données historiques et ne doivent pas être interprétés comme une garantie que les faits et données énoncés se produiront, que les hypothèses seront vérifiées ou que les objectifs seront atteints. Il s'agit d'objectifs qui par nature pourraient ne pas être réalisés et les informations produites dans le présent document de base pourraient se révéler erronées sans que la Société se trouve soumise de quelque manière que ce soit à une obligation de mise à jour, sous réserve de la réglementation applicable, notamment le Règlement général de l'Autorité des marchés financiers (l'« **AMF** »).

Facteurs de risque

Les investisseurs sont également invités à prendre en considération les facteurs de risques décrits à la section 4 « Facteurs de risques » du présent document de base avant de prendre leur décision d'investissement. La réalisation de tout ou partie de ces risques serait susceptible d'avoir un effet négatif sur les activités, la situation, les résultats financiers ou objectifs de la Société. Par ailleurs, d'autres risques, non encore actuellement identifiés ou considérés comme non significatifs par la Société, pourraient avoir le même effet négatif et les investisseurs pourraient ainsi perdre tout ou partie de leur investissement.

Autres

Pour la bonne compréhension du lecteur, un glossaire regroupant les principaux termes scientifiques et techniques utilisés figure à la section 6.8 du présent document de base.

1. PERSONNES RESPONSABLES

1.1. Responsable du document de base

Monsieur Thomas Kuhn, Directeur Général

1.2. Attestation de la personne responsable

Lyon, le 7 janvier 2015

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

Le rapport d'audit des Commissaires aux Comptes sur les comptes établis en normes IFRS telles qu'adoptées dans l'Union européenne pour les exercices clos les 31 décembre 2011, 2012 et 2013 contient les observations suivantes :

« Sans remettre en cause l'opinion exprimée ci-dessus, nous attirons votre attention sur :

- la note 2.1 « Principe d'établissement des comptes » des notes aux états financiers établis en normes IFRS qui expose les éléments sous-tendant l'hypothèse de continuité d'exploitation,
- la note 11.3 « Emprunts obligataires convertibles » des notes aux états financiers établis en normes IFRS qui expose l'incidence du traitement comptable des contrats d'Obligations Convertibles,
- la note 11.4 « Dettes Merck Serono » des notes aux états financiers établis en normes IFRS qui expose l'incidence du traitement comptable du contrat signé avec la société Merck Serono ».

Le rapport d'audit des Commissaires aux Comptes sur les comptes annuels des exercices clos les 31 décembre 2011, 2012 et 2013 contient l'observation suivante :

- « Sans remettre en cause l'opinion exprimée ci-dessus, nous attirons votre attention sur la note 2.1 « Principe d'établissement des comptes » de l'annexe qui expose les éléments sous-tendant l'hypothèse de continuité d'exploitation. »

Le rapport d'examen limité des Commissaires aux Comptes sur les informations financières semestrielles relatives à la période allant du 1er janvier 2014 au 30 juin 2014 contient les observations suivantes :

« Sans remettre en cause la conclusion exprimée ci-dessus, nous attirons votre attention sur

- la note 2.1 « Principe d'établissement des comptes » des notes aux comptes semestriels résumés qui expose les éléments sous-tendant l'hypothèse de continuité d'exploitation,
- la note 11.3 « Emprunts obligataires convertibles » des notes aux comptes semestriels résumés qui expose l'incidence du traitement comptable des contrats d'obligations convertibles,
- la note 11.4 « Dette vis-à-vis de Merck Serono » des notes aux comptes semestriels résumés qui expose l'incidence du traitement comptable du contrat signé avec la société Merck Serono. »

Monsieur Thomas Kuhn,
Directeur Général

1.3. Responsable de l'information financière

Monsieur Eric Massou,
Directeur administratif et financier
Adresse : 200 Avenue Jean Jaurès – 69007 Lyon
Téléphone : 04 37 37 20 10
Adresse électronique : investors@poxelpharma.com

2. CONTROLEURS LEGAUX DES COMPTES

2.1. Commissaires aux comptes titulaires

MAZARS SA, membre de la compagnie régionale des commissaires aux comptes de Lyon,
Le Premium, 131 Boulevard Stalingrad, 69624 Villeurbanne Cedex
représenté par Christine DUBUS

Date de nomination : 6 mars 2009

Durée du mandat : 6 ans

Date d'expiration du mandat : lors de l'assemblée générale des actionnaires statuant sur les comptes de l'exercice clos le 31 décembre 2014

PRICEWATERHOUSECOOPERS AUDIT, membre de la compagnie régionale des commissaires aux comptes de Versailles, 63 rue de Villiers, 92208 Neuilly-Sur-Seine Cedex
représenté par Elisabeth L'HERMITE

Date de nomination : 31 janvier 2014

Durée du mandat : 6 ans

Date d'expiration du mandat : lors de l'assemblée générale des actionnaires statuant sur les comptes de l'exercice clos le 31 décembre 2019

2.2. Commissaires aux comptes suppléants

Olivier Bietrix, membre de la compagnie régionale des commissaires aux comptes de Lyon,
Le Premium, 131 Boulevard Stalingrad, 69624 Villeurbanne Cedex
Suppléant de MAZARS SA

Date de nomination : 6 mars 2009

Durée du mandat : 6 ans

Date d'expiration du mandat : lors de l'assemblée générale des actionnaires statuant sur les comptes de l'exercice clos le 31 décembre 2014

Jean-Christophe GEORGHIOU, membre de la compagnie régionale des commissaires aux comptes de Versailles, 63 rue de Villiers, 92208 Neuilly-Sur-Seine Cedex
Suppléant de PRICEWATERHOUSECOOPERS AUDIT

Date de nomination : 31 janvier 2014

Durée du mandat : 6 ans

Date d'expiration du mandat : lors de l'assemblée générale des actionnaires statuant sur les comptes de l'exercice clos le 31 décembre 2019

2.3. Informations sur les contrôleurs légaux ayant démissionnés, ayant été écartés ou n'ayant pas été renouvelés

Néant

3. INFORMATIONS FINANCIERES SELECTIONNEES

La Société qui ne détient aucune filiale, ou participation au 31 décembre 2013, a établi en plus de ses comptes annuels conformes aux normes comptables françaises, des comptes sociaux retraités en normes IFRS telles qu'adoptées par l'Union européenne, aux titres des exercices 2011, 2012 et 2013, publiés sur une base volontaire.

Les informations financières sélectionnées et présentées ci-dessous sont extraites de ces comptes, figurant à la section 20.1 « Comptes IFRS établis pour les exercices clos les 31 décembre 2011, 31 décembre 2012 et 31 décembre 2013 » du présent document de base, ainsi que des informations financières semestrielles des premiers semestres 2014 et 2013 établies en normes IFRS figurant à la section 20.4 « Informations financières semestrielles » du présent document de base.

Les états financiers établis en normes comptables françaises pour l'exercice clos au 31 décembre 2013 figurent à la section 26.1 « Comptes statutaires établis pour les exercices clos les 31 décembre 2011, 31 décembre 2012 et 31 décembre 2013 » du présent document de base. Les différences entre les comptes présentés selon les normes françaises et les normes IFRS sont présentées dans la note 25 des annexes aux états financiers IFRS présentées à la section 20.1 « Comptes IFRS établis pour les exercices clos les 31 décembre 2011, 31 décembre 2012 et 31 décembre 2013 » du présent document de base.

Les données comptables et opérationnelles ci-après sélectionnées doivent être lues en relations avec les informations contenues dans les sections 9 « Examen de la situation financière et du résultat » et 10 « Trésorerie et capitaux » du présent document de base.

Bilans simplifiés en euros Normes IFRS	31/12/2013 Audité 12 mois	31/12/2012 Audité 12 mois	31/12/2011 Audité 12 mois	30/06/2014 Non audité 6 mois	30/06/2013 Non audité 6 mois
TOTAL ACTIF	12 265 799	8 182 921	10 174 837	8 525 409	11 477 210
Actifs non courants	29 330	45 260	48 450	32 630	36 936
<i>dont immobilisations incorporelles</i>	146	510	-	-	861
<i>dont immobilisations corporelles</i>	20 566	32 211	39 535	23 512	27 510
<i>dont autres actifs financiers non courants</i>	8 618	12 539	8 915	9 118	8 565
Actif courants	12 236 468	8 137 661	10 126 387	8 492 778	11 440 274
<i>dont stocks</i>	-	-	-	-	-
<i>dont clients et créances rattachés</i>	-	-	-	-	-
<i>dont autres créances</i>	4 265 067	3 196 453	3 643 611	4 759 764	1 875 109
<i>dont trésorerie et équivalents de trésorerie</i>	7 971 401	4 941 208	6 482 776	3 733 014	9 565 166
Actifs destinés à être cédés	-	-	-	-	-
TOTAL PASSIF	12 265 799	8 182 921	10 174 837	8 525 409	11 477 210
Capitaux Propres	(20 010 221)	315 030	7 347 739	(25 444 841)	(2 958 774)
Passifs non courants	812 237	755 788	117 520	817 326	812 892
<i>dont engagements envers le personnel</i>	85 311	62 186	32 296	91 516	73 747
<i>dont dettes financières non courantes</i>	726 925	693 602	85 224	725 810	739 145
Passifs courants	31 463 782	7 112 103	2 709 577	33 152 922	13 623 091
<i>dont dettes financières courantes</i>	26 646 842	3 679 875	240 636	28 949 349	10 098 218
<i>dont dettes fournisseurs et comptes rattachés</i>	4 479 180	3 115 706	2 053 027	3 913 751	3 248 953
<i>dont dettes fiscales et sociales</i>	337 760	316 522	395 777	282 322	275 920
<i>dont autres créateurs et dettes diverses</i>	-	-	20 137	7 500	-

Au 31 décembre 2013, outre la perte opérationnelle liée aux opérations de recherche, le résultat financier et les capitaux propres enregistrent un impact négatif significatif du fait de la variation de la juste valeur des dettes liées aux obligations convertibles émises fin 2012 ainsi qu'à la dette résultant du Contrat MS (tel que défini à la section 22 « Contrats importants » du présent document de base) - cf. notes 11.3 et 11.4 des annexes aux états financiers IFRS présentées à la section 20.1 « Comptes IFRS établis pour les exercices clos les 31 décembre 2011, 31 décembre 2012 et 31 décembre 2013 »

et section 10.1.2.1 « Obligations convertibles en actions » du présent document de base. Il en est de même au 30 juin 2014 (cf. notes 11.3 et 11.4 des annexes aux états financiers semestriels IFRS présentées à la section 20.4 « Informations financières semestrielles » et à la section 10.1.2.1 « Obligations convertibles en actions » du présent document de base).

Par ailleurs :

- le 28 mars 2014 une réduction de capital de 39 001 € et une division du nominal par 20 ont été décidées par l'Assemblée générale (cf. section 9.2 « Evénements post-clôture » du présent document de base).
- Le 25 juillet 2014, le conseil d'administration, sur délégation de l'Assemblée générale du même jour, a décidé d'une augmentation de capital de 5 000 K€ par émission de 1 250 000 actions de préférence, souscrite intégralement par Bpifrance Participations. Il a constaté également la conversion de l'intégralité des obligations convertibles.

L'impact de la prise en compte de ces événements est décrit dans les événements postérieurs à la clôture (cf. section 9.2 « Evénements post-clôture » du présent document de base).

Comptes de résultat simplifiés en euros Normes IFRS	31/12/2013 Audité 12 mois	31/12/2012 Audité 12 mois	31/12/2011 Audité 12 mois	30/06/2014 Non audité 6 mois	30/06/2013 Non audité 6 mois
Produits d'exploitation	2 936 904	2 566 213	2 963 892	1 046 914	1 029 881
<i>dont chiffre d'affaires net</i>	-	-	-	-	-
Charges d'exploitation	(10 209 812)	(9 685 844)	(11 645 448)	(4 804 013)	(3 743 848)
Résultat opérationnel	(7 272 909)	(7 119 630)	(8 681 556)	(3 757 101)	(2 713 967)
Résultat net	(20 452 696)	(7 138 342)	(8 623 956)	(10 797 280)	(3 385 341)
<i>Résultat net par action</i>	<i>(52,44)</i>	<i>(18,30)</i>	<i>(25,02)</i>	<i>(1,35)</i>	<i>(0,43)</i>
Tableaux des flux de trésorerie simplifiés	31/12/2013 Audité 12 mois	31/12/2012 Audité 12 mois	31/12/2011 Audité 12 mois	30/06/2014 Non audité 6 mois	30/06/2013 Non audité 6 mois
Flux de trésorerie lié aux activités opérationnelles	(6 692 421)	(5 642 745)	(8 280 284)	(4 035 307)	(1 098 322)
<i>Dont capacité d'autofinancement</i>	<i>(7 008 519)</i>	<i>(7 053 189)</i>	<i>(8 243 885)</i>	<i>(2 927 244)</i>	<i>(2 512 312)</i>
<i>Dont variation du BFR</i>	<i>316 098</i>	<i>1 410 445</i>	<i>(36 399)</i>	<i>(1 108 063)</i>	<i>1 413 990</i>
Flux de trésorerie lié aux activités d'investissement	539	(12 145)	(12 339)	(9 825)	594
Flux de trésorerie lié aux activités de financement	9 722 586	4 112 639	5 299 993	(598 560)	5 722 585
Variation de la trésorerie et des équivalents de trésorerie	3 030 702	(1 542 250)	(2 992 630)	(4 643 692)	4 624 857
Trésorerie et équivalents de trésorerie à l'ouverture	4 939 920	6 482 169	9 474 797	7 970 622	4 939 920
Trésorerie et équivalents de trésorerie à la clôture	7 970 622	4 939 920	6 482 169	3 326 930	9 564 777
Niveau d'endettement net de la Société (en euros) Normes IFRS	31/12/2013 Audité 12 mois	31/12/2012 Audité 12 mois	31/12/2011 Audité 12 mois	30/06/2014 Non audité 6 mois	30/06/2013 Non audité 6 mois
+ Dettes financières non courantes	726 925	693 602	85 224	725 810	739 145
+ Dettes financières courantes (2)	26 646 842	3 679 875	240 636	28 949 349	10 098 218
- trésorerie et équivalents de trésorerie	7 971 401	4 941 208	6 482 776	3 733 014	9 565 166
Total endettement net (1)	19 402 366	(567 731)	(6 156 916)	25 942 145	1 272 197

(1) L'endettement net correspond à la somme de la dette financière minorée de la trésorerie nette (trésorerie active moins trésorerie passive).

(2) Dont, au 30 juin 2014, 406 K€ au titre de la trésorerie passive.

4. FACTEURS DE RISQUE

Tout investissement dans une Société implique un certain degré de risque. Les investisseurs potentiels sont invités à prendre connaissance avec attention de l'ensemble des informations figurant dans le présent document de base et en particulier à prendre en considération tous les risques inhérents à un tel investissement, y compris les facteurs de risques décrits dans la présente section, avant de décider de souscrire ou d'acquérir des actions de la Société. Ces facteurs de risques pourraient avoir, ensemble ou séparément, un effet défavorable significatif sur la Société, son activité, ses perspectives, sa capacité à réaliser ses objectifs, sa situation financière, sa trésorerie ou son résultat d'exploitation.

L'attention des investisseurs potentiels est attirée sur le fait que la liste des risques et incertitudes décrits ci-dessous n'est pas exhaustive. Les risques décrits ci-dessous sont ceux que la Société juge significatifs. D'autres risques ou incertitudes inconnus ou dont la réalisation n'est pas considérée, à la date du présent document de base, comme susceptible d'avoir un effet défavorable significatif peuvent exister et la réalisation d'un ou plusieurs de ces risques est susceptible d'avoir un effet défavorable significatif sur la Société, son activité, ses perspectives, sa capacité à réaliser ses objectifs, sa situation financière, sa trésorerie ou son résultat d'exploitation.

4.1. Risques liés aux produits et au marché de la Société

4.1.1. Les produits en cours de développement par la Société doivent faire l'objet d'études cliniques et précliniques coûteuses, rigoureuses et très réglementées, dont le nombre, les délais de réalisation et l'issue sont incertains

La Société mène des programmes précliniques et cliniques ayant comme objectif principal le développement et la commercialisation de solutions thérapeutiques contre le diabète de type 2. Le développement d'un candidat-médicament est un processus long et onéreux se déroulant en plusieurs phases distinctes, chacune étant coûteuse et pouvant conduire à un échec ou un retard dans l'obtention de l'autorisation et de la commercialisation du produit. En outre, les autorités réglementaires des différents pays dans lesquels la Société a l'intention de commercialiser ses produits pourraient avoir une interprétation des résultats différente de celle de la Société et pourraient, en tout état de cause, demander de façon discrétionnaire des tests supplémentaires (concernant notamment les protocoles d'étude, les caractéristiques des patients, les durées de traitement et le suivi post traitement) ou imposer, lors de ces essais, des exigences additionnelles et imprévues. L'issue de ces études est donc hautement incertaine à tous points de vue et la Société ne peut par conséquent garantir que les essais cliniques aboutiront à des résultats commercialisables ou que ces essais cliniques seront réalisés dans des délais permettant une commercialisation rentable.

Par ailleurs, la Société pourrait éprouver des difficultés à recruter et retenir des patients afin de participer aux essais cliniques. Une fois recrutés, les patients participant à ces essais peuvent, à tout moment et sans avoir à se justifier, suspendre ou mettre un terme à leur participation. Si un trop grand nombre de patients mettaient un terme à leur participation à un essai clinique, l'analyse des résultats de cette étude pourrait ne plus avoir de portée statistique suffisante.

La Société ne peut pas garantir que les résultats des essais cliniques démontreront la tolérance, la sécurité (y compris l'absence ou le caractère limité d'effets secondaires indésirables ou d'interaction avec d'autres médicaments ou solutions thérapeutiques) et l'efficacité d'un ou plusieurs de ses

produits thérapeutiques chez l'homme. Tout échec lors de l'une des différentes phases cliniques pour une indication donnée pourrait retarder le développement et la commercialisation du produit thérapeutique concerné voire entraîner l'arrêt de son développement.

Aucun des candidats-médicaments en cours de développement par la Société n'est en phase 3. L'entrée en phase 3 de certains candidats-médicaments exposera des échantillons de population plus larges au candidat-médicament en question qui pourraient ainsi révéler des problèmes de sécurité, des effets secondaires indésirables ou une absence d'efficacité ou des interactions qui n'auraient jusqu'alors pas été prévus ni détectés. Par ailleurs, les études de phase 3 peuvent également déclencher ou aggraver des pathologies préexistantes ou non, inconnues actuellement, ce qui pourra retarder, voire interrompre le développement des produits concernés. En outre, la réalisation de certaines études cliniques nécessitera la conclusion de partenariats par la Société, notamment pour les besoins d'une étude de phase 3, et en conséquence la Société sera soumise aux risques décrits aux sections 4.1.8 et 4.2.4 du présent document de base.

Si l'un quelconque des risques mentionnés ci-dessus se matérialise, ou en cas d'échec ou de retard dans la réalisation des essais cliniques d'un candidat-médicament, la commercialisation du médicament pourrait être retardée ou ne pas aboutir, ce qui aurait un effet défavorable significatif sur la Société, son activité, ses perspectives, sa capacité à réaliser ses objectifs, sa situation financière, sa trésorerie ou son résultat d'exploitation.

4.1.2. Toute étude clinique doit être soumise à l'autorisation préalable des autorités de santé

Tous les produits de la Société sont actuellement en phase d'études cliniques ou précliniques (prêt à entrer en phase 3 pour l'Imeglimine, le produit le plus avancé) et aucun n'a fait l'objet d'une demande d'autorisation finale. Par conséquent, des études cliniques additionnelles seront nécessaires. Toutes ces études sont soumises à l'autorisation préalable des autorités réglementaires dans le pays dans lequel il est prévu de les mener ainsi que divers autres comités, dont des comités d'éthique. Un refus d'autorisation ou un avis négatif d'un comité pourrait suspendre ou mettre un terme au programme de développement clinique de la Société. Une fois l'autorisation obtenue, les autorités de santé ou la Société pourraient décider de la suspension ou de l'arrêt prématuré du développement du candidat-médicament. La réalisation de l'un ou de plusieurs de ces risques pourrait avoir un effet défavorable significatif sur la Société, son activité, ses perspectives, sa capacité à réaliser ses objectifs, sa situation financière, sa trésorerie ou son résultat d'exploitation.

4.1.3. Des interactions avec d'autres médicaments pourraient retarder ou empêcher la commercialisation des produits de la Société

Les produits de la Société sont destinés à être utilisés en combinaison avec d'autres médicaments. La Société mène des études afin d'évaluer les risques d'interactions de ses produits avec d'autres médicaments et traitements pris conjointement. Ces études ne peuvent, par nature, couvrir toutes les combinaisons possibles. De plus, il ne peut être garanti que les produits de la Société n'auront pas d'interaction négative avec d'autres médicaments ou traitements parmi des populations non couvertes par les études ou que de telles interactions ne se révéleront pas une fois les produits mis sur le marché. Ces interactions pourraient avoir des effets secondaires indésirables inacceptables ou non détectés ou réduire ou anéantir l'efficacité des produits de la Société, ce qui pourrait diminuer le potentiel commercial des produits de la Société, ralentir leur développement, et par conséquent, avoir un effet défavorable significatif sur la Société, son activité, ses perspectives, sa capacité à réaliser ses objectifs, sa situation financière, sa trésorerie ou son résultat d'exploitation.

4.1.4. Des autorisations de mises sur le marché doivent être obtenues préalablement à toute commercialisation des produits de la Société

La Société exerce son activité dans un domaine très réglementé par les autorités sanitaires, en particulier la *Food and Drug Administration* aux Etats-Unis (« **FDA** »). Les risques de sécurité potentiels liés aux produits de la Société, et en particulier le risque cardiovasculaire, ont amené les autorités sanitaires à définir des procédures très strictes d'analyse et de suivi des données précliniques et cliniques préalablement à la mise sur le marché des produits. Tous les médicaments développés par la Société nécessitent des autorisations de mises sur le marché (« **AMM**») pour chaque pays dans lequel le médicament sera commercialisé. La Société ne peut garantir que toute demande d'AMM sera accordée par les autorités sanitaires pour un pays donné. Le défaut d'obtention d'une AMM dans un pays donné aura pour conséquence d'empêcher la Société de commercialiser ses produits dans ledit pays.

L'obtention d'une AMM dépend de plusieurs facteurs, dont certains ne sont pas du ressort de la Société. Ces facteurs incluent, entre autres, la capacité de la Société à poursuivre le développement de ses candidats-médicaments en phases cliniques préliminaires ou d'amener les produits actuellement en phase préclinique à un stade clinique ou d'une phase clinique à la suivante, de la capacité de la Société ou de ses CRO (*Clinical Research Organisation*) à mener à bien les essais cliniques requis, dans les délais impartis et avec les moyens humains, techniques et financiers prévus, et du respect des bonnes pratiques cliniques par la Société, ses CRO et ses autres partenaires.

Un retard ou un échec dans l'obtention d'une AMM sur tout ou partie des marchés de la Société pour un produit donné pourrait aboutir à une perte des coûts de développement, de la valeur de marché du produit et de la propriété intellectuelle qui y est attachée et à une incapacité à commercialiser le produit à grande échelle ce qui pourrait, par conséquent, avoir un effet défavorable significatif sur la Société, son activité, ses perspectives, sa capacité à réaliser ses objectifs, sa situation financière, sa trésorerie ou son résultat d'exploitation.

4.1.5. Les AMM pourraient être modifiées ou retirées par les autorités sanitaires

Si, après obtention de l'AMM, il était avéré que les produits thérapeutiques de la Société entraînent des effets secondaires ou des interactions indésirables ou non décelés pendant la période d'essais cliniques (y compris, par exemple, comme conséquence d'interactions avec d'autres médicaments une fois commercialisés (se référer à la section 4.1.3 ci-dessus) les AMM pourraient être modifiées voire retirées et il pourrait être alors impossible à la Société de poursuivre la commercialisation de son produit pour tout ou partie des indications visées, ce qui pourrait avoir un effet défavorable significatif sur son activité, ses perspectives, sa capacité à réaliser ses objectifs, sa situation financière, sa trésorerie ou son résultat d'exploitation.

4.1.6. La commercialisation des produits de la Société pourrait ne pas être un succès

A ce jour, aucun candidat-médicament développé par la Société n'a fait l'objet d'une demande d'AMM. Si la Société réussit à obtenir une AMM l'autorisant à commercialiser ses produits, elle pourrait néanmoins ne pas réussir à obtenir l'adhésion de la communauté médicale, des prescripteurs de soins et des tiers-payeurs.

Le développement de la Société et sa capacité à générer des revenus dépendront du degré d'acceptation des produits de la Société par le marché qui repose sur plusieurs facteurs, tels que, notamment :

- son efficacité et la perception de son bénéfice thérapeutique par les prescripteurs et les patients ;
- l'absence de survenance éventuelle d'effets secondaires et d'interactions médicamenteuses indésirables;
- la facilité d'utilisation du produit, liée notamment à son mode d'administration ;
- le coût du traitement ;
- les politiques de remboursement des gouvernements et autres tiers-payeurs ;
- la mise en œuvre efficace d'une stratégie de publication scientifique ;
- le soutien des leaders d'opinion dans le domaine du diabète de type 2 ; et
- le développement d'un ou plusieurs produits concurrents pour la même indication.

Si un ou plusieurs produits de la Société n'entraînaient pas l'adhésion par le marché, pour une ou plusieurs des raisons évoquées ci-dessus ou pour toute autre raison, dans un ou plusieurs pays, cela pourrait affecter négativement leur rentabilité ou leur potentiel commercial, ce qui pourrait par conséquent avoir un effet défavorable significatif sur la Société, son activité, ses perspectives, sa capacité à réaliser ses objectifs, sa situation financière, sa trésorerie ou son résultat d'exploitation.

De plus, la commercialisation des produits de la Société nécessitera de conclure des partenariats (se référer aux sections 4.1.8 et 4.2.4 ci-dessous).

4.1.7. La plupart des moyens humains, financiers et matériels de la Société est dédiée au développement d'un seul candidat-médicament, l'Imeglimine

La Société dépend fortement du succès d'un seul candidat-médicament et, en conséquence, est particulièrement exposée aux retards dans le développement et la commercialisation de l'Imeglimine, ainsi qu'aux développements ultérieurs de ce candidat-médicament. Par exemple, la nouvelle formulation de l'Imeglimine, qui vise à réduire la taille du comprimé, pourrait ne pas aboutir. La Société devrait alors poursuivre le développement de l'Imeglimine avec la formulation actuelle, ce qui pourrait limiter ses perspectives commerciales, notamment dans certains pays.

L'échec ou le retard de la Société dans le développement ou la commercialisation de l'Imeglimine pourraient avoir un effet défavorable significatif sur la Société, son activité, ses perspectives, sa capacité à réaliser ses objectifs, sa situation financière, sa trésorerie ou son résultat d'exploitation.

4.1.8. La Société pourrait être amenée à conduire elle-même les essais cliniques de phase 3 pour l'Imeglimine, ce qui nécessiterait un financement important

La Société entend conclure des partenariats pour les besoins des essais cliniques de phase 3 (se référer à la section 4.2.4 ci-dessous). Si la Société se trouve dans l'incapacité de conclure de tels partenariats, elle mènera elle-même les essais cliniques de phase 3 dans certains pays. La conduite de ces essais cliniques nécessitera d'importantes ressources financières, dont la Société pourrait ne pas disposer. Par conséquent, la capacité de la Société à engager de telles ressources dépendra de sa capacité à obtenir un financement adéquat.

Tout retard, insuffisance, ou incapacité à obtenir un tel financement ou l'impossibilité de l'obtenir à un coût acceptable pourrait retarder ou empêcher la réalisation des essais cliniques de phase 3 pour l'Imeglimine dans le ou les pays concernés et pourrait par conséquent avoir un effet défavorable significatif sur la Société, son activité, ses perspectives, sa capacité à réaliser ses objectifs, sa situation financière, sa trésorerie ou son résultat d'exploitation.

4.1.9. Il existe de nombreux concurrents sur le marché du traitement thérapeutique du diabète de type 2

La Société opère dans un domaine hautement concurrentiel et il existe de nombreux concurrents dont notamment des laboratoires pharmaceutiques, sociétés de biotechnologie, institutions, universités et autres organismes de recherche, qui sont activement engagés dans la découverte, la recherche, le développement et la commercialisation de réponses thérapeutiques au diabète de type 2. Certains concurrents de la Société bénéficient de ressources et d'une expérience beaucoup plus importantes que la Société, à tous les points de vue.

La Société ne peut garantir que des concurrents ne développeront pas des produits alternatifs concurrençant avec succès les produits de la Société en termes d'efficacité, de prix, de commercialisation ou étant considérés par le marché comme étant de qualité similaire ou supérieure aux produits de la Société ou les rendant obsolètes.

En outre, la Société ne peut garantir que ses concurrents ne déploieront pas des ressources supérieures en vue de réduire ou de limiter les perspectives de la Société ou de ses produits. La survenance de l'un de ces risques pourrait avoir un impact significatif sur la capacité de la Société à générer des profits à partir de ses produits ce qui pourrait, par conséquent, avoir un effet défavorable significatif sur la Société, son activité, ses perspectives, sa capacité à réaliser ses objectifs, sa situation financière, sa trésorerie ou son résultat d'exploitation.

4.1.10. La performance commerciale des produits de la Société dépendra de sa capacité à fixer les prix

Les performances commerciales de la Société dépendront, en partie, de sa capacité à fixer le prix de vente de ses produits, qu'il soit payé par des particuliers ou par des tiers-payeurs, tels que les compagnies d'assurance, les organismes publics compétents et les organismes sociaux. Dans le contexte actuel de maîtrise des dépenses de santé et des déficits budgétaires des pays constituant des marchés clefs pour la Société, les pressions sur le contrôle et la réduction des prix de vente des médicaments et sur les niveaux de remboursement s'intensifient et devraient continuer à s'intensifier dans le futur.

Le prix de vente ou le niveau de remboursement des produits de la Société fera l'objet de négociations, pays par pays, au regard notamment de la sécurité et de l'efficacité perçues et réelles de chaque produit. Si la Société (ou ses partenaires) ne négocient pas de façon satisfaisante les prix de vente ou les niveaux de remboursement, cela pourrait affecter défavorablement de façon significative la Société, son activité, ses perspectives, sa capacité à réaliser ses objectifs, sa situation financière, sa trésorerie ou son résultat d'exploitation.

4.1.11. Le cadre légal et réglementaire relatif aux produits de la Société pourrait évoluer

La Société exerce son activité dans un marché fortement réglementé et ce cadre réglementaire pourrait évoluer dans des marchés clefs pour la Société, notamment aux Etats-Unis, en Europe et au Japon. Ces changements pourraient avoir pour conséquence une limitation des indications pour

lesquelles la Société pourrait commercialiser ses produits ou empêcher toute commercialisation. Le coût de la mise en conformité avec les réglementations existantes est important et croissant. Si cette tendance continue, cela pourrait réduire la valeur économique des produits de la Société.

Par exemple, certaines autorités de santé et en particulier la FDA ont imposé des exigences de plus en plus lourdes en termes de volume de données requises afin de démontrer l'efficacité et la sécurité d'un candidat-médicament. Ces exigences ont réduit le nombre de candidats-médicaments répondant aux critères d'octroi d'une *New Drug Application* ou d'une AMM et ainsi le nombre de produits autorisés. Les produits commercialisés font en outre l'objet d'une réévaluation régulière du rapport bénéfice/risque après l'octroi de leur AMM. La découverte tardive de problèmes non décelés au stade de la recherche peut conduire à des restrictions de commercialisation, à la suspension ou au retrait du produit et à un risque de contentieux accru.

Si la Société ne parvenait pas à se conformer à de telles réglementations ou évolutions du cadre réglementaire, elle pourrait se voir imposer des sanctions importantes et notamment des amendes, rappels de produits, restrictions de vente, suspension temporaire ou permanente de ses activités et des poursuites pénales ou civiles. La réalisation de l'un ou de plusieurs de ces risques pourrait avoir un effet défavorable significatif sur la Société, son activité, ses perspectives, sa capacité à réaliser ses objectifs, sa situation financière, sa trésorerie ou son résultat d'exploitation.

4.1.12. Le développement et la commercialisation de produits pharmaceutiques expose la Société à une mise en jeu de la responsabilité du fait des produits

La Société est et sera exposée à des risques de mise en jeu de sa responsabilité lors du développement clinique, de la fabrication et de la commercialisation de ses produits. Sa responsabilité pourrait ainsi par exemple être engagée par des patients participant aux essais cliniques en raison d'effets secondaires inattendus. En outre, la Société pourrait voir sa responsabilité engagée en raison d'effets secondaires non détectés causés par l'interaction de l'un des produits de la Société avec d'autres médicaments à la suite de la mise sur le marché du candidat-médicament. Des plaintes pénales ou des poursuites judiciaires pourraient également être déposées ou engagées contre la Société par des patients, les agences réglementaires, des sociétés pharmaceutiques et tout autre tiers utilisant ou commercialisant ses produits. Ces actions peuvent inclure des demandes résultant d'actes de ses partenaires, licenciés et sous-traitants, sur lesquels la Société n'exerce pas ou peu de contrôle (se référer à la section 4.2.7 du présent document de base). Si la responsabilité de la Société du fait des produits était mise en jeu, sa réputation et la commercialisation de ses produits pourraient en être gravement affectées, ce qui pourrait avoir un effet défavorable significatif sur la Société, son activité, ses perspectives, sa capacité à réaliser ses objectifs, sa situation financière, sa trésorerie ou son résultat d'exploitation.

4.1.13. Des solutions thérapeutiques alternatives, actuellement à des stades de développement variés, pourraient réduire la taille du marché potentiel de la Société

Un certain nombre de solutions thérapeutiques alternatives et chirurgicales destinées à combattre le diabète font l'objet de recherches et en sont à divers stades de développement. Si ces solutions s'avéraient efficaces, cela pourra réduire l'étendue potentielle du marché des produits de la Société ce qui pourrait par conséquent avoir un effet défavorable significatif sur la Société, son activité, ses perspectives, sa capacité à réaliser ses objectifs, sa situation financière, sa trésorerie ou son résultat d'exploitation.

4.2. Risques liés à l'activité de la Société

4.2.1. Depuis sa création, la Société a enregistré des pertes chaque année et n'a réalisé aucun chiffre d'affaires au cours des trois derniers exercices. Elle connaîtra probablement de nouvelles pertes au cours des prochaines années liées au financement de son développement

Depuis sa création en 2009, la Société a enregistré chaque année des pertes opérationnelles. Ces pertes résultent des frais de recherche et développement internes et externes, notamment liés à la réalisation de nombreux essais précliniques et cliniques principalement dans le cadre du développement de l'Imeglimine. La Société pourrait connaître de nouvelles pertes au cours des prochaines années liées au financement de son développement au fur et à mesure que ses activités de recherche et développement se poursuivront et s'accéléreront et éventuellement, de l'acquisition de nouvelles technologies, produits ou licences. La Société ne peut pas garantir qu'elle générera un jour suffisamment de revenus pour compenser les pertes passées, présentes et futures et atteindre son seuil de rentabilité, ce qui pourrait affecter la capacité de la Société à poursuivre ses opérations. En outre, même si la Société atteint un seuil de rentabilité satisfaisant, cette rentabilité pourrait ne pas être durable. Toute incapacité à générer durablement des profits pourrait avoir un effet défavorable significatif sur la Société, son activité, ses perspectives, sa capacité à réaliser ses objectifs, sa situation financière, sa trésorerie ou son résultat d'exploitation.

4.2.2. La Société est dépendante d'un nombre limité de fournisseurs

La Société est dépendante de tiers pour son approvisionnement en divers matières premières, produits chimiques et lots cliniques qui sont nécessaires à la réalisation de ses essais cliniques et précliniques et, à terme, à la production de ses produits. Toute défaillance ou tout retard de leur part pourrait avoir des conséquences sur la durée, le coût, voire la poursuite, des études cliniques et la qualité des données qui doit répondre à des normes strictes (Bonnes Pratiques Cliniques, Bonnes Pratiques de Fabrication) imposées par les autorités réglementaires de tutelle et donc retarder la commercialisation des produits.

De plus, la Société dépend fortement d'un petit nombre de fournisseurs. A titre d'illustration, en 2013, deux fournisseurs représentaient à eux seuls près des deux tiers du montant total des achats et autres charges externes de la Société : INC Research, un prestataire de services de recherche clinique, représentait 49,6% de ce montant et ICON, un prestataire de services de recherche, représentait 12,8% de ce montant (se référer à la section 22 « Contrats importants » du présent document de base).

Toute interruption de l'approvisionnement par ses principaux fournisseurs, pour quelque raison que ce soit, y compris notamment, en raison d'une incapacité à maintenir les autorisations réglementaires nécessaires ou à satisfaire les conditions de fabrication et de test, conduirait probablement à un retard ou un arrêt des essais cliniques et précliniques de la Société, ce qui affecterait en conséquence l'éventuelle fabrication et la commercialisation des produits de la Société. Dans le cas d'une interruption d'approvisionnement, la Société pourrait ne pas trouver d'autres fournisseurs capables de fournir des produits et services en quantité et qualité suffisantes ou à un coût raisonnable. La réalisation de l'un ou de plusieurs de ces risques pourrait avoir un effet défavorable significatif sur la Société, son activité, ses perspectives, sa capacité à réaliser ses objectifs, sa situation financière, sa trésorerie ou son résultat d'exploitation.

4.2.3. La Société est fortement dépendante des cadres supérieurs clés et de son personnel qualifié

Le succès de la Société dépend fortement du travail et de l'expertise des membres de son équipe dirigeante et de son directeur général. L'indisponibilité momentanée ou définitive de ces personnes la priverait de leur savoir-faire, de leur expérience et de leurs capacités techniques, que la Société pourrait ne pas être en mesure de remplacer. Par ailleurs, la Société aura besoin de recruter de nouveaux cadres dirigeants et du personnel scientifique qualifié pour le développement de ses activités et au fur et à mesure que la Société s'étendra dans les domaines qui nécessiteront un surcroît de compétences, tels que la fabrication, l'assurance qualité, les affaires réglementaires et les affaires médicales.

La Société est en concurrence avec d'autres sociétés, organismes de recherche et institutions académiques pour recruter et retenir de tels personnels et pourrait ne pas être en mesure de les attirer ou de les retenir à des conditions qui soient acceptables d'un point de vue économique. Cette incapacité pourrait retarder ou empêcher la fabrication et la commercialisation des produits de la Société et ainsi avoir un effet défavorable significatif sur son activité, ses perspectives, sa capacité à réaliser ses objectifs, sa situation financière, sa trésorerie ou son résultat d'exploitation.

4.2.4. La Société entend mettre en place des partenariats

La Société entend rechercher des partenaires pour le développement clinique de certains candidats-médicaments, notamment pour la conduite de la phase 3 de l'Imeglimine aux Etats-Unis, en Europe et au Japon. Il est possible que la Société ne parvienne pas à conclure de partenariat ou à tout le moins à des conditions économiquement raisonnables. Même si la Société y parvenait, elle ne peut garantir que ses partenaires se conformeront ou seront en mesure de se conformer aux Bonnes Pratiques Cliniques ou ne rencontreront pas de difficultés susceptibles de retarder voire restreindre la commercialisation des candidats-médicaments concernés.

En outre, si la Société obtient une Autorisation de produit, elle a l'intention de rechercher et mettre en place des partenariats afin de commercialiser ses produits. Il est possible que la Société ne parvienne pas à conclure de tels partenariats ou à tout le moins à des conditions économiquement acceptables pour la Société.

Même si la Société parvenait à mettre en place des partenariats, ses futurs partenaires pourraient ne pas respecter leurs accords, en tout ou partie ou avoir des différends avec la Société au sujet de ces accords ou de la stratégie de mise en œuvre de ces accords, ce qui pourrait diminuer le volume des ventes de produits de la Société. Par exemple, des restrictions budgétaires ou des changements de stratégie au sein de ses futurs partenaires pourraient retarder ou empêcher la validation du développement clinique ou les efforts de commercialisation. De même, la priorité pourrait être donnée par ses futurs partenaires à d'autres programmes de développement clinique ou à la commercialisation d'autres produits, ou encore au développement ou la recherche de développement de produits concurrents de ceux de la Société.

L'incapacité de la Société à mettre en place et à maintenir des partenariats fructueux pourrait avoir un effet défavorable significatif sur la Société, son activité, ses perspectives, sa capacité à réaliser ses objectifs, sa situation financière, sa trésorerie ou son résultat d'exploitation.

4.2.5. Le statut fiscal de la Société pourrait être remis en cause

La Société a demandé et obtenu le bénéfice du statut fiscal de Jeune Entreprise Innovante (« JEI ») prévu à l'article 44 *sexies*-0 A du Code général des impôts (« CGI »).

Le statut de JEI permet à des jeunes entreprises de bénéficier de certains avantages fiscaux et sociaux, notamment une exonération d'impôt sur les sociétés à raison des bénéfices réalisés au titre du premier exercice bénéficiaire, suivie d'une exonération partielle à hauteur de 50% des bénéfices réalisés au titre de l'exercice bénéficiaire suivant, une exonération pendant sept ans de taxe foncière sur les propriétés bâties et de Contribution Foncière des Entreprises et une exonération, plafonnée, des charges sociales patronales sur les rémunérations des chercheurs, techniciens, gestionnaires de projet de recherche-développement, juristes chargés de la protection industrielle et des accords de technologie liés au projet et personnels chargés de tests pré-concurrentiels. Cette exonération est également ouverte aux mandataires sociaux qui participent, à titre principal, au projet de recherche et de développement de l'entreprise.

Le bénéfice du statut de JEI est soumis à certain nombre de conditions et les avantages qu'il confère peuvent être remis en cause par l'administration fiscale. En outre, l'administration fiscale peut remettre en cause le respect des conditions d'éligibilité de la Société au statut de JEI et le statut de JEI lui-même peut être remis en cause par un changement de réglementation fiscale. Si l'administration fiscale ne remet pas en cause ce statut de manière prématurée, la Société bénéficiera du statut de JEI jusqu'en décembre 2016.

La perte du statut de JEI par la Société pour quelque raison que ce soit, y compris en cas de non-respect d'une des conditions visées ci-dessus, pourrait avoir un effet défavorable sur la Société, son activité, ses perspectives, sa capacité à réaliser ses objectifs, sa situation financière, sa trésorerie ou son résultat d'exploitation.

4.2.6. La stratégie de développement de la Société dépendra de sa capacité à gérer sa croissance interne

Dans le cadre de sa stratégie de développement, la Société entend recruter du personnel de direction, du personnel scientifique et d'autres personnels afin de développer ses capacités opérationnelles pour les besoins de ses développements cliniques futurs.

Ces recrutements conduiront à augmenter la masse salariale de la Société. Afin de gérer cette croissance et d'assurer la réussite de l'intégration de ses nouveaux personnels au sein de la Société, celle-ci devra développer des systèmes de gestion pour un nombre de salariés croissant (y compris ses systèmes informatiques opérationnels, financiers et de gestion existants), former et retenir ces employés et anticiper de manière adéquate les dépenses correspondantes ainsi que les besoins de financement associés. 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 perspectives, sa capacité à réaliser ses objectifs, sa situation financière, sa trésorerie ou son résultat d'exploitation.

4.2.7. Les assurances et la couverture des risques de la Société pourraient ne pas être adéquates

La Société est exposée à un risque de responsabilité élevé dans le cadre du développement, de la fabrication et de la commercialisation éventuelle de ses produits. Parmi les autres risques potentiels, la survenance d'effets secondaires et d'interactions inattendus et des litiges relatifs à sa propriété

intellectuelle pourraient entraîner la mise en jeu de sa responsabilité pour des dommages non couverts ou dépassant les montants de garantie prévus par ses polices d'assurance. La Société ne peut garantir qu'elle sera toujours en mesure de conserver, et le cas échéant d'obtenir, à tout moment, des couvertures d'assurances à un coût acceptable. Si la Société n'était pas en mesure de maintenir de telles couvertures, cela pourrait avoir un effet défavorable significatif sur son activité, ses perspectives, sa capacité à réaliser ses objectifs, sa situation financière, sa trésorerie ou son résultat d'exploitation.

En outre, toutes les pertes que la Société pourrait subir du fait de l'indisponibilité de ses dirigeants pourraient ne pas être suffisamment couvertes par ses polices d'assurance « homme clé » actuelles.

4.2.8. La responsabilité de la Société peut être mise en jeu par l'intermédiaire de ses cocontractants et de ses sous-traitants

La Société fait appel et fera appel à des cocontractants et à des sous-traitants pour tous les aspects de son activité. Cela l'expose à toute demande potentielle concernant les activités et le respect de leurs obligations par les cocontractants et les sous-traitants sur lesquels la Société a peu ou pas de contrôle. Par exemple, les cocontractants et les sous-traitants utilisent certains matériels réglementés dans le cadre de leur contrat avec la Société. S'ils ne manipulent pas ces matériels de manière appropriée ou sûre, la responsabilité de la Société pourrait être engagée. De même, la Société pourrait être tenue pour responsable de tout ou partie des dommages, blessures ou décès résultant d'un accident impliquant un cocontractant ou un sous-traitant. La responsabilité encourue pourrait excéder le plafond de couverture fixé par les assurances souscrites par la Société, voire ne pas être couverte par celles-ci. Toute mise en jeu de la responsabilité de la Société, qu'elle soit couverte ou non par les assurances souscrites, pourrait ainsi avoir un effet défavorable significatif sur son activité, ses perspectives, sa capacité à réaliser ses objectifs, sa situation financière, sa trésorerie ou son résultat d'exploitation.

4.3. Risques réglementaires et juridiques

4.3.1. La protection offerte par les brevets et autres droits de propriété intellectuelle est incertaine et limitée dans le temps

Le succès commercial et la viabilité de la Société reposeront sur sa capacité à développer des produits et des technologies protégés par des brevets notamment en Europe, aux Etats-Unis et au Japon et qui n'entrent pas en conflit avec des brevets déposés par des tiers. La stratégie actuelle de la Société et ses perspectives reposent notamment sur un portefeuille de brevets dont ceux relatifs à l'Imeglimine et à PXL770.

Par ailleurs, la Société entend poursuivre sa politique de protection de sa propriété intellectuelle en effectuant de nouveaux dépôts aux moments qu'elle jugera opportuns et susceptibles d'aboutir au succès du dépôt. En particulier, la Société entend continuer sa politique de protection en déposant le cas échéant de nouvelles demandes de brevets et des demandes de certificats complémentaires de protection (« CCP ») afin d'obtenir une extension de la durée de protection de ses brevets au-delà de leur date d'expiration initiale. Un CCP se base sur le brevet de base couvrant le médicament et sur l'AMM dudit médicament et peut, dans certaines conditions, rallonger la durée de protection jusqu'à un maximum de 5 ans en Europe. Il existe des possibilités d'extension similaires aux Etats-Unis et dans d'autres pays.

Toutefois, la Société est notamment exposée aux risques suivants concernant ses droits de propriété intellectuelle et il ne peut être exclu que :

- la Société ne parvienne pas à développer des inventions brevetables ce qui pourrait réduire significativement la valeur et la commercialisation de ses produits ;
- la Société ne parvienne pas à protéger ses brevets ou autres droits de propriété intellectuelle ;
- la Société ne parvienne pas à obtenir la délivrance de CCP, ce qui pourrait limiter la durée de protection de tout brevet accordé à la Société ;
- les brevets de la Société soient contestés et considérés comme non valables ;
- les brevets de la Société ne permettent pas d'empêcher la délivrance de brevets à des tiers, portant sur des produits similaires ;
- la Société ne parvienne à faire respecter ses brevets ou autres droits de propriété intellectuelle ;
- la Société soit exposée à des demandes de tiers relatives à l'octroi de droits de licence ou d'une rémunération ou à une injonction restreignant l'utilisation de ses droits de propriété intellectuelle, que ces revendications soient fondées ou non ;
- l'étendue de la protection conférée par les droits de propriété intellectuelle de la Société soit insuffisante pour la protéger contre les contrefaçons ou la concurrence ou toute autre violation ;
- la Société doive faire face à des dépenses significatives en tentant de protéger ses droits de propriété intellectuelle et il ne peut être garanti que ces dépenses assurent à la Société d'obtenir gain de cause ou une réparation satisfaisante de son préjudice ;
- les droits de propriété intellectuelle de la Société soient interprétés de manière différente dans des pays différents ce qui pourrait diminuer la protection conférée par ces droits ;
- les droits de propriété intellectuelle de la Société puissent être ignorés ou non protégés dans les pays au sein desquels le droit de la propriété intellectuelle est moins développé ;
- les salariés de la Société, ses cocontractants, ses sous-traitants ou autres parties revendiquent des droits de propriété ou demandent une rémunération en contrepartie de la propriété intellectuelle à la création de laquelle ils auraient contribué et ce malgré les efforts de la Société de prendre les mesures nécessaires pour éviter un tel risque.

Etant donné l'importance des droits de propriété intellectuelle pour l'activité et la viabilité de la Société, la réalisation de l'un ou de plusieurs des risques cités ci-dessus pourrait avoir un effet défavorable significatif sur la Société, son activité, ses perspectives, sa capacité à réaliser ses objectifs, sa situation financière, sa trésorerie ou son résultat d'exploitation.

4.3.2. La violation des droits de propriété intellectuelle de la Société peut conduire à des procédures contentieuses coûteuses et dont l'issue est incertaine

Les concurrents de la Société peuvent contrefaire ses brevets. Pour empêcher la contrefaçon de ses brevets par des tiers, la Société peut être amenée à engager des procédures judiciaires longues et coûteuses. La Société ne peut garantir qu'elle obtiendra gain de cause ou qu'elle sera capable de protéger ses droits de propriété intellectuelle. Si la Société n'y parvenait pas, cela pourrait avoir un effet défavorable significatif sur son activité, ses perspectives, sa capacité à réaliser ses objectifs, sa situation financière, sa trésorerie ou son résultat d'exploitation.

4.3.3. La Société pourrait se trouver dans une situation de violation de droits de propriété intellectuelle de tiers

La croissance de l'industrie des biotechnologies et la multiplication corrélative du nombre de brevets délivrés augmentent le risque que des tiers considèrent que les produits ou les technologies de la Société enfreignent leurs droits de propriété intellectuelle.

A titre d'exemple, conformément à la législation en vigueur aux États-Unis avant mars 2013, le premier inventeur à concevoir et réaliser une invention était en droit d'obtenir un brevet portant sur cette invention, alors qu'en dehors des États Unis, la priorité était donnée à celui qui déposait le premier une demande de brevet portant sur cette invention. A partir de mars 2013, les États Unis ont adopté un régime fondé sur la primauté du demandeur selon lequel, si les autres conditions de brevetabilité sont remplies, le premier demandeur se verra accorder la titularité du brevet.

La Société ne peut pas garantir, et ce dans toutes juridictions :

- que ses produits, procédés, technologies, résultats ou activités ne contrefont ou ne violent aucun brevet ou d'autres droits de propriété intellectuelle appartenant à des tiers ;
- que des tiers n'aient pas été les premiers à inventer des produits ou à déposer des demandes de brevet relatives à des inventions également couvertes par ses propres demandes de brevets ;
- que des tiers détenteurs de droits de propriété intellectuelle accorderont une licence à la Société s'il s'avère que l'un de ses produits, procédés, technologies, résultats ou activités entrent en violation avec les droits de ces tiers ;
- que des tiers n'intenteront pas d'action contre la Société sur le terrain de la propriété intellectuelle, quand bien même ces actions seraient malveillantes ou sans fondement ; et
- qu'il n'existe pas de droits de marques ou d'autres droits de propriété intellectuelle antérieurs d'un tiers qui pourraient permettre d'engager une action en contrefaçon à son encontre ou de restreindre ou empêcher l'utilisation par la Société de ses marques, ses noms de domaine ou autres droits similaires.

Toute réclamation contre la Société relative à ses droits de propriété intellectuelle ou à ceux de tiers, quelle qu'en soit l'issue, pourrait engendrer des coûts substantiels et nécessiter une mobilisation importante de l'équipe dirigeante ainsi que compromettre la réputation de la Société et sa situation financière. Certains concurrents, disposant de ressources plus importantes que celles de la Société, pourraient être capables de mieux supporter les coûts d'une telle procédure et d'intenter de telles actions dans le but d'obtenir des avantages conséquents sur le marché, ce qui pourrait avoir un effet

défavorable significatif sur la Société, son activité, ses perspectives, sa capacité à réaliser ses objectifs, sa situation financière, sa trésorerie ou son résultat d'exploitation.

4.3.4. Si la Société n'obtenait pas gain de cause dans les litiges relatifs à la défense de ses droits de propriété intellectuelle, la poursuite de son activité pourrait s'en trouver affectée

En cas de condamnation dans le cadre d'un litige sur ses droits de propriété intellectuelle, la Société pourrait être contrainte de :

- cesser de développer, vendre ou utiliser le ou les produits qui constitueraient une violation de la propriété intellectuelle d'un tiers dans une zone géographique donnée ;
- développer ou obtenir des technologies alternatives, revoir sa conception ou, dans le cas de litiges concernant des marques déposées, renommer ses produits ; et
- solliciter une licence de la part du détenteur des droits de propriété intellectuelle, licence qui pourrait ne pas être obtenue ou seulement à des conditions économiquement défavorables pour la Société.

La survenance de l'un ou plusieurs de ces événements pourrait avoir un effet défavorable significatif sur la Société, son activité, ses perspectives, sa capacité à réaliser ses objectifs, sa situation financière, sa trésorerie ou son résultat d'exploitation.

4.3.5. La Société partage certaines informations confidentielles avec des tiers, dont le niveau de protection de la confidentialité et la capacité à la maintenir est hors du contrôle de la Société

En plus de ses droits de propriété intellectuelle brevetés ou brevetables, la Société détient certaines informations telles que des secrets commerciaux, notamment des technologies, procédés, expertises ou encore données non brevetables et/ou non brevetés. Dans le cadre de contrats de collaboration ou d'accords de confidentialité conclus entre la Société et des chercheurs d'institutions universitaires ainsi qu'avec d'autres entités publiques ou privées, des sous-traitants, ou tout tiers cocontractant, certaines de ces informations confidentielles, notamment des données concernant ses produits et candidats-médicaments peuvent leur être confiées afin, notamment, de mener certaines études cliniques.

La Société ne peut garantir que ses cocontractants protégeront ses droits de propriété intellectuelle et les secrets commerciaux ou respecteront leurs engagements pris au terme des accords de confidentialité. De plus, il ne peut être garanti que la Société parvienne à faire appliquer les accords de confidentialité ou tout autres accords similaires ou, dans le cas où elle y parviendrait, à obtenir une réparation satisfaisante de son préjudice en cas de violation desdits accords ; la Société ne peut également pas garantir avoir mis en œuvre des solutions et protections appropriées contre la divulgation de ses secrets commerciaux.

Si la Société ou ses cocontractants ne parvenaient pas à maintenir la confidentialité de ses informations à l'égard des tiers ou à obtenir une réparation satisfaisante de son préjudice en cas de violation des accords précités, cela pourrait avoir un effet défavorable significatif sur la Société, son activité, ses perspectives, sa capacité à réaliser ses objectifs, sa situation financière, sa trésorerie ou son résultat d'exploitation.

4.3.6. L'utilisation de certains droits de propriété intellectuelle est conditionnelle et révocable

L'activité de la Société dépend en partie d'un contrat de cession et de licence conclu avec Merck Serono (le « **Contrat MS** ») lui permettant d'utiliser certains brevets. La licence concédée par Merck Serono stipule qu'elle pourrait être résiliée si la Société contrevenait à une disposition importante du contrat. Si Merck Serono résiliait ladite licence, l'impossibilité pour la Société d'utiliser les éléments de propriété intellectuelle protégés par ces brevets pourrait avoir un effet significatif défavorable significatif sur la Société, son activité, ses perspectives, sa capacité à réaliser ses objectifs, sa situation financière, sa trésorerie ou son résultat d'exploitation (se référer à la section 22 « Contrats importants » du présent document de base).

4.3.7. La Société a consenti un nantissement sur certains de ses droits de propriété intellectuelle

En juillet 2014, la Société a conclu un contrat de *Venture Loan* avec Kreos Capital IV (UK) Limited (se référer à la section 22.4 « *Venture Loan* avec Kreos Capital IV (UK) Limited » du présent document de base pour une description détaillée de ce contrat). La Société a consenti à Kreos un nantissement sur une partie de ses droits de propriété intellectuelle en garantie du respect de ses obligations prises dans le cadre du contrat de *Venture Loan* (se référer à la section 11.2.4 « Brevets faisant l'objet d'un nantissement » et la section 11.4 « Autres éléments de propriété intellectuelle » du présent document de base pour plus de détails concernant les brevets et les marques nantis). Ce nantissement couvre notamment 12,5% des brevets relatifs à l'Imeglimine et 14% des brevets relatifs à l'AMPK. Il représente 16,6% du total des brevets détenus en propre par la Société, dans un nombre restreint de pays (cinq). En cas de non remboursement du prêt par la Société ou de tout autre cas de défaut aux termes du contrat de *Venture Loan*, les droits de propriété intellectuelle nantis seront transférés à Kreos. Dans l'hypothèse d'un tel transfert, la capacité de la Société à accorder une licence et développer ses produits pourrait s'en trouver affectée ou retardée ce qui, par conséquent, pourrait avoir un effet défavorable significatif sur la Société, son activité, ses perspectives, sa capacité à réaliser ses objectifs, sa situation financière, sa trésorerie ou son résultat d'exploitation.

4.3.8. Les droits de propriété intellectuelle, y compris la durée des brevets, peuvent évoluer

Les droits de propriété intellectuelle sont soumis à différentes évolutions dans un certain nombre de pays, sans préavis ni indemnité versée à la Société. Si des droits de propriété intellectuelle étaient modifiés, notamment en ce qui concerne la durée des brevets, la Société pourrait subir une diminution de la valeur de ses droits de propriété intellectuelle ce qui, en conséquence, pourrait avoir un effet défavorable significatif sur la Société, son activité, ses perspectives, sa capacité à réaliser ses objectifs, sa situation financière, sa trésorerie ou son résultat d'exploitation.

4.4. Risques liés au financement de la Société

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

Depuis sa création, la Société n'a pas généré de chiffre d'affaires résultant de ventes, a subi d'importantes pertes nettes et opérationnelles et a dû financer sa croissance par voie d'augmentations successives de capital, par l'émission d'obligations convertibles en actions, par l'obtention d'avances remboursables, par subventions et par le remboursement de créances de crédit impôt recherche (« **CIR** ») (se référer à la section 4.4.2 ci-dessous).

Les coûts et délais de recherche et de développement des produits de la Société et la poursuite de son programme de développement clinique sont en partie hors du contrôle de la Société et continueront dans le futur à générer des besoins de financement importants. La Société pourrait se trouver dans l'incapacité d'obtenir de tels financements ou à tout le moins à des conditions économiques satisfaisantes, ou elle pourrait être amenée à chercher à se financer elle-même par le biais de nouvelles augmentations de capital ce qui entraînerait une dilution de la participation de ses actionnaires. De plus, le financement par endettement, dans la mesure où il serait possible, pourrait par ailleurs soumettre la Société à des engagements contraignants pouvant affecter son activité, sa capacité à trouver des financements futurs ou à verser des dividendes à ses actionnaires.

Si la Société n'arrivait pas à obtenir des moyens de financement adéquats, cela pourrait retarder, réduire ou supprimer le nombre ou l'étendue de ses projets ou produits et notamment de son programme d'essais précliniques et cliniques ou la contraindre à accorder des licences sur ses technologies à des partenaires ou des tiers ou à conclure de nouveaux accords de partenariat à des conditions moins favorables que celles qu'elle aurait pu obtenir dans un contexte différent.

La réalisation de l'un ou de plusieurs de ces risques pourrait avoir un effet défavorable significatif sur la Société, son activité, ses perspectives, sa capacité à réaliser ses objectifs, sa situation financière, sa trésorerie ou son résultat d'exploitation.

4.4.2. La Société est dépendante du Crédit Impôt Recherche accordé par l'Etat français

La Société bénéficie du CIR qui prévoit un mécanisme d'incitation fiscale au développement de l'effort de recherche scientifique et technique des entreprises françaises. Les dépenses de recherche éligibles au CIR incluent, notamment, les salaires et rémunérations des chercheurs et techniciens de recherche, les amortissements des immobilisations affectées à la réalisation d'opérations de recherche, les prestations de services sous-traitées à des organismes de recherche agréés (publics ou privés) et les frais de prise et de maintenance des brevets.

Les montants reçus par la Société au titre du CIR sont les suivants :

- 2010 : 2 758 k€ (reçus en 2011) ;
- 2011 : 2 714 K€ (reçus en 2012) ;
- 2012 : 2 310 K€ (reçus en 2013) ; et
- 2013 : 2 913 K€ (reçus en 2014).

Les sociétés doivent justifier sur demande de l'Administration fiscale du montant de la créance de CIR et de l'éligibilité des activités prises en compte pour bénéficier du dispositif.

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 pour la détermination des montants des CIR dont la Société peut bénéficier. De plus, en raison de son statut de JEI, la Société bénéficie d'un remboursement anticipé du CIR (immédiat et non 3 ans après la demande). Si la Société ne recevait plus à l'avenir les montants au titre du CIR ou que son statut ou que ses calculs étaient remis en cause, cela pourrait avoir un effet défavorable significatif sur son activité, ses perspectives, sa capacité à réaliser ses objectifs, sa situation financière, sa trésorerie ou son résultat d'exploitation.

4.4.3. La Société pourrait ne pas pouvoir reporter les déficits fiscaux futurs

Au titre de l'exercice 2013, la Société a généré un déficit fiscal d'un montant de 10 186 K€ et disposait de déficits fiscaux reportables pour un montant de 25 338 K€, soit un montant total de déficits reportables de 35 525 K€ au 31 décembre 2013.

En France, pour les exercices postérieurs au 31 décembre 2012, l'imputation de ces déficits est plafonnée à 1 M€, majoré à hauteur de 50% de la fraction des bénéfices excédant ce plafond. Le solde non utilisé du déficit reste reportable sur les exercices suivants, et est imputable dans les mêmes conditions sans limitation dans le temps.

Il ne peut être exclu que les évolutions fiscales à venir remettent en cause ces dispositions en limitant ou supprimant les possibilités d'imputation en avant de déficits fiscaux, ce qui pourrait avoir un effet défavorable significatif sur l'activité de la Société, ses perspectives, sa capacité à réaliser ses objectifs, sa situation financière, sa trésorerie ou son résultat d'exploitation.

4.4.4. La Société a bénéficié d'avances remboursables dont le remboursement anticipé pourrait être exigé

Au cours des trois derniers exercices, la Société s'est vu accorder des aides remboursables de la Société OSEO S.A. pour un total de 1 200 K€ dont 935 K€ ont été reçus à la date des présentes. La Société a remboursé à ce jour la somme de 5 K€. Dans l'hypothèse où la Société cesserait de respecter l'échéancier de remboursement prévu dans les conventions d'avances remboursables conclues, elle pourrait être amenée à devoir rembourser les sommes avancées de façon anticipée. Une telle situation pourrait forcer la Société à chercher des solutions de financements ou retarder ou mettre fin à certains de ses projets de recherche et développement, ce qui pourrait avoir un effet défavorable significatif sur son activité, ses perspectives, sa capacité à réaliser ses objectifs, sa situation financière, sa trésorerie ou son résultat d'exploitation.

4.4.5. Le capital social de la Société pourrait être dilué

Depuis sa création, la Société a émis ou attribué des bons de souscription d'actions (« BSA ») et des bons de souscription de parts de créateur d'entreprise (« BSPCE »). A la date du présent document de base et en excluant l'exercice des bons de souscription dont Merck Santé est titulaire (« BSA MS »), l'exercice intégral de l'ensemble des instruments donnant accès au capital attribués et en circulation à ce jour permettrait l'émission et la souscription de 562 500 actions ordinaires nouvelles (après prise en compte de la division de la valeur nominale des actions par 20 décidée par l'assemblée générale de la Société réunie le 28 mars 2014), générant alors une dilution égale à 4,23% du capital social sur une base pleinement diluée.

Dans le cadre de sa politique de motivation de ses dirigeants et salariés et afin d'attirer des compétences complémentaires, la Société pourrait procéder à l'avenir à l'émission ou l'attribution d'actions ou de nouveaux instruments financiers donnant accès au capital de la Société pouvant entraîner une dilution supplémentaire, potentiellement significative, pour les actionnaires actuels et futurs de la Société. La dilution pourrait entraîner une baisse du prix des actions de la Société.

4.4.6. La Société est exposée à un risque de change qui pourrait augmenter dans le futur

La Société prépare ses comptes en euros et utilise cette devise dans son quotidien opérationnel.

Bien que la Société entende favoriser l'euro comme devise dans le cadre de la signature de ses contrats, elle n'est pas toujours en mesure de le faire. Ainsi, certains de ces accords sont signés en

dollars US. La conclusion de contrats non libellés en euros augmentera en nombre et en valeur du fait du développement des produits de la Société en vue de leur commercialisation et de son expansion sur des nouveaux marchés. Cela entraînera une plus grande exposition aux risques de change, et en conséquence la Société sera exposée à des fluctuations du taux de change entre l'Euro et les devises concernées ce qui pourrait avoir un effet défavorable significatif sur son activité, ses perspectives, sa capacité à réaliser ses objectifs, sa situation financière, sa trésorerie ou son résultat d'exploitation.

4.4.7. Risque de taux d'intérêt

La Société n'a pas d'exposition au risque de taux d'intérêts en ce qui concerne les postes d'actif de son bilan, dans la mesure où :

- les valeurs mobilières de placements sont constituées de SICAV monétaires à court terme ;
- les disponibilités sont constituées uniquement de comptes bancaires ;
- les actifs financiers non courants incluent des comptes à terme ;
- aucune dette à taux variable n'a été souscrite.

Ponctuellement, face à un engagement significatif, la Société est susceptible de prendre des dispositions de couverture afin de protéger son activité contre les fluctuations des taux de changes. Ainsi, en 2011, la Société a conclu un contrat d'opération d'achat à terme dont le débouclage anticipé a généré un produit financier de 0,1 M€.

La Société ne souscrit pas à des instruments financiers à des fins spéculatives.

Compte tenu du faible niveau de rémunération actuelle des placements de la Société, celle-ci considère que toute évolution de +/- 1% aurait un impact non significatif sur son résultat net au regard du montant des pertes générées par son activité opérationnelle.

La Société avait émis des obligations convertibles en trois tranches réparties sur les exercices 2012 et 2013, portant intérêts au taux fixe de 5%. (cf. note 11.3 des annexes aux états financiers IFRS présentées à la section 20.1 « Comptes IFRS établis pour les exercices clos les 31 décembre 2011, 31 décembre 2012 et 31 décembre 2013 » du présent document de base) et dont la prime de non conversion s'élève à 15%. Le conseil d'administration du 25 juillet 2014 a pris acte de la conversion de l'intégralité des obligations convertibles émises.

En juillet 2014, la Société a mis en place un Venture Loan avec la société Kreos, pour un montant pouvant atteindre un maximum de 8 M€, réparti en deux tranches. Ce contrat porte intérêt au taux annuel fixe de 11,25%.

En conséquence, la Société estime ne pas être exposée à un risque significatif de variation de taux d'intérêts.

4.4.8. Risque de liquidité

Au 31 décembre 2013 et au 30 juin 2014, la trésorerie et les équivalents de trésorerie de la Société s'élevaient respectivement à 7 971 K€ et 3 327 K€.

D'importantes dépenses liées à la recherche et au développement des études cliniques ont été engagées depuis le démarrage de l'activité de la Société, ce qui a généré jusqu'à ce jour des flux de trésorerie négatifs liés aux activités opérationnelles. Ces derniers se sont élevés respectivement à - 8 280 K€, -5 643 K€ et -6 692 K€ pour les exercices clos les 31 décembre 2011, 2012 et 2013 et à - 1 098 K€ et -4 035 K€ pour le 30 juin 2013 et le 30 juin 2014.

La Société n'a pas, à ce jour, eu recours à des emprunts bancaires. En conséquence, la Société n'est pas exposée à un risque immédiat de liquidité résultant de la mise en œuvre éventuelle de clauses de remboursement anticipé de tels emprunts.

Par ailleurs, en juillet 2014, la Société a conclu un contrat de *Venture Loan* avec Kreos (se référer à la section 22.4 « Venture Loan avec Kreos Capital IV (UK) Limited » pour une description détaillée de ce contrat). Ce contrat ne prévoit pas de clause d'exigibilité anticipée lors de la survenance d'un cas de défaut de telle sorte que la Société n'est pas soumise à un risque de liquidité immédiat.

Enfin, l'intégralité des obligations convertibles émises au titre de l'emprunt obligataire émis par la Société en octobre 2012 ayant été converties, la Société n'est pas exposée à un risque de liquidité de ce fait.

Comme décrite dans l'annexe aux comptes IFRS (cf. note 2.1 des annexes aux états financiers IFRS présentées à la section 20.4 « Informations financières semestrielles » du présent document de base), l'hypothèse de la continuité de l'exploitation a été retenue par le Conseil d'administration compte tenu des éléments suivants :

- la situation de trésorerie nette disponible au 30 juin 2014 positive de 3,3 M€ ;
- le remboursement du crédit d'impôt recherche 2013 (2,9 M€) obtenu en juillet 2014 ;
- l'augmentation de capital de 5 M€ réalisée en juillet 2014 ;
- la conversion, en juillet 2014, de l'intégralité des obligations convertibles émises en 2012 ; et
- l'émission, en juillet 2014, d'obligations pour un montant maximum de 8 M€ au profit de Kreos.

La Société a effectué une revue spécifique de son risque de liquidité et estime être en mesure de faire face à ses échéances à venir et considère, compte tenu de ces éléments ne pas être exposée à un risque de liquidité jusqu'au mois de février 2016.

Afin de couvrir ses besoins de financement postérieurs, le Conseil d'administration a d'ores et déjà pris les mesures suivantes pour assurer le financement nécessaire au-delà de février 2016 :

- projet d'introduction en bourse des actions de la Société sur le marché réglementé d'Euronext à Paris;
- poursuite d'une recherche d'investisseurs dans le cadre d'un placement privé au cas où les conditions de marché ne permettraient pas de réaliser l'introduction en bourse envisagée ; et,
- poursuite d'une recherche en vue de conclure des accords de partenariats relatifs à l'utilisation des technologies développées par la Société.

Le développement de la technologie de la Société et la poursuite de son programme de développement clinique continueront dans le futur à générer des besoins de financement importants. 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, en particulier par le biais de nouvelles augmentations de capital.

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 associés à d'éventuelles demandes de modification des études, ou d'inclusion d'un nombre supérieur de patients ;
- des coûts de préparation, de dépôt, de défense et de maintenance de ses brevets et autres droits de propriété intellectuelle ;
- des coûts plus élevés et des délais plus longs que ceux anticipés pour l'obtention des autorisations réglementaires de mise sur le marché de ses produits ainsi que de leur accès au remboursement, y compris le temps de préparation des dossiers de demandes auprès des autorités compétentes.

La Société pourrait ne pas réussir à se procurer des capitaux supplémentaires quand elle en aura besoin, ou ces capitaux pourraient ne pas être 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 le nombre ou l'étendue de son programme d'essais précliniques et cliniques ;
- accorder des licences sur ses technologies à des partenaires ou des tiers ; et/ou conclure de nouveaux accords de collaboration à des conditions moins favorables pour elle que celles qu'elle aurait pu obtenir dans un contexte différent.

Dans le cas 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 engagements contraignants 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.

5. INFORMATIONS CONCERNANT L'EMETTEUR

5.1. Histoire et évolution de la Société

5.1.1. Dénomination sociale de la Société

La Société a pour dénomination sociale : Poxel.

5.1.2. Lieu et numéro d'enregistrement de la Société

La Société est immatriculée auprès du registre du commerce et des sociétés de Lyon sous le numéro 510 970 817.

Le code NAF de la Société est le 7219Z.

5.1.3. Date de constitution et durée

La Société a été constituée le 6 mars 2009 pour une durée de 99 ans arrivant à expiration le 6 mars 2108, sauf dissolution anticipée ou prorogation.

5.1.4. Siège social de la Société, forme juridique et législation applicable

Le siège social de la Société est situé :
200 Avenue Jean Jaurès – 69007 Lyon
Téléphone : 04 37 37 20 10
Télécopie : 04 37 70 88 15
Adresse électronique : investors@poxelpharma.com
Site internet : www.poxel.com

La Société est une société anonyme à Conseil d'administration.

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

5.1.5. Historique de la Société

2009

- Mars, création de la Société, dans le cadre d'un « spin-off » des activités de recherche et développement de Merck Serono dans le domaine cardio-métabolique. Dans le cadre de ce « spin-off », Merck Serono a transféré à Poxel un certain nombre de programmes de recherche, précliniques et cliniques (dont le candidat médicament Imeglimine pour lequel Merck Serono avait conduit tous les prérequis précliniques à ses standards, phase 1 et deux études de phase 2 ainsi que l'industrialisation du procédé de fabrication), ainsi que les droits de propriété intellectuelle y afférents. Poxel a également embauché des salariés clés de Merck Serono participant aux programmes transférés. Afin de l'accompagner dans ses activités de recherche et développement et compte tenu de l'intérêt économique de Merck Serono dans le développement de Poxel, Merck Serono a versé à Poxel un montant total non-remboursable de 7,2M€ (cf. sections 22.1 « contrats importants » et 10.1.5 « Engagements hors bilan » du présent document de base).

- Recrutement de l'équipe de direction.
- Septembre, obtention d'une subvention auprès du FEDER et du Grand Lyon d'un montant de 437 K€ dans le cadre du programme de « nouvelles approches thérapeutiques dans le traitement des infections chroniques par le virus de l'hépatite B (projet Natheb) ». Poxel a contribué à cette approche en mettant à disposition sa connaissance de la cible qui est aussi bien mobilisée dans le cadre du diabète de type 2 que dans l'hépatite B.

2010

- La Société opte pour le statut de Jeune Entreprise Innovante (JEI) et bénéficie d'un avis favorable suite au rescrit demandé et obtenu auprès de l'administration
- Juillet, levée de fonds pour un montant de 16 M€, libérés en plusieurs étapes (10,8 M€ en 2010 et 5,2 M€ en 2011), auprès de fonds gérés par Edmond de Rothschild Investment Partners, OMNES CAPITAL (anciennement Crédit Agricole Private Equity) et Bpifrance Investissement (anciennement CDC Entreprises)
- Août, démarrage d'une étude clinique de phase 2 multicentrique en Europe sur la combinaison de l'Imeglimine et de la metformine
- Septembre, communication sur l'efficacité de l'Imeglimine lors du congrès européen du diabète (European Association of the Study of Diabetes - EASD)

2011

- Avril, démarrage d'une étude clinique de phase 2 multicentrique en Europe sur la combinaison de l'Imeglimine et de la sitagliptine
- Mai, publication relative au mécanisme d'action de l'Imeglimine (Journal of Diabetes & Metabolism)
- Octobre, résultat positif de l'étude clinique de phase 2 sur l'association de l'Imeglimine et de la metformine
- Octobre, obtention d'aides publiques à hauteur de 1,45 M€, sous la forme de subventions et d'avances remboursables :
 - 950 K€ d'avance remboursable au titre de la mise au point d'une nouvelle formulation d'Imeglimine pour le traitement du diabète ;
 - 250 K€ d'avance remboursable auprès d'OSEO/FEDER dans le cadre du développement et sélection d'un nouveau candidat au développement activateur AMPK pour traitement du diabète ;
 - 250 K€ au titre d'une subvention OSEO/FEDER dans le cadre du développement et sélection d'un nouveau candidat au développement activateur AMPK pour traitement du diabète.

2012

- Juin, communication sur l'efficacité de l'Imeglimine en association avec la metformine lors du congrès américain du diabète (American Diabetes Association – ADA)
- Octobre, signature d'un contrat d'émission d'obligations convertibles avec les actionnaires historiques à leur prorata, pour un montant total de 13 M€, dont 3,3 M€ ont été souscrits dès l'exercice 2012 et 9,7 M€ ont été souscrits en 2013
- Novembre, résultat positif de l'étude de phase 2 sur l'association de l'Imeglimine et de la sitagliptine

2013

- Février, nomination de Mohammed Khoso Baluch en tant qu'administrateur indépendant
- Mars, démarrage de l'étude clinique de phase 2b multicentrique aux Etats-Unis et en Europe sur l'Imeglimine en monothérapie
- Octobre, résultat encourageant d'une étude clinique de phase 2 sur l'Imeglimine démontrant l'activité du candidat médicament sur l'insulino-sécrétion en réponse au glucose.

2014

- Janvier, finalisation du recrutement des patients de l'étude de phase 2b (Imeglimine)
- Avril, finalisation du recrutement des patients de l'étude de monothérapie complémentaire (Imeglimine)
- Juillet, augmentation de capital souscrite par Bpifrance Participations pour un montant de 5 M€ et conversion concomitante de l'intégralité des obligations convertibles émises en 2012 et 2013.
- Mise en place d'un Venture Loan avec la société Kreos Capital IV (Expert Fund), pour un montant pouvant atteindre un maximum de 8 M€, réparti en deux tranches. La première tranche libérée en juillet 2014 s'élève à 5 M€.

5.2. Investissements

5.2.1. Principaux investissements réalisés au cours des trois derniers exercices

Les principaux investissements réalisés depuis 2009 correspondent essentiellement à l'acquisition de matériels de laboratoire, informatiques et de bureau (se référer à la note 3.3 de l'annexe aux états financiers IFRS publiés sur une base volontaire présentée à la section 20.1 « Comptes IFRS établis pour les exercices clos les 31 décembre 2011, 31 décembre 2012 et 31 décembre 2013 » du présent document de base).

Principaux investissements au cours des trois derniers exercices			
Montant en euros	31/12/2013	31/12/2012	31/12/2011
Immobilisations incorporelles	1 191	1 154	0
<i>dont capitalisation des frais de R&D</i>	<i>0</i>	<i>0</i>	<i>0</i>
Immobilisations corporelles	2 191	7 366	11 405
<i>dont matériel informatique</i>	<i>1 326</i>	<i>7 366</i>	<i>11 405</i>

5.2.2. Principaux investissements en cours de réalisation

Aucun investissement significatif n'a été réalisé depuis le 1er janvier 2014.

5.2.3. Principaux investissements envisagés

La Société ne prévoit pas, pour le moment, de réaliser d'investissements significatifs pour les années à venir et pour lesquels les organes de direction de la Société auraient pris des engagements fermes. Cependant, au titre des investissements immatériels, la Société a un engagement prévisionnel correspondant aux études cliniques en cours. Cet engagement à court terme, qui concerne des études en cours, est estimé à un montant total de 4 M€.

6. APERÇU DES ACTIVITES

6.1. Résumé de l'activité

Thomas Kuhn, alors responsable de l'activité Développement Diabète chez Merck Serono a co-fondé Poxel en 2009 via un spin-off des candidats médicaments antidiabétiques en développement du laboratoire Merck Serono. La mission de Poxel est de développer ce portefeuille de produits pour mettre à disposition des patients diabétiques de type 2, des produits innovants leur permettant de mieux contrôler leur maladie et d'en réduire les complications qui peuvent être invalidantes ou fatales.

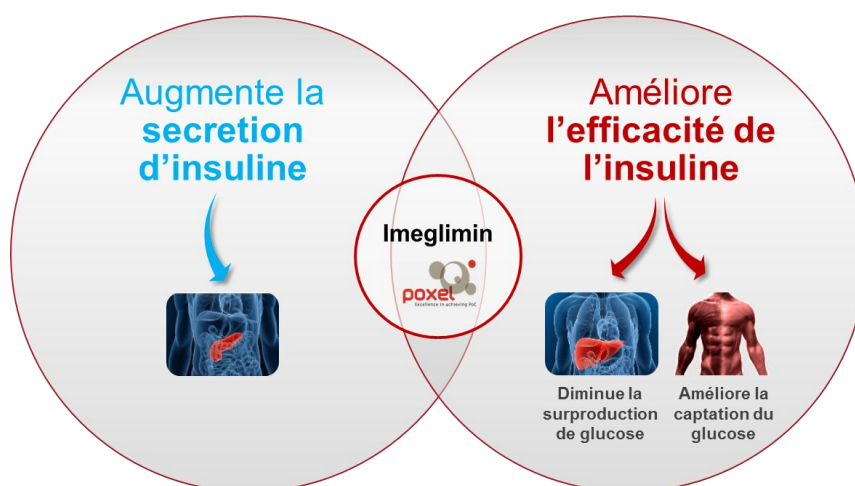
Merck Serono a été le leader incontesté du diabète pendant plusieurs décennies grâce au succès de son produit, la metformine. Développée et commercialisée par les équipes lyonnaises de LIPHA, cédé à Merck Serono en 1994, la metformine reste le traitement de base du diabète de type 2. Suite à l'acquisition de Serono par Merck KGaA pour former le groupe Merck Serono, la stratégie a été de se focaliser sur quelques axes prioritaires et de se désengager des activités non spécialisées telles que l'activité diabète.

Fort de toute l'expertise diabète accumulée chez Merck Serono, Poxel s'est focalisé sur le développement de deux candidats médicaments qui sont appelés à compléter de façon optimale l'arsenal thérapeutique de produits oraux qui sont utilisés en combinaison à la metformine. Ces produits sont basés sur des travaux de recherche fondamentale sur les mécanismes du diabète conduits à l'origine par l'équipe de recherche de Merck Serono en collaboration avec les meilleures équipes mondiales.

Imeglimine L'Imeglimine est le premier candidat médicament antidiabétique qui vise simultanément les 3 organes cibles du diabète que sont le foie, les muscles et le pancréas et améliore ainsi les 2 défauts majeurs du diabète : la sécrétion d'insuline et l'efficacité de l'insuline (appelée sensibilité à l'insuline).

Un besoin de nouveaux produits oraux anti-diabétiques pour compléter l'arsenal existant

Le diabète de type 2 est une maladie qui progresse inéluctablement et tous les patients sont rapidement confrontés à la nécessité de combiner un puis deux produits, au traitement de référence (la Metformine) pour contrôler leur taux de sucre dans le sang. Introduire de nouveaux produits oraux possédant un mécanisme d'action complémentaire des produits oraux existants représente un enjeu important pour mieux traiter les patients et retarder le moment où la seule solution sera de les traiter avec des produits injectables, plus complexes d'utilisation, mal appréciés par les patients et qui coûtent plus chers aux systèmes de santé. Le dernier exemple de l'intérêt de ces nouveaux produits oraux qui complètent l'arsenal thérapeutique est Januvia, lancé en 2007, qui a atteint un chiffre d'affaire de 5,7 MUSD en 2012 (source rapport annuel Merck & Co).



L'Imeglimine possède un mécanisme d'action unique et original qui cible la bioénergétique mitochondriale. Les mitochondries sont les centrales énergétiques des cellules et sont directement impliquées dans la genèse du diabète de type 2, une maladie fondamentalement liée à un déséquilibre entre l'excès d'apport en nutriments et le manque d'activité physique.

- ▶ **Un candidat médicament qui a démontré son innocuité** sur plus de 800 sujets lors de 14 études cliniques.
- ▶ **Une efficacité antidiabétique prouvée de façon statistiquement significative** dans six études de phase 2 sur des paramètres d'évaluation du diabète (dont l'hémoglobine HbA1c qui représente le critère universel).
- ▶ **Une entrée possible en phase 3 en Europe et aux Etats-Unis dès 2015¹**, à l'issue de la phase 2b dont les résultats obtenus fin 2014 ont permis de confirmer sur une plus longue durée et un plus grand nombre de patients l'efficacité du candidat médicament en monothérapie et d'identifier la dose de 1500mg comme dose cible pour le développement de la phase 3.
- ▶ **Des bénéfices cliniques additionnels** attendus sur la protection des cellules bêta pancréatiques, du cœur et des vaisseaux sanguins (vérifié dans plusieurs modèles animaux).

A l'issue des résultats de Phase 2b, qui confirment l'efficacité de l'Imeglimine sur le principal critère de contrôle glycémique (hémoglobine HbA1c) et la bonne tolérance clinique après 6 mois d'administration, une stratégie en trois volets a été établie pour l'Imeglimine :

- ▶ Mener des études complémentaires sur les bénéfices de l'Imeglimine liés à son mécanisme d'action unique et original, visant à étendre la promotion scientifique et médicale du candidat médicament et servant ainsi de catalyseurs pour réaliser un partenariat attractif avec une société pharmaceutique. Ce mécanisme unique et original, permet à l'Imeglimine d'apparaître comme un traitement de choix contre le diabète de type 2 en association avec des produits existants. L'objectif de Poxel est donc de continuer à mettre en valeur le

¹ Une réunion de fin de phase 2 aura lieu entre la Société et les autorités réglementaires, afin de présenter l'ensemble de ses données de phase 2 et également son programme prévu pour la phase 3 avant de pouvoir l'initier. A la date du présent document de base, la Société ne peut communiquer un calendrier précis d'entrée en phase 3.

potentiel du candidat médicament pour le traitement du diabète de type 2, mais également pour retarder la progression de la maladie et de ses complications.

- ▶ Développer en propre le candidat médicament en Asie et principalement au Japon, second marché du diabète dans le monde après les Etats-Unis, et qui dispose également de conditions d'accès au marché attractives. L'objectif de Poxel est de réaliser seul les phases cliniques spécifiques au marché Japonais en commençant par la phase 1, en cours de préparation, sur des sujets japonais (environ 4 fois moins coûteuses que celles nécessaires pour le marché américain et européen).
- ▶ Sélectionner un partenaire parmi les leaders du diabète qui, afin de conduire le développement du candidat médicament en Europe et aux Etats-Unis, dispose d'une force de vente nécessaire auprès des généralistes et qui cherche à ajouter à son portefeuille des produits ayant des mécanismes d'action innovants. Peu de candidats médicaments innovants sont au même stade de développement que l'Imeglimine, ce qui devrait permettre au produit d'être particulièrement attractif pour un futur partenaire. Ce partenaire sera à la fois intéressé à adapter la configuration des études de phase 3 en fonction de son portefeuille de produits et de sa stratégie de commercialisation. Compte-tenu des attentes élevées de la Société sur les conditions de ce partenariat, Poxel souhaite pouvoir poursuivre le développement d'Imeglimine pendant la négociation de cet accord mondial. Dans le cadre de l'accord de partenariat, le développement en Asie pourrait être repris par le partenaire.

PXL770

PXL770 est le premier candidat médicament qui active directement l'AMPK, procurant ainsi les mêmes bénéfices métaboliques que la pratique du sport (que l'on peut qualifier 'd'enzyme du sport'). Poxel considère que PXL770 est potentiellement un produit de rupture dans le traitement du diabète.

- ▶ Outre ses propriétés antidiabétiques, le PLX770 traite les anomalies lipidiques (cholestérol, triglycérides) qui sont présentes chez une grande majorité de sujets diabétiques et sont la cause des accidents cardio-vasculaires fréquents chez cette population (65%² de décès de diabétiques sont dus à des accidents cardio-vasculaires).
- ▶ PXL770 a passé toutes les étapes de preuve d'innocuité et d'efficacité au niveau préclinique et est prêt à être administré chez l'homme dans le contexte d'une étude clinique dès le premier trimestre 2015.

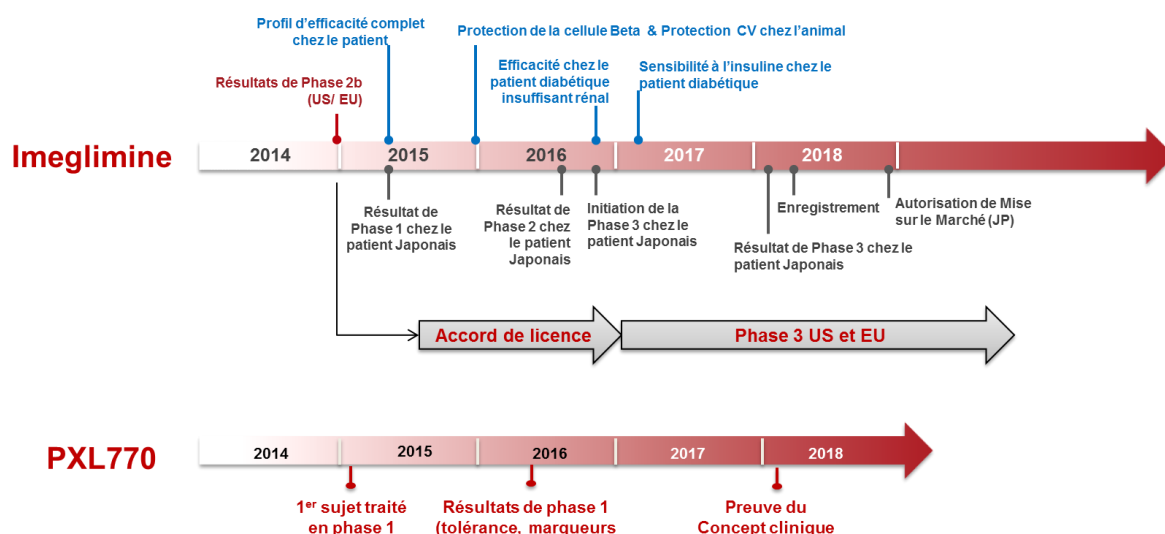
L'objectif de la Société pour le PXL770 est clair : confirmer le potentiel du candidat médicament chez le diabétique de type 2, avec un double bénéfice non seulement dans la réduction de la glycémie mais également dans des dyslipidémies³, et démontrer sa bonne sécurité d'emploi.

La stratégie globale de Poxel relative à la gestion de son portefeuille de médicaments permet ainsi de fixer des objectifs d'atteinte de jalons que la Société prévoit de communiquer au marché. Ces objectifs sont donnés à titre indicatif et reposent sur un déroulement habituellement constaté du

² Centers for Disease Control (CDC) : www.cdc.gov

³ La dyslipidémie correspond à une concentration anormale de lipides (cholestérol, triglycérides, ...) dans le sang. C'est un facteur de risque de maladies cardiovasculaires.

processus d'approbation réglementaire et de l'exécution des études cliniques (cf. section 4.1 « Risques liés aux produits et au marché de la Société » du présent document de base).



6.2. Les atouts de Poxel

Poxel dispose de nombreux atouts pour devenir un acteur de référence dans la mise au point de nouveaux produits antidiabétiques de type 2, se présentant ainsi comme un partenaire de choix pour des leaders mondiaux du secteur à la recherche de nouveaux produits innovants sur ce marché de 26,4 milliards de dollars⁴ (USD) en 2013 et qui est en forte croissance.

- **Expertise Diabète.** L'équipe de direction issue de Merck Serono est composée d'experts du diabète dans des domaines d'activité complémentaires ;
- **L'Imeglimine prêt pour la phase 3 dès 2015.** Un candidat médicament très innovant et très avancé : suite aux résultats de phase 2b, l'Imeglimine est prêt pour entrer en phase 3 dès 2015 ;
- **Une forte demande des laboratoires pharmaceutiques pour des antidiabétiques innovants.** Les leaders pharmaceutiques du diabète sont constamment à la recherche de produits innovants. Or peu de produits nouveaux seront aussi avancés que l'Imeglimine lorsque Poxel cherchera à concrétiser un partenariat global, ce qui devrait constituer une opportunité unique pour la Société ;
- **Une position de négociation optimale sur l'Imeglimine.** En poursuivant le développement de l'Imeglimine en Asie ainsi que des études complémentaires sur les bénéfices de l'Imeglimine, dont les résultats serviront de « catalyseurs » pendant la négociation d'un accord de partenariat, la Société améliore ainsi sa position de négociation au fil du temps vis-à-vis de partenaires potentiels;

⁴ Decision Resources 2014 – le marché visé est celui des médicaments pour traiter le diabète de type 2, toute thérapie confondue (donc les traitements oraux et injectables dont l'insuline) et tout acteur confondu.

- **Une forte agilité et le recours aux meilleurs.** Avec une organisation resserrée (11 personnes à la date du présent document de base) nécessitant peu de frais fixes et un recours aux prestataires de service mondiaux reconnus, la Société dispose d'une forte agilité financière ;
- **Des conseils de qualité.** Poxel est entourée des meilleurs experts du diabète qui composent son Conseil Scientifique et s'appuie sur un Conseil d'Administration incluant des spécialistes mondiaux de l'industrie pharmaceutique.

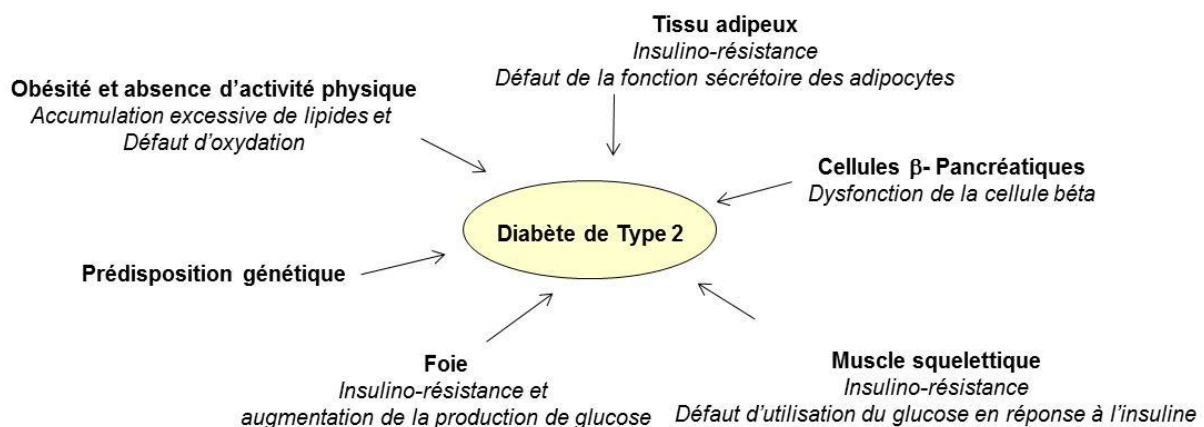
6.3. Le diabète de type 2

6.3.1. La maladie : description et étiologie

6.3.1.1. Description de la maladie

Le diabète de type 2 (diabète non insulino-dépendant ou DNID) est un trouble du métabolisme du glucose, caractérisé par une élévation du taux de glucose dans le sang: l'hyperglycémie.

Au cours des repas, le glucose apporté par l'alimentation va être distribué par la circulation sanguine aux différents tissus. A l'inverse, en dehors des repas, le foie doit lui-même produire du glucose pour maintenir les concentrations circulantes et permettre aux tissus d'être approvisionnés. L'insuline est une hormone pancréatique physiologiquement sécrétée par les ilots bêta du pancréas au moment du repas afin de permettre le passage du glucose dans les tissus insulino-dépendants mais aussi pour freiner la production de glucose par le foie entre les repas, pour ainsi maintenir l'équilibre glucidique. Le diabète de type 2 résulte à la fois d'une diminution de l'action de l'insuline (résistance à l'insuline) au niveau des tissus cibles (essentiellement foie, muscle et tissus adipeux) et d'un défaut de sécrétion d'insuline par les ilots bêta du pancréas en réponse au glucose (insulinopénie relative).



Le développement du diabète de type 2

Source: Yi Lin and Zhongjie Sun. J. Endocrinol 2010⁵

⁵ Yi Lin and Zhongjie Su J. Endocrinol (2010), 204 :1-11

Le diabète de type 2 est une maladie chronique et évolutive. Non maîtrisée, son issue est fatale car entraînant des complications micro (rétinopathie, néphropathie, neuropathie) et macro-vasculaires (cœur).

Le développement du diabète de type 2 se fait schématiquement en trois étapes :

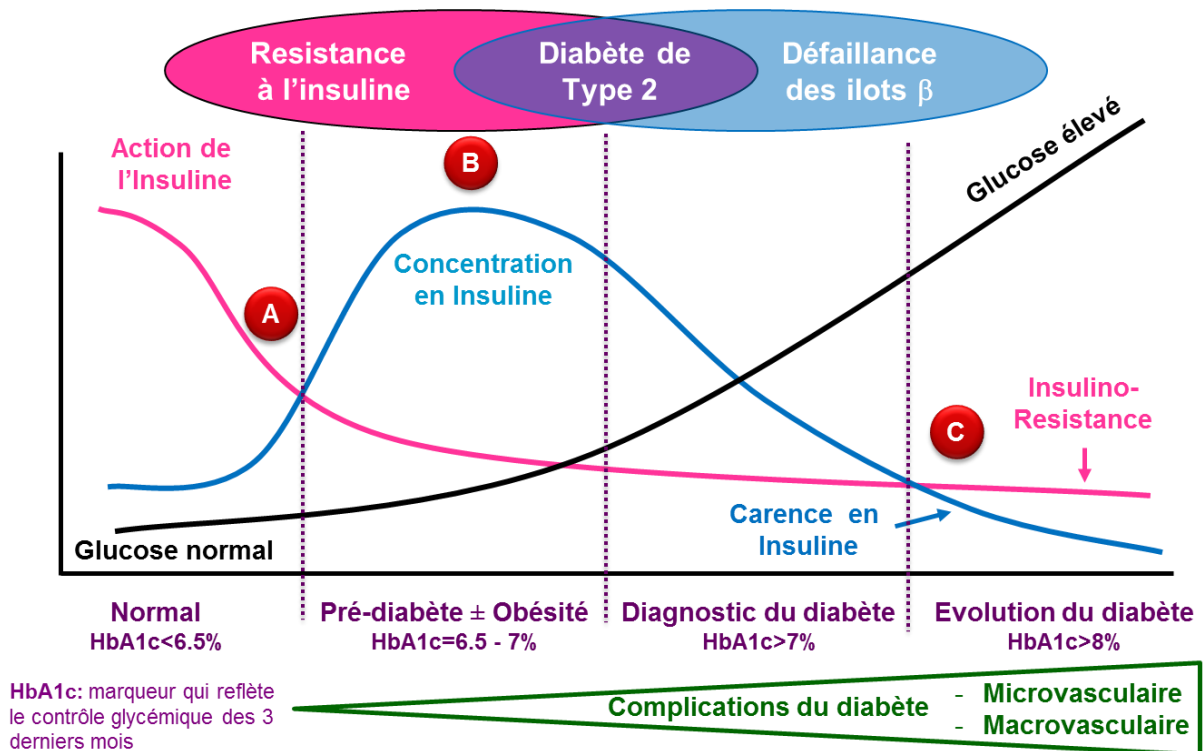
- A** Installation d'un état de résistance à l'insuline (phase d'insulino-résistance) au niveau des tissus cibles,
- B** Adaptation du pancréas par une sécrétion accrue d'insuline (phase d'hyperinsulinisme) pour compenser l'insulino-résistance,
- C** Défaillance pancréatique (insulinopénie relative) qui ne permet plus de contrôler la glycémie.

A L'insulino-résistance : La résistance à l'insuline se développe chez certains sujets lorsque de façon chronique un excès d'apport en aliments gras dépasse largement les besoins énergétiques et conduit progressivement à l'obésité avec accumulation de la graisse au niveau de l'abdomen. Schématiquement, la circulation accrue d'acides gras libres, leur utilisation compétitive comme substrat⁶ à la place du glucose et leur stockage inapproprié au niveau des organes métaboliquement actifs (foie, muscle) concourt au développement progressif de l'insulino-résistance dans les tissus insulino dépendants. La résistance à l'insuline en retour ne permet plus de freiner la production hépatique de glucose au niveau du foie, importante pendant les périodes de jeûne pour maintenir la glycémie, mais normalement freinée après un repas. Cette augmentation de la production hépatique de glucose participe à l'augmentation de la glycémie.

B L'hyperinsulinisme : la quantité d'insuline produite par le pancréas augmente dans de fortes proportions afin de permettre, malgré l'insulino-résistance, le transport du glucose vers les cellules des tissus insulino-dépendants. Cette hyperinsulinisme peut se prolonger pendant dix à vingt ans et permettre ainsi de maintenir la glycémie pratiquement normale. Il s'agit en quelque sorte d'un état pré-diabétique.

C L'insulinopénie relative (ou carence en insuline) : l'augmentation initiale de la production d'insuline en réponse à l'insulino-résistance associée à la toxicité et/ou l'accumulation des acides gras circulants en excès dans les îlots bêta conduit chez les sujets qui développent un diabète de type 2 à l'épuisement progressif du pancréas. Celui-ci ne parvient plus à sécréter les quantités d'insuline nécessaires à la régulation de la glycémie.

⁶ Molécule utilisée comme produit de départ dans une réaction chimique catalysée par une enzyme



Le rôle clé de l'insuline dans le diabète de type 2

Source : De Fronzo RA et al. Diabetes Care 1992⁷

La résistance à l'insuline joue donc un rôle clé dans le développement du diabète de type 2. Si les mécanismes à l'origine de cette insulino-résistance ne sont pas connus sur le plan moléculaire, le rôle critique joué par la mitochondrie (qui représente la source principale d'énergie utilisable pour la cellule) est de plus en plus documenté et permet de faire le lien entre les excès d'apport en nutriments particulièrement d'origine lipidique et les conséquences métaboliques observées et décrites ci-dessus⁸.

6.3.1.2. Découverte et acceptation récentes du rôle critique de la mitochondrie et spécifiquement des dérivés réactifs de l'oxygène (ROS) dans le diabète de type 2

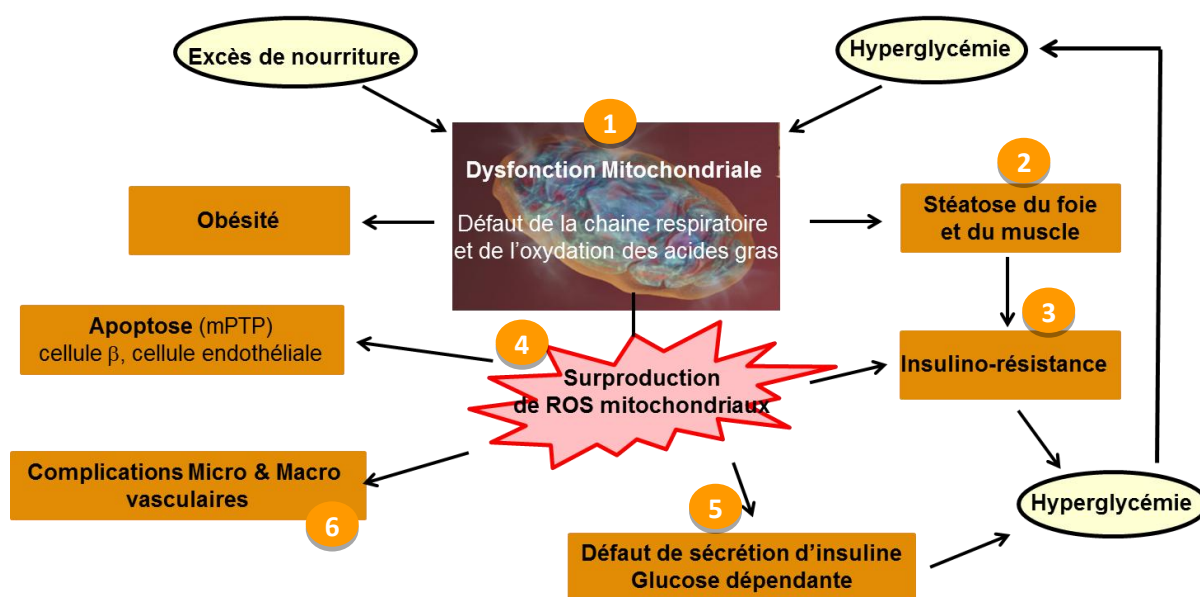
La mitochondrie joue un rôle essentiel dans la physiopathologie du diabète, comme illustré dans le graphique ci-dessous et détaillé dans cette section. Les désordres mitochondriaux s'observent au niveau de sa fonction, son nombre et sa morphologie. En effet, de nombreuses études récentes ont montré une altération du contenu en mitochondries ou de leur capacité oxydative dans les tissus sensibles à l'insuline (foie, muscle tissu adipeux) et dans le pancréas de patients insulino-résistants¹. Par ailleurs, les anomalies mitochondriales (dysfonction et densité) conduisent à une altération de l'oxydation des lipides¹, entraînant une augmentation de leur stockage dans les muscles et/ou le foie². Enfin, il a été montré que ce défaut d'oxydation et le stockage inapproprié des lipides dans

⁷ De Fronzo RA et al. Diabetes Care (1992), 15 : 318-368

⁸ Martin SD et al., (2013) Biochim Biophys Acta.

les tissus sont corrélés à une diminution de la sensibilité à l'insuline et de la flexibilité métabolique⁹ par l'intermédiaire d'une altération de la voie de signalisation de l'insuline¹⁰ 3

La glucotoxicité (toxicité du sucre) et la lipotoxicité (toxicité des lipides) sont considérées comme des contributeurs majeurs de l'altération des cellules bêta pancréatiques au cours du développement du diabète¹¹. Les ROS (Reactive Oxygen Species ou Dérivés Réactifs de l'Oxygène) sont des molécules réactives dérivées de l'oxygène jouant un rôle important dans le fonctionnement cellulaire. Cependant de nombreuses données démontrent qu'une exposition chronique à de fortes concentrations de glucose et d'acides gras circulants entraîne une augmentation excessive de la production de ces ROS conduisant à des altérations du fonctionnement cellulaires 4 notamment au niveau des tissus métaboliquement actifs (foie et muscles). Au niveau des cellules bêta pancréatiques, cette augmentation de ROS, majoritairement au niveau de la mitochondrie, conduit à une diminution de leur contenu en insuline et à la sécrétion d'insuline en réponse au glucose¹². 5



Le diabète une maladie mitochondriale

Source : adapté de Wang C.¹³ et Kim J.¹⁴

De plus, les ROS apparaissent comme jouant un rôle important en provoquant des dommages au niveau des cellules endothéliales qui tapissent la paroi des vaisseaux, favorisant ainsi l'apparition des complications du diabète à long terme, à la fois sur le plan micro et macro-vasculaire (petits et gros vaisseaux)¹⁵ 6. Cette augmentation de la production de ROS est un élément central dans les dommages tissulaires affectant le diabétique de type 2, causant l'activation de 5 voies impliquées

⁹ Possibilité d'adapter la source d'énergie (carbohydrates ou lipides) en fonction des besoins

¹⁰ Van de Weijer T, et al., (2013) PLoS One.8 (2): e51648.

Phelix E, Roden M.(2013) Diabetes;62(6):1826-8

Lanza IR, Nair KS (2010) Curr Opin Clin Nutr Metab Care;13(5):511-7

Derek M Erion, Gerald I Shulman. (2010) Nat Med.16(4): 400–402

Rachel J. Perry et al. (2014) Nature 510: 84-91

¹¹ Saltiel AR, Kahn CR.(2001).Nature; 414:799-806

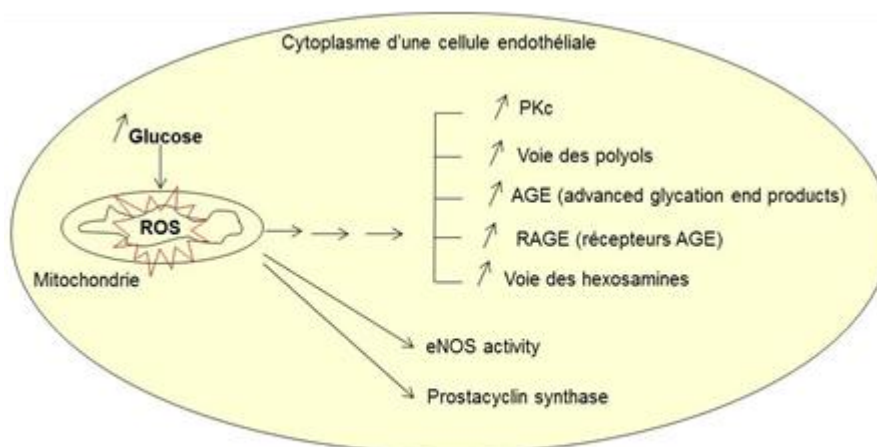
¹² Poitout V, Robertson RP. (2008) Endocr Rev; 29:351-66

¹³ Wang, Chih-Hao, Kun-Ting Chi, and Yau-Huei Wei. Insulin Resistance (2012): 27.

¹⁴ Kim, Jeong-A., Yongzhong Wei, and James R. Sowers. Circulation research 102.4 (2008): 401-414.

¹⁵ William I. Sivitz (2010) Diabetes Pathophysiology

dans les complications du diabète et l'inactivation directe d'enzymes protégeant contre l'athérosclérose¹⁶ (eNOS et prostacyclin synthase)¹⁷ tel que démontré dans le schéma ci-dessous.



Rôle des ROS dans les dommages cellulaires induits par l'hyperglycémie conduisant aux complications du diabète ⁸

Source : Ferdinando Giacco and Michael Brownlee (2010) Circ Res¹⁵

6.3.2. Le patient diabétique de type 2

Le sujet diabétique de type 2 est classiquement un sujet de plus de 40 ans (même si cette limite tend à s'abaisser avec la progression de l'obésité chez le sujet jeune et l'enfant), en surpoids, avec une localisation du tissu adipeux plutôt dans la partie supérieure du corps, particulièrement au niveau de l'abdomen (mesurés respectivement par l'indice de masse corporelle et le tour de taille ou le rapport taille sur hanche). Ce sujet est le plus souvent sédentaire avec une consommation de produits gras et sucrés trop importante par rapport à ses besoins énergétiques le plus souvent restreints du fait de la sédentarité. Sont souvent associées au diabète de type 2 une hypertension artérielle et des anomalies du profil lipidique avec une augmentation des triglycérides et/ou une diminution du cholestérol HDL (ou bon cholestérol). Ces différentes pathologies constituent autant de facteurs de risque qui augmentent la probabilité pour le diabétique de développer des maladies cardiovasculaires touchant à la fois les grosses artères (macroangiopathie) telles que l'insuffisance coronaire avec la possibilité d'infarctus du myocarde, l'artériopathie¹⁸ des membres inférieurs avec en dernière extrémité le risque d'amputation ou encore l'atteinte des artères carotides avec la survenue d'un accident vasculaire, et les petites artères (microangiopathie) notamment au niveau de la rétine (rétinopathie diabétique avec altération de la vision), du rein (néphropathie diabétique avec dégradation progressive de la fonction rénale) ou des nerfs (neuropathie diabétique essentiellement douloureuse).

¹⁶ Une maladie dans laquelle les artères sont obstruées par des plaques qui contiennent du cholestérol, des lipides, et des débris cellulaires.

¹⁷ Ferdinando Giacco and Michael Brownlee (2010) Circ Res; 107(9): 1058–1070

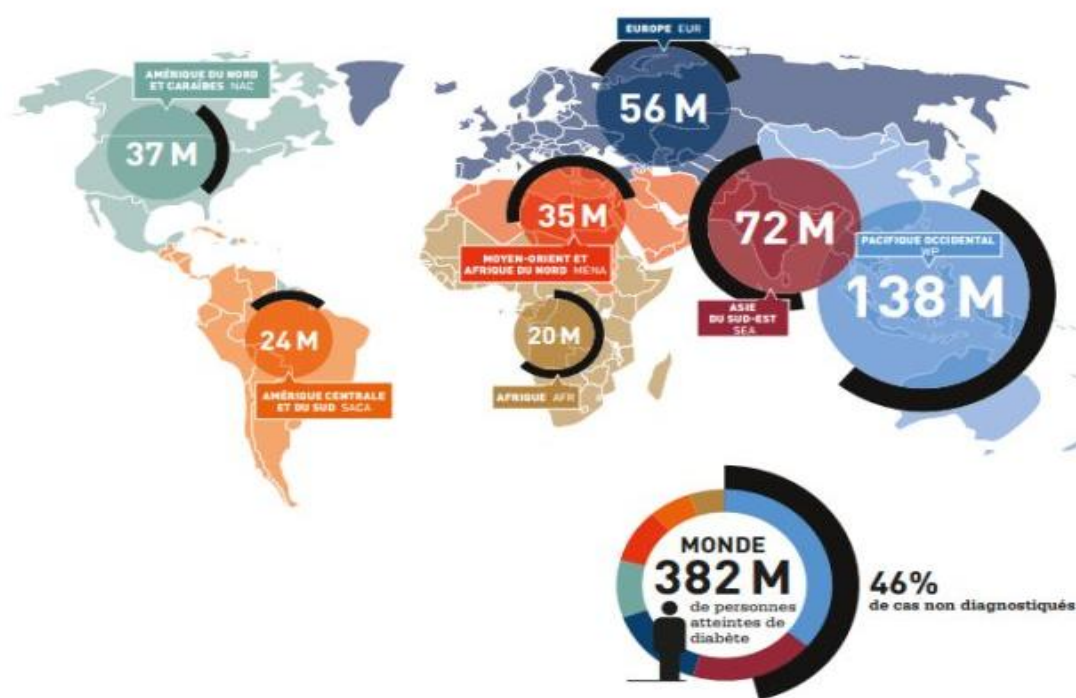
¹⁸ Atteinte obstructive des artères des membres inférieurs

De ce fait, le patient diabétique est donc traité de façon chronique par plusieurs, voire de nombreux médicaments, visant chacun à prévenir ou contrôler les comorbidités¹⁹ et/ou les complications. Les effets indésirables de chacun de ces traitements pouvant se cumuler, il est impératif dans ce contexte de s'assurer de la bonne tolérance des nouveaux médicaments en cours de développement.

Sur le plan biologique, la glycémie à jeun est élevée (>1.26 g/l ou 7 mmol/L) et on retrouve le plus souvent une intolérance au glucose au décours d'un repas (élévation plus importante et prolongée de la glycémie >2 g/L ou 11.1mmol/L 2 heures après le repas). La résultante se traduit par une augmentation de l'hémoglobine glyquée. Il s'agit d'une fraction de l'hémoglobine (hémoglobine A1c) capable de lier de façon non enzymatique le glucose. Elle s'exprime en pourcentage ou en mmol/l. Le pourcentage d'hémoglobine HbA1C reflète donc le contrôle glycémique moyen des 3 derniers mois et est utilisé comme marqueur par le praticien pour surveiller l'équilibre glycémique de son patient et dans les études cliniques pour mesurer l'importance de l'effet d'un traitement dans le contrôle glycémique

6.3.3. Données d'épidémiologie

Dans son Atlas 2013, la Fédération Internationale du Diabète (FID) estime à **382 millions** le nombre de personnes atteintes de diabète, dont 46% ne seraient pas diagnostiquées.



Nombre de personnes atteintes du diabète par région

Source: Fédération Internationale du Diabète

¹⁹ Présence simultanée de plusieurs troubles

Cette estimation s'élève à 592 millions d'ici à l'année 2035 (soit 55% d'augmentation). Le nombre de personnes atteintes de diabète de type 2 augmente dans tous les pays mais la prévalence est particulièrement importante dans les pays émergents comme le montre le tableau ci-dessous²⁰ :

RÉGION DE LA FID	2013 MILLIONS	2035 MILLIONS	HAUSSE %
Afrique	19,8	41,4	109%
Moyen-Orient et Afrique du Nord	34,6	67,9	96%
Asie du Sud-Est	72,1	123	71%
Amérique centrale et du Sud	24,1	38,5	60%
Pacifique occidental	138,2	201,8	46%
Amérique du Nord et Caraïbes	36,7	50,4	37%
Europe	56,3	68,9	22%
Monde	381,8	591,9	55%

Prévalence du diabète par région

Source : Fédération Internationale du Diabète

80% des personnes atteintes de diabète vivent dans des pays avec un produit intérieur brut (PIB) faible ou moyen.

L'Asie du Sud-Est et le Pacifique occidental contribueront massivement à l'accroissement du nombre de diabétiques d'ici à 2035.

La grande majorité des diabétiques de type 2 est âgée de 40 à 59 ans.

6.3.4. Le traitement du diabète de type 2

Pour traiter de façon efficace la pathologie du diabète de type 2, il faut pouvoir agir sur trois axes centraux : 1/ restaurer l'action de l'insuline c'est-à-dire diminuer la production exagérée de glucose par le foie, augmenter la captation et l'utilisation par le muscle, 2/ augmenter la sécrétion d'insuline par le pancréas uniquement quand cela est nécessaire, 3/ prévenir les complications induites par le mauvais contrôle glycémique.

A ce jour, aucun produit existant ne vise ces trois axes de traitement simultanément.

6.3.4.1. Augmenter l'efficacité de l'insuline

L'insulino-résistance est une caractéristique inhérente à la physiopathologie du diabète de type 2 et est une des composantes du risque cardiovasculaire²¹. Ce défaut d'efficacité de l'insuline va entraîner notamment une augmentation de la production hépatique de glucose et une diminution de l'utilisation du glucose par les muscles concourant à la pathologie diabétique. L'amélioration de cette insulino-résistance en corrigeant la dysfonction mitochondriale devrait conduire à la fois à traiter le diabète et à diminuer les risques cardiovasculaires associés. Peu d'options thérapeutiques sont disponibles pour traiter l'insulino-résistance. Les thiazolidinediones, ont démontré leur efficacité en diminuant la résistance à l'insuline. Cependant, les effets secondaires de cette famille

²⁰ Fédération Internationale du Diabète

²¹ Jeong-a Kim et al., (2008) Circ Res.;102:401-414

de médicaments ont conduit à leur retrait du marché de plusieurs pays européens et asiatique dont la France, laissant un vide thérapeutique. La metformine améliore modérément la résistance hépatique à l'insuline, mais cet effet n'explique que partiellement son action sur la diminution de la production hépatique de glucose.

6.3.4.2. Améliorer la sécrétion de l'insuline

Le diabète de type 2 résulte de l'incapacité de la cellule bêta pancréatique à sécréter de l'insuline en quantité suffisante pour maintenir l'homéostasie²² glucidique du fait de l'épuisement progressif du pancréas²³. Ce défaut sécrétoire se caractérise principalement par un défaut de la première phase de sécrétion d'insuline en réponse au glucose²⁴. Améliorer la sécrétion d'insuline est clef dans le traitement du diabète de type 2 mais étant donné les risques et les conséquences néfastes sur les fonctions supérieures des hypoglycémies sévères et le risque d'infarctus du myocarde²⁵, seule une augmentation de la sécrétion d'insuline en réponse au glucose est adaptée au besoin du diabétique, sans risque d'hypoglycémie. Alors que les premiers traitements (sulfonylurées) entraînaient une sécrétion d'insuline indépendante des concentrations de glucose, exposant à un risque important d'hypoglycémie, les nouveaux traitements (agonistes de GLP1 et inhibiteurs de DPP4) induisent une sécrétion d'insuline dépendante ou adaptée aux concentrations de glucose, limitant considérablement le risque d'hypoglycémie.

6.3.4.3. Prévenir les complications

Il est démontré que le contrôle de l'hyperglycémie joue un rôle important dans la prévention des complications micro vasculaires du diabète de type 2²⁶. Ce rôle ne semble pas aussi prépondérant en ce qui concerne la survenue des complications macro-vasculaires, qui semblent d'origine multifactorielle mais qui restent néanmoins la première cause de décès du diabétique de type 2. C'est pourquoi tout nouvel antidiabétique démontrant des effets positifs sur les complications macro-vasculaires apporterait donc un bénéfice important au patient diabétique de type 2.

Or, de nombreuses études montrent que le stress oxydant et la production de ROS jouent un rôle clef dans les complications du diabète à long terme incluant les complications micro et macro-vasculaires. Ces observations offrent donc de nouvelles perspectives thérapeutiques pour les médicaments capables de cibler le stress oxydant.

6.3.5. Un consensus mondial sur les traitements du diabète de type 2 facilitant le développement global d'un nouveau produit

Le traitement du diabète de type 2 fait l'objet d'un consensus mondial tant sur ses objectifs glycémiques que sur les médicaments à utiliser par le praticien, ce qui facilite le développement global d'un nouveau produit.

Le diagnostic est en général posé par un médecin généraliste qui prescrit dans un premier temps des mesures hygiéno-diététiques, visant à limiter l'apport en graisse de l'alimentation et à favoriser l'exercice physique du patient.

²² L'ensemble des paramètres physico-chimiques de l'organisme

²³ Guillausseau PJ et al. (2008) Diabetes Metab.; 34 Suppl 2:S43-8

²⁴ K. Cheng et al. (2013) Current Molecular Medicine, 13:126-139

²⁵ E. J. Verspohl. (2012) Pharmacol Rev 64:188–237

²⁶ E. Wright JR, et al. (2006) Int J Clin Pract, 60, 3, 308–314

Ferdinando Giacco and Michael Brownlee (2010) Circ Res; 107(9): 1058–1070

La première prescription de médicament est le plus souvent faite par un médecin spécialisé, diabétologue ou endocrinologue car les mesures hygiéno-diététiques permettent rarement, seules, d'amener la glycémie du patient au seuil désiré. Le médecin généraliste reprend ensuite en charge le patient mais ce dernier verra le médecin spécialisé au moins une fois par an pour des examens plus approfondis en particulier en cas d'apparition de complications.

6.3.5.1. **Prise en charge du patient diabétique de type 2**

Les deux sociétés savantes que sont l'ADA (Association Américaine de Diabétologie) et l'EASD (Association Européenne pour l'Etude du Diabète) se mettent d'accord annuellement sur des protocoles pour la prise en charge du patient diabétique et l'utilisation des médicaments. Ces protocoles prennent en compte l'efficacité des différents médicaments mais aussi leur tolérance, leur sécurité d'emploi, leur maniabilité et leur coût pour la collectivité. Les autorités de santé de chaque pays adaptent ce consensus en publiant des recommandations sur les bonnes pratiques de prise en charge du diabétique de type 2.

Les points clefs des recommandations de l'ADA et de l'EASD sont les suivants :

- Les objectifs de glycémie et de traitement doivent être individualisés ;
- L'alimentation, l'activité physique et l'éducation thérapeutique restent la base du traitement du diabète de type 2 ;
- La metformine est le traitement de première ligne en dehors de ses contre-indications ;
- Après quelques années de traitement, lorsque la metformine seule ne permet plus un contrôle satisfaisant de la glycémie du patient, l'association de un ou deux antidiabétiques, oraux ou injectables, est donc raisonnable en évitant autant que possible les effets indésirables. ;
- *In fine*, de nombreux patients auront besoin d'un traitement par insuline, seule ou associée à d'autres médicaments, pour maintenir le contrôle de leur glycémie ;
- Toutes les décisions thérapeutiques devraient être prises, autant que possible, de concert avec le patient, en se concentrant sur ses préférences, ses besoins et son mode de vie ;
- Il faut garder à l'esprit la nécessité d'une réduction globale du risque cardiovasculaire.

Chez la majorité des patients, le praticien commence par des recommandations qui visent à améliorer l'alimentation et favoriser l'exercice physique. L'adhérence à ces règles dites hygiéno-diététiques par le patient est globalement assez mauvaise. La monothérapie par metformine est ajoutée dès le diagnostic ou peu après sauf en cas de contre-indication explicite, comme l'intolérance ou la fonction rénale altérée²⁷.

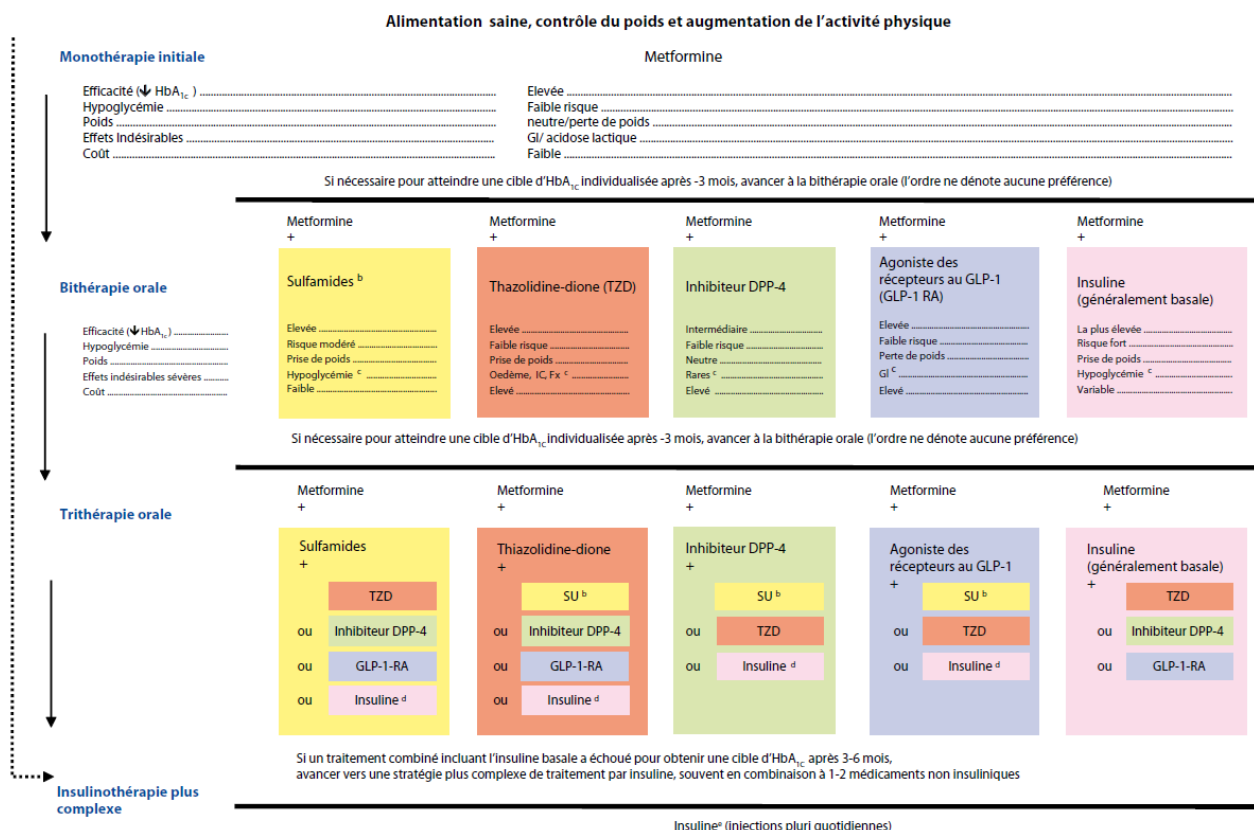
L'efficacité du traitement sera jugée sur la valeur de l'hémoglobine A1c après 3 mois. Si la valeur cible n'est pas atteinte après environ trois mois de traitement, le praticien devra envisager de renforcer le traitement en ajoutant un second médicament, puis un troisième si nécessaire, et considèrera, compte tenu des traitements actuellement disponibles, l'une des cinq options suivantes existantes sur le marché, en association avec la metformine, à savoir:

- un sulfamide hypoglycémiant ;
- une thiazolidinedione (TZD) ;
- un inhibiteur de la DiPeptidylPeptidase-4 (DPP4) ;
- un agoniste du récepteur Glucagon Like Peptide-1 (GLP-1, injectable) ; ou
- une insuline basale.

²⁷ Résumé Caractéristiques du Produit

Le choix est fondé sur les caractéristiques du patient et du médicament, avec comme objectif essentiel d'améliorer l'équilibre glycémique tout en minimisant les effets indésirables. Une prise de décision concertée avec le patient peut aider au choix des traitements thérapeutiques les plus adaptés. En Asie, les recommandations thérapeutiques sont basées sur ce consensus mais intègrent également des traitements qui prennent en compte les spécificités du patient asiatique. Le tableau suivant présente les médicaments recommandés pour le traitement du diabète de type 2 aux Etats-Unis et en Europe. A noter que les sécrétagogues d'action rapide (meglitinides) peuvent être utilisés à la place des sulfamides hypoglycémiants.

Le schéma de traitement du diabète de type 2 recommandé aux Etats-Unis et en Europe est le suivant :



DPP4-i : inhibiteur de la DPP4 ; Fx : fracture; GI : gastro-intestinal; GLP-1-RA : agoniste de récepteur au GLP-1; F : insuffisance cardiaque; SU: sulfamide hypoglycémiant

Source : Société Francophone de Diabétologie d'après le consensus ADA-EASD 2012

D'autres médicaments non présentés dans le tableau ci-dessus (les inhibiteurs d'alphaglucosidase, le colevesam, les agonistes dopaminergiques, le pramlintide) peuvent être utilisés lorsqu'ils sont disponibles et adaptés au patient sélectionné mais ils ont une efficacité modeste et/ou des effets indésirables gênants.

La metformine, de par son ancienneté, la qualité de ses résultats cliniques et son faible coût puisque disponible en version générique depuis 2001, est devenue un traitement incontournable en première intention (première prescription chez un patient nouvellement diagnostiqué). Elle est considérée par les experts comme « un traitement de fond » puisqu'en cas de valeur glycémique

non atteinte sous metformine, le praticien devra lui ajouter d'autres médicaments sans l'ôter. Tous les patients sont donc tôt ou tard traités par une association de metformine plus un ou plusieurs autres médicaments antidiabétiques.

Chez les patients intolérants, ou ayant des contre-indications à la metformine, il est recommandé au praticien de choisir un autre médicament en première intention parmi les classes proposées, et d'utiliser la même démarche illustré dans le tableau ci-dessus. .

Il est possible de passer plus vite d'une bithérapie (association de 2 médicaments) vers un traitement par multi injections d'insuline, chez les patients ayant une hyperglycémie sévère (par exemple l'hémoglobine A1c > 10-12 %, soit > 86-108 mmol/l).

Devant l'évolutivité du diabète de type 2, l'efficacité de la metformine seule est rapidement insuffisante pour traiter le patient, ce qui va nécessiter l'ajout d'un second médicament, voire d'un troisième. Ainsi, seulement 20% des patients sont sous monothérapie, et 80% sous bi ou pluri-thérapies²⁸.

Tout médicament associé à la metformine, et à fortiori tout nouveau médicament arrivant sur le marché, va devoir apporter un nouveau mécanisme d'action complémentaire de celui de la metformine.

Les produits pour le traitement du diabète de type 2 sont disponibles sous forme orale ou injectable.

6.3.5.2. Les traitements oraux

Les principaux traitements oraux sont détaillés ci-dessous, par classe, avec le détail de leurs avantages et de leurs inconvénients ainsi que de leurs niveaux de ventes mondiaux (chiffre d'affaires et volumes en 2013).

²⁸ Defined Health 2011

Classe de médicament	Nom chimique	Mécanisme cellulaire	Actions pharmacologique	Avantages	Inconvénients	Coût	Nb de patients traités 2013 (M)	CA 2013 (M€)
Biguanide	metformine	Active l'AMP-Kinase par l'inhibition du complexe I de la chaîne respiratoire	Diminue la production de glucose par le foie	<ul style="list-style-type: none"> - Expérience très complète - Pas de prise de poids - Pas d'hypo-glycémie - Probable réduction des événements cardiovasculaires (étude UKPDS) 	<ul style="list-style-type: none"> - Effets gastro-intestinaux gênants (diarrhées, douleurs abdominales) - Risque d'acidose lactique (rare) - Déficit en vitamine B12 - Nombreuses contre-indications: insuffisance rénale chronique, acidose, hypoxie, déshydratation, etc. 	Bas	24	1132
Sulfamide hypoglycémiant (SU)	2 ^e génération <ul style="list-style-type: none"> • Glibenclamide • Glipizide • Gliclazide^a • Glimépiride 	Ferme les canaux phospho-ATP de la membrane plasmique de la cellule bêta pancréatique	Augmente la sécrétion d'insuline	<ul style="list-style-type: none"> - Expérience complète - Diminue le risque micro-vasculaire (étude UKPDS) 	<ul style="list-style-type: none"> - Hypoglycémie - Prise de poids - Réduirait le pré-conditionnement ischémique myocardique ? - Permanence d'effet faible 	Bas	16	601
Métiglinide	<ul style="list-style-type: none"> • Répaglinide • Natéglinide 	Id SU	Id SU	<ul style="list-style-type: none"> - Diminue les pics de glycémie post-repas - Souplesse d'adaptation des doses 	<ul style="list-style-type: none"> - Hypoglycémie - Prise de poids - Réduirait le pré-conditionnement ischémique myocardique ? - Nécessité de prises multiples 	Elevé	1,72	402
Thiazolidine-dione	<ul style="list-style-type: none"> • Pioglitazone • Rosiglitazone^b 	Active le facteur de transcription nucléaire PPAR gamma	Augmente la sensibilité à l'insuline	<ul style="list-style-type: none"> - Pas d'hypo-glycémie - Permanence d'effet - Augmente le HDL cholestérol - Diminue les triglycérides (pioglitazone) - Diminue les événements cardiovasculaires (étude Proactive de la pioglitazone) 	<ul style="list-style-type: none"> - Prise de poids - Œdème/insuffisance cardiaque - Fractures - Augmentation du LDL-cholestérol (rosiglitazone) - Augmentation des infarctus du myocarde (méta-analyse rosiglitazone ?) - Augmentation du risque de cancer de la vessie (pioglitazone) 	Bas	2,4	394*
Classe de médicament	Nom chimique	Mécanisme cellulaire	Actions pharmacologique	Avantages	Inconvénients	Coût	Nb de patients traités 2013 (M)	CA 2013 (M€)
Inhibiteur d'alpha-glucosidase	<ul style="list-style-type: none"> • Acarbose • Miglitol • Voglibose^c 	Inhibe l'alpha-glucosidase intestinale	Ralentit la digestion/absorption intestinale des hydrates de carbone	<ul style="list-style-type: none"> - Pas d'hypoglycémie - Diminue les pics de glycémie post-repas - Diminue les événements cardiovasculaires (étude STOP NIDDM) ? - Pas d'effet systémique 	<ul style="list-style-type: none"> - Généralement efficacité modeste sur l'HbA1c - Effets indésirables gastro-intestinaux (flatulence, diarrhée) - Nécessité de prises multiples 	Modéré	1,9	442
Inhibiteur de la DPP4	<ul style="list-style-type: none"> • Sitagliptine • Vildagliptine • Saxagliptine 	Inhibe l'activité de la DPP4,	- Augmente la sécrétion d'insuline	<ul style="list-style-type: none"> - Pas d'hypoglycémie - Bien toléré 	<ul style="list-style-type: none"> - Généralement efficacité modeste sur l'HbA1c - Urticaire/angioedème - Pancréatite 	Elevé	10	7681

	<ul style="list-style-type: none"> • Linagliptine • Alogliptine • Anagliptine ^d • Teneligliptine ^d 	augmentant les incrétines actives post- repas (GLP-1, GIP)	glucose- dépendante - Diminue la sécrétion de glucagon					
Inhibiteur de la SGLT-2	<ul style="list-style-type: none"> • Dapagliflozine • Canagliflozine • Empagliflozine ^e • Luseogliflozine ^e 	Inhibe l'activité de l'enzyme SGLT-2 au niveau rénal	- Favorise l'élimination du sucre dans les urines	- Action rapide - Baisse de poids - Action favorable sur la pression artérielle	- Vulvovaginites - Infections urinaires - Effet contraire d'augmentation de la production de glucose par le foie - Cancers mammaires et prostatiques ? (dapagliflozine)	Elevé	0,1	150**

- a. Non commercialisé aux Etats-Unis
b. Prescription restreinte aux Etats-Unis, retiré en Europe
c. Non commercialisé aux Etats-Unis et en Europe
d. Commercialisé au Japon uniquement
e. Non encore sur le marché

* Classe fortement génériquée depuis 2011

** Lancement fin 2012. Ventes attendues en 2016 autour de 1 Md€

Principales classes thérapeutiques du diabète de type 2 – Administration Orale

Source : Société Francophone de diabétologie et pour les ventes : Decision Resources, Septembre 2014

6.3.5.3. Les traitements injectables

Il existe deux classes de traitement injectables : Les agonistes du récepteur GLP-1 et les insulines.

Classe de médicament	Nom chimique	Mécanisme cellulaire	Actions pharmacologique	Avantages	Inconvénients	Coût	Nb de patients traités 2013 (M)	CA 2013(M€)
Agoniste du récepteur GLP-1	<ul style="list-style-type: none"> • Exénatide à libération prolongée • Liraglutide • Lixisénatide • Dulaglutide • Albiglutide 	Active le récepteur GLP-1	<ul style="list-style-type: none"> - Augmente la sécrétion d'insuline (glucose-dépendante) - Diminue la sécrétion de glucagon (glucose-dépendante) - Ralentit la vidange gastrique - Augmente la satiété 	<ul style="list-style-type: none"> - Pas d'hypo-glycémie - Réduction du poids - Potentiel pour une amélioration de la masse/fonction des cellules bêta ? - Action cardio-vasculaire protectrice? 	<ul style="list-style-type: none"> - Effets indésirables gastro-intestinaux (nausées/vomissements) - Pancréatite aiguë? - Hyperplasie des cellules C/tumeur médullaire thyroïdienne chez l'animal - Injectable - Nécessite un apprentissage 	Elevé	1,2	2441
Insuline	<ul style="list-style-type: none"> • Humaine NPH • Humaine ordinaire • Lispro • Aspart • Glulisine • Glargine • Détemir • Degludec • Pré-mix (plusieurs sortes) 	Active les récepteurs de l'insuline	<ul style="list-style-type: none"> - Augmente la captation de glucose - Diminue la production de glucose par le foie 	<ul style="list-style-type: none"> - Efficace universellement - Réduit les risques micro-vasculaires (étude UKPDS) 	<ul style="list-style-type: none"> - Hypoglycémie - Prise de poids - Effets mitogéniques? - Injectable - Nécessite un apprentissage - Stigmatisation (selon les patients) 	Variable	9,2	10629

Principales classes thérapeutiques du diabète de type 2 – Administration Injectable

Source : Société Francophone de diabétologie et pour les ventes : Decision Resources, Septembre 2014

L'offre de médicaments oraux et injectables est importante. Il faut d'ailleurs y ajouter des associations fixes de médicaments antidiabétiques.

Malgré cette offre large, les patients restent majoritairement non guéris, ne réussissant pas à atteindre les objectifs glycémiques fixés par les recommandations médicales, à savoir une HbA1c inférieure à 6,5% en Europe et inférieure ou égale à 7% aux Etats-Unis. Ceci est principalement dû à la progression de la maladie mais aussi au fait qu'aucun médicament ne cible, à lui seul, les principaux défauts du diabète de type 2.

6.3.6. Les besoins médicaux non satisfaits

6.3.6.1. Premier objectif : Un médicament qui permet de freiner l'évolution de la pathologie.

La maladie diabétique progressant, aucun traitement du diabète de type 2 ne se suffit à lui seul. En dépit des nouvelles classes de produits lancées au cours des dernières années, il y a toujours un besoin exprimé par les praticiens de médicaments oraux avec des mécanismes d'action différents et innovants pour compléter les mécanismes d'action des médicaments existants dans un objectif d'association de ces produits.

Les praticiens ont notamment besoin de thérapies qui outre le fait de faire baisser les valeurs de sucre dans le sang (glycémie), vont maîtriser l'évolution de la maladie voire en changer le cours. Il existe aussi un besoin en nouveaux produits capables de s'attaquer à plusieurs anomalies provoquées en même temps par la maladie. Les praticiens chercheront également à contrôler les comorbidités, facteurs d'aggravation des complications.

6.3.6.2. Deuxième objectif : Un produit oral plutôt qu'un produit injectable pour le confort de traitement du patient

Les médicaments oraux, ont un avantage indéniable en termes de facilité d'utilisation pour les patients. Les patients étant traités à vie, la forme orale est sans conteste bien plus aisée et correspond à leur demande. Les patients y adhèrent plus volontiers et ces produits oraux ont généralement une bien meilleure tolérance et sécurité d'emploi que les médicaments injectables, même si ces derniers peuvent apporter une meilleure efficacité dans certains cas. Les médicaments injectables représentent donc un recours ultime.

Apporter de nouveaux produits sous forme orale est donc un gage de succès auprès des patients, en leur permettant de conserver leur traitement sous cette forme le plus longtemps possible avant un éventuel passage à des thérapies injectables.

6.3.6.3. Troisième objectif : Contenir le coût de traitement, sachant qu'un nouveau produit oral reste moins onéreux qu'un produit injectable²⁹

Les médicaments oraux, nouvellement mis sur le marché ou ayant encore leur statut de médicaments de marque (protégés par leur brevet, non génériques) reçoivent de la part des autorités une prime en termes de prix et sont donc plus onéreux que des produits plus anciens.

Néanmoins, ils conservent un prix significativement plus faible que les médicaments injectables, qui, de ce fait, seront pour les praticiens, un recours plus tardif. Les payeurs (assurances sociales publiques et privées) sont très sensibles à ce phénomène et en tiennent compte dans leurs décisions de prise en charge (remboursement).

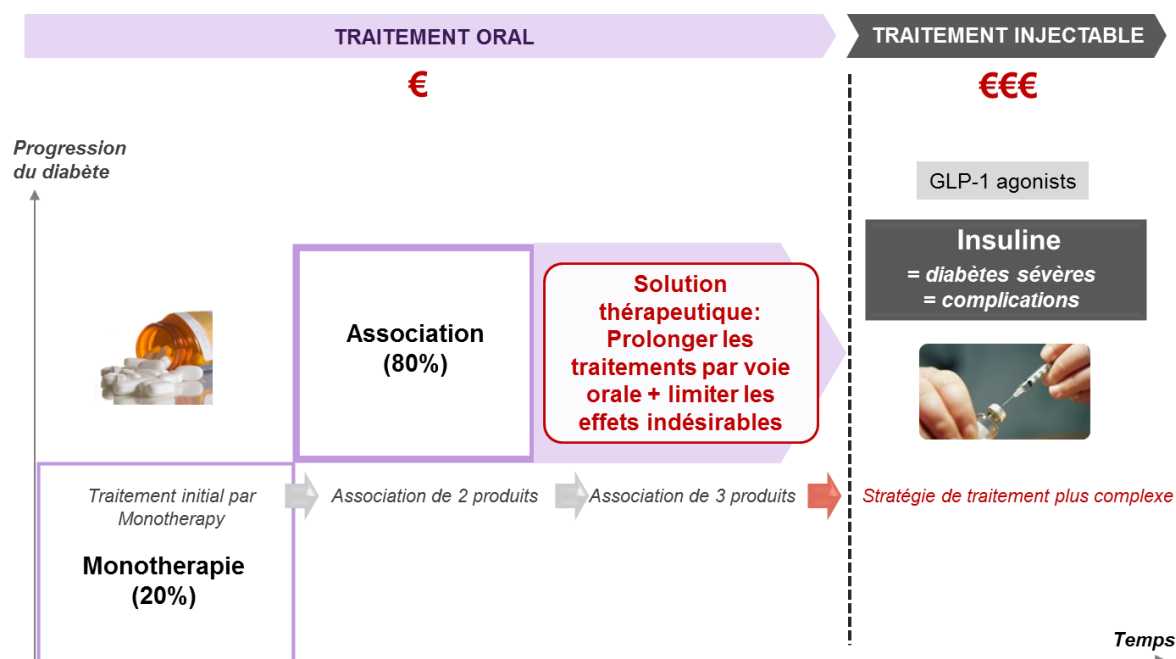
6.3.6.4. Quatrième objectif : un nouveau produit permettant idéalement de prévenir les risques cardiovasculaires

La mortalité du sujet diabétique est principalement liée aux maladies cardiovasculaires dont les facteurs de risques outre le diabète sont : le tabac, l'hypertension artérielle, les désordres lipidiques, le surpoids, l'inflammation et le stress oxydant.

Certains de ces risques peuvent être, à l'heure actuelle, traités individuellement par des traitements spécifiques (hypertension artérielle, désordre lipidiques). En revanche d'autres sont moins bien couverts. En particulier, toute action d'un nouvel antidiabétique sur la diminution de la masse grasse, sur l'inflammation ou le stress oxydant pourrait apporter un bénéfice additionnel pour le patient diabétique et prévenir ainsi les complications cardiovasculaires.

²⁹ Voir section 6.4.1.1

Le schéma ci-dessous résume les modes de traitement actuels et met en évidence le besoin de nouveaux traitements oraux :



Source : Société

6.4. Le marché et les opportunités

6.4.1. Un marché dominé par les laboratoires disposant de forces commerciales généralistes

6.4.1.1. Analyse macro-économique

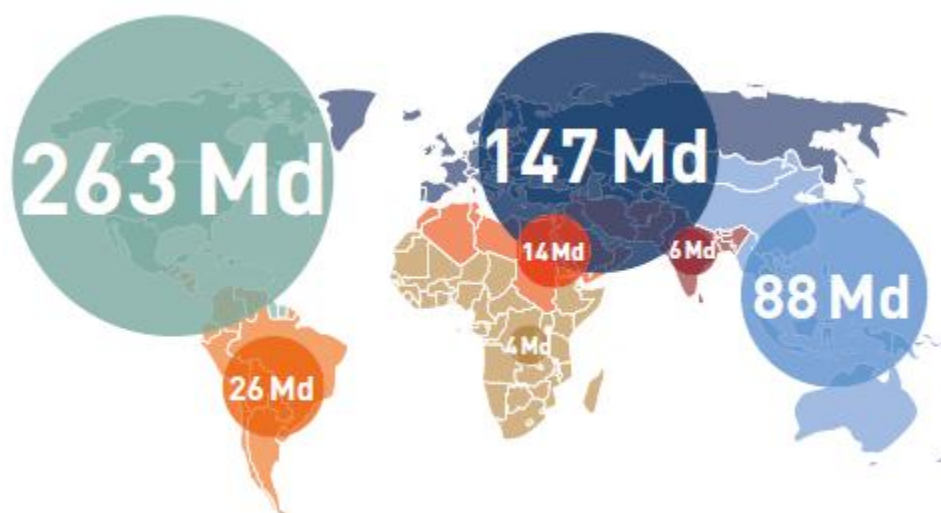
Le marché mondial du diabète de type 2 représentait 26,4 milliards de dollars (USD) en 2013. Sa croissance annuelle a été de 10% entre 2007 et 2012, cette croissance s'étant quelque peu ralentie du fait de l'apparition de nombreux médicaments génériques aux prix bien inférieurs aux médicaments de marque. Ce marché devrait atteindre 46,7 milliards de dollars (USD) en 2023³⁰.

Cette dynamique est liée à un environnement macroéconomique changeant du marché de la santé, et spécifiquement du marché du diabète de type 2, influencé par des facteurs politiques, économiques, sociologiques et technologiques :

1. Le diabète de type 2 a des conséquences économiques importantes sur les systèmes de santé du monde entier. Son coût total en 2013 a été estimé à 263 et 147 milliards de dollars (USD), respectivement en Amérique du Nord et en Europe, ce qui représente 5 à 9% des dépenses totales de santé. Selon les prévisions, ce pourcentage augmentera entre 6 et 16%³¹ en 2025 dans ces régions, et se généralisera dans toutes les régions du monde. Le diabète représente ainsi un fardeau économique considérable pour tous les pays ;

³⁰ Source : Decision Resources 2014

³¹ Diabetes Care



Dépenses de santé (USD) dues au diabète en 2013

Source : Fédération Internationale du Diabète (www.idf.org)

- Pour répondre à ce défi, les systèmes de santé ont accentué leur pression sur les prix des nouveaux traitements, favorisé les médicaments génériques et contraint significativement les systèmes de remboursement des traitements du diabète. Cependant il existe toujours une différence significative entre les différentes régions du monde, comme illustré dans le tableau ci-dessous. Un ratio de 1/3 existe entre les Etats-Unis et la France, le Japon ayant en moyenne des prix intermédiaires.

Prix journalier (€)	Classe	Statut	France	Allemagne	GB	USA	Japon
Glimepiride (oral)	SU	Générique	0,13	0,17	0,04	0,10	0,32
Sitagliptine (oral)	DPP4	Marque	1,19	1,19	1,42	4,87	1,77
Saxagliptine (oral)	DPP4	Marque	1,13	2,1	1,35	4,86	1,17
Liraglutide (inj)	GLP-1	Marque	4,42	5,90	4,69	9,34	N.D. ³²
Glargine (inj)	Insuline	Marque	1,40	1,98	1,34	3,71	N.D. ³²

Prix journalier des principaux traitements du diabète de type 2 par région

Source : Etude de prix par Simon & Kucher pour la Société (2012)

- Enfin, comme décrit dans la section 6.3.2 « Le patient diabétique de type 2 », il existe une forte augmentation de la prévalence de patients diabétiques, principalement en raison de modes de vie inappropriés et en lien avec l'obésité. Cette forte augmentation est surtout sensible dans la zone Asie Pacifique. Cette prévalence garantit la poursuite d'une croissance durable et robuste du marché du diabète de type 2.

³² Non disponible

6.4.1.2. Analyse du diabète de type 2 par laboratoire et par produit

En 2013, le classement par chiffre d'affaires des 10 premiers laboratoires pharmaceutiques sur le marché du diabète (type 1 et 2) était dominé par Novo Nordisk (qui intervient principalement dans le diabète de type 1), suivi de Sanofi (également très présent dans le diabète de type 1) puis Merck & Co (uniquement présent dans le diabète de type 2).

Rang des sociétés	Ventes mondiales 2012 (M\$)		Croissance du chiffre d'affaires 2012-2108	Part de marché mondiale		Variation du rang entre 2012 et 2018
	2012	2018		2012	2018	
1. Novo Nordisk	10.517	18.178	+10%	29,0%	30,0%	-
2. Sanofi	7.388	10.329	+6%	20,4%	17,0%	-
3. Merck & Co	5.776	9.657	+9%	15,9%	15,9%	-
4. Eli Lilly	3.823	5.232	+5%	10,5%	8,6%	-
5. Bristol-Myers Squibb	1.054	4.486	+27%	2,9%	7,4%	+1
6. Takeda	2.632	2.088	-4%	7,3%	3,4%	-1
7. Novartis	996	2.069	+13%	2,8%	3,4%	-
8. Boehringer Ingelheim	125	1.233	+46%	0,3%	2,0%	+7
9. Jonhson & Johnson	-	792	NA	NA	1,3%	nouveau
10. Merck KGaA	513	691	+5%	1,4%	1,1%	+1
Top 10	32.828	54.754	+9%	90,5%	90,3%	
Autres	3.443	5.895	+9%	9,5%	9,7%	
Total Industrie	36.271	60.650	+9%	100.0%	100.0%	

Classement mondial des laboratoires pharmaceutiques en chiffre d'affaires sur le marché du diabète (type 1 et 2)³³

Source : Evaluate Pharma 2013

³³ En février 2014, le laboratoire Bristol-Myers Squibb a vendu son portefeuille de produits dans le diabète à AstraZeneca (AZ)

En 2013, le classement des 7 premiers traitements du diabète de type 2 en termes de chiffre d'affaires était le suivant :

Médicament	Nom générique	Société	Classe	Date de lancement	Ventes mondiales 2013 (M\$)
JANUVIA® / JANUMET®	Sitagliptine	Merck&Co	Incrétine (DPP4)	2007	5 634
VICTOZA®	Liraglutide	Novo-Nordisk	Incrétine (GLP-1)	2009	1 683
GLUCOPHAGE®	Metformine	Généralistes	Biguanide	1957	1 132
ONGLYZA® / KOMBIGLYZE®	Saxagliptine	AstraZeneca	Incrétine (DPP4)	2009	727
BYETTA® / BYDUREON®	Exenatide	AstraZeneca	Incrétine (GLP-1)	2005	725
GALVUS® / EUCREAS®	Vildagliptine	Novartis	Incrétine (DPP4)	2008	475
TRAJENTA® / JENADUETO®	Linagliptine	BI / Lilly	Incrétine (DPP4)	2011	387
ACTOS® / ACTOPLUSMET®	Pioglitazone	Takeda	Thiazolidinedione	1999	367
INVOKANA®	Canagliflozine	Janssen	Inhibiteur SGLT-2	2013	130

Ventes 2013 des principaux médicaments de marque dans le diabète de type 2 (hors insuline)

Source : Rapports annuels des sociétés / Decision Resources septembre 2014

6.4.1.3. Analyse stratégique des laboratoires pharmaceutiques leaders du marché du diabète de type 2

Pour répondre à ces nouvelles influences, les laboratoires pharmaceutiques leaders sur le marché du diabète de type 2 ont adapté leur stratégie ces dernières années. Trois angles stratégiques (commercial, R&D et partenariat) peuvent être analysés.

i. Stratégie commerciale

Pour assurer une promotion efficace de leur traitement auprès du médecin spécialiste (10%) et du médecin généraliste (90%), les laboratoires pharmaceutiques s'appuient sur des forces de ventes très importantes, afin de cibler en moyenne 80 à 90% de ces médecins. En moyenne, un laboratoire présent sur le marché du diabète de type 2 aura la nécessité d'avoir environ 5000 visiteurs médicaux³⁴ aux Etats-Unis, 2000 en Europe et 700 au Japon. Malgré l'investissement énorme que représentent ces forces de vente, les laboratoires continuent de s'appuyer sur leurs réseaux pour assurer la promotion de leur produit.

³⁴ Les visiteurs médicaux assurent la promotion de médicaments auprès des médecins praticiens. Leur rôle est commercial.

ii. Stratégie R&D

Devant la maturité de ce marché, les laboratoires pharmaceutiques s'appuient sur un portefeuille de produits antidiabétiques mixtes, composés à la fois de produits brevetés et de produits génériques.

Pour les produits brevetés, l'objectif pour ces laboratoires est de développer, d'enregistrer, d'obtenir un prix et un remboursement puis de lancer sur le marché des produits innovants, premier représentant d'une nouvelle classe thérapeutique. Dans le marché du diabète de type 2, la majorité des nouveaux produits d'une nouvelle classe thérapeutique a permis de générer des ventes supérieures au milliard d'euros. En effet, tout nouveau produit bénéficie de meilleures conditions de marché (prix et remboursement), ce qui lui permet normalement de dominer sa classe en part de marché et donc de générer des revenus supérieurs à ceux des produits arrivant ultérieurement dans cette même classe.

Classe Thérapeutique (voie administration)	1 ^{er} représentant	Date de Lancement	Vente maximales (M\$)	% du premier produit dans sa classe
Biguanides (oral)	metformine (Glucophage®)	1957	1 989	100%
Agonistes PPAR γ (oral)	Rosiglitazone (Avandia®)	1999	2 186	55%
Agonistes GLP-1 (injectable)	Exenatide (Byetta®)	2005	772	35%
Inhibiteurs de DPP4 (oral)	Sitagliptine (Januvia®)	2006	5 718	70%

Chiffre d'affaire au pic du premier représentant des principales classes d'antidiabétiques

Source : Decision Resources (2012)

Cependant, devant des coûts R&D de plus en plus importants et une productivité en baisse, les laboratoires pharmaceutiques travaillent également à la mise sur le marché de médicaments dits « me-too », c'est-à-dire des produits représentant les 2^{èmes} ou 3^{èmes} médicaments d'une classe thérapeutique donnée, généralement peu différenciés des produits premiers de leur classe. Cette stratégie présente l'avantage d'être moins risquée au niveau R&D, tout en générant des revenus importants par l'intermédiaire d'une promotion importante par leurs réseaux de vente. Bien que ces produits aient un intérêt commercial pour les laboratoires pharmaceutiques, ils ne contribuent pas à mettre à disposition des patients de nouveaux mécanismes d'action susceptibles de ralentir la progression de la pathologie.

Le tableau ci-dessous montre que les grands laboratoires pharmaceutiques ont une stratégie R&D similaire incluant ce type de développement de produits « me-too » de même classes thérapeutiques.

	Inhibiteurs de DPP4 (oral)	Agonistes de GLP-1 (injectable)	Inhibiteurs de SGLT-2 ³⁵ (oral)
AstraZeneca	Saxagliptine (3 ^{ème})	Exenatide (1 ^{er})	Dapagliflozine (2 ^{ème})
Merck & Co	Sitagliptine (1 ^{er})	N.A. ³⁶	Ertugliflozine (5 ^{ème})
Lilly / BI	Linagliptine (4 ^{ème})	Dulaglutide (4 ^{ème})	Empagliflozine (3 ^{ème})
Novartis	Vildagliptine (2 ^{ème})	N.A. ³⁶	Luseogliflozine (4 ^{ème})
Sanofi	N.A. ³⁶	Lixisenatide (5 ^{ème})	Tofogliflozine (6 ^{ème})

La position entre parenthèses représente la position dans la classe thérapeutique, par date de lancement aux Etats-Unis

Représentants des principales classes d'antidiabétiques dans les portefeuilles de certains grands laboratoires pharmaceutiques

Source : Decision Resources (2013)

Enfin, les grands laboratoires pharmaceutiques développent et commercialisent des produits associant au sein d'un même comprimé deux principes actifs, généralement un produit breveté avec un produit générique, afin de faciliter l'adhérence des patients (par exemple, Janumet® associée au sein d'un même comprimé metformine + sitagliptine).

iii. Stratégie de partenariat

Les grands laboratoires pharmaceutiques s'appuient sur de nombreux partenariats, aussi bien au niveau R&D que commercial, avec des sociétés de biotechnologie comme avec d'autres laboratoires.

Au niveau R&D, les laboratoires pharmaceutiques sont à l'origine de très nombreux partenariats afin de renforcer leur portefeuille de produits. Ces partenariats sont réalisés à toutes les phases de développement d'un produit, avec différents points d'inflexion de valeur, 1/ après la démonstration de la preuve du concept préclinique (lorsque tous les prérequis pour démarrer une étude de phase 1 sont disponibles), 2/ après la démonstration de la preuve du concept clinique (lorsque l'efficacité et la bonne tolérance du produit sont démontrée chez le patient) et 3/ lorsque le produit est prêt à entrer en phase 3. En effet, un partenariat dès la phase 3 leur permet également de construire le positionnement marketing idéal par rapport à leur stratégie de portefeuille.

³⁵ Le 1er représentant de la classe des inhibiteurs de SGLT2 est la Canagliflozine, commercialisée par le laboratoire pharmaceutique Janssen, non référencé dans ce tableau

³⁶ Non Applicable

Deal	Drug Name	Originator	Partner	Transaction Date	Dvpt Stage	Transaction Type	Transaction Size		
							Up-front	Milestones	Royalties
M&A	Exenatide / Pramlintide / Metreleptin	Amylin	BMS / AZ	July-12	L / III	Acquisition	\$7b		
	Family of peptides (GLP-1/GIP agonists) for T2DM treatment	Marcadia	Roche	Dec-10	I / PC	Acquisition	\$287m	\$250m	
Licensing									
	Ertugliflozin & combos	Pfizer	Merck&Co	Apr-13	II	Worldwide (excl. Japan) co-dvpt & commercialization	\$60m	Undisclosed	Undisclosed
	PF-00734200 (Gosogliptin)	Pfizer	Salt Rx (ChemRx)	June-12	III	Worldwide (excl. China) dvpt & commercialization	Undisclosed	Undisclosed	Undisclosed
	Linagliptin / Empagliflozin	Boehringer Ingelheim	Eli Lilly	Jan-11	L / III	Worldwide dvpt & commercialization	\$300m	\$325m	
	XOMA052	XOMA	Servier	Jan-11	II	Worldwide (excl. US) license to develop and commercialize	\$35m	\$885m	12-15%
	MBX-2982	Metabolex	Sanofi	Jun-10	II	Worldwide license to develop and commercialize	Undisclosed	\$286m	Undisclosed
	TTP339	Transtech	Forest Laboratories	Jun-10	II	Worldwide license to develop and commercialize	\$50m	\$1,155m	4%
	PN2034	Wellstat Therapeutics	Sanofi	Oct-09	II	Worldwide license to develop and commercialize	\$75m	\$275m	Undisclosed
	PHX1149 (Dutogliptin)	Phenomix	Forest Laboratories	Oct-08	II	Collaboration to develop and commercialize in the US	\$75m	\$265m	>10%
Asia									
	Onglyza (saxagliptin)	Otsuka	Kyowa Hakko Kyrin	March-13	L	Transfer of Japan marketing rights	\$30m	\$78m	Undisclosed
	TS-071 (Luseogliflozin)	Taisho	Novartis Pharma KK	Nov-12	III	Co-marketing for Japan only	Undisclosed	Undisclosed	Undisclosed
	Tofogliflozin	Chugai	Sanofi KK & Kowa	Oct-12	III	Co-dvpt and commercialization for Japan	Undisclosed	Undisclosed	Undisclosed

N.P : Non Publié

L : Marché

PC : Préclinique

m : million

Transactions récentes dans le diabète de type 2 (par classe de transaction)

Source : Société (2014)

Au niveau commercial, les laboratoires leaders du marché réalisent également des partenariats avec d'autres laboratoires, régionaux généralement, afin de s'assurer une plus grosse force de frappe au niveau des réseaux de ventes mais également de bénéficier de la connaissance locale du marché dans des régions en voie de développement (Chine, Amérique Latine).

6.4.2. Un marché dynamisé par les produits apportant un nouveau mécanisme d'action

6.4.2.1. Retour sur le succès commercial des inhibiteurs de DPP4

Le succès des inhibiteurs de DPP4 représente un bon exemple de la stratégie des laboratoires pharmaceutiques impliqués dans le diabète de type 2.

La validation scientifique de l'intérêt de cette cible thérapeutique date des années 1990. C'est en 1999 que les premiers laboratoires commencent à travailler au développement de candidats médicaments inhibant l'enzyme DPP4. Merck & Co et Novartis vont ainsi être les pionniers de cette nouvelle classe thérapeutique, avec respectivement le développement de la sitagliptine et de la vildagliptine.

Ces 2 sociétés ont eu une stratégie différente :

- Merck & Co a signé en 2000 un accord de licence avec une société de biotechnologie allemande, ProBiodrug, afin d'acquérir les droits sur le candidat médicament P32/98. Cela lui a permis d'acquérir non seulement un candidat médicament avancé (en phase clinique) mais

également d'améliorer sa connaissance de cette cible. Quelques années plus tard, Merck & Co arrête le développement du P32/98 et poursuit le développement d'un inhibiteur de DPP4 avec la sitagliptine, produit issu de sa recherche. La sitagliptine a été lancée aux USA en 2006, comme le 1er représentant de sa classe, et a ensuite été lancée au niveau mondial entre 2007 et 2009. Merck & Co a également choisi de commercialiser la sitagliptine en co-promotion avec de nombreux laboratoires locaux, tels que Pierre Fabre en France, Almirall en Espagne, Ono au Japon, Sun Pharma en Inde et récemment Avanir Pharmaceuticals aux Etats-Unis ;

- Novartis a, de son côté, toujours travaillé ce programme en interne, avec le développement de la vildagliptine, qui a été lancée en Europe en 2007, quelques mois après le lancement de la sitagliptine. Ce produit est commercialisé partout dans le monde sauf aux Etats-Unis, principalement par Novartis seul.

Depuis, un grand nombre de laboratoires pharmaceutiques ont un inhibiteur de DPP4 dans leur franchise :

Laboratoire	Produit	Phase
BMS / AstraZeneca	Saxagliptine	Commercialisé
Boehringer Ing. / Lilly	Linagliptine	Commercialisé
Takeda	Alogliptine	Commercialisé
Mitsubishi Tanabe / Daiichi Sankyo	Teneligliptine	Commercialisé
Sanwa	Anagliptine	Commercialisé
Takeda	Trelagliptine	Phase d'enregistrement
Merck & Co	Omarigliptine	Phase 3
Glenmark	Melogliptine	Arrêté
GlaxoSmithKline	Denagliptine	Arrêté

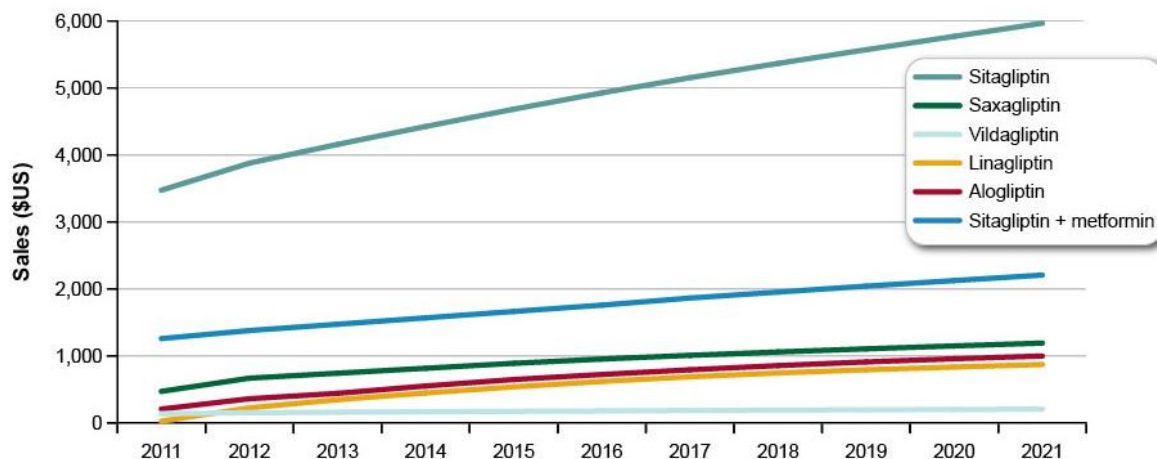
Source : publications des sociétés concernées

Dans un marché très concurrentiel, les inhibiteurs de DPP4 présentent un profil relativement similaire entre eux, avec une efficacité modérée, une bonne sécurité d'emploi (un risque de pancréatite a récemment émergé mais n'a pas fait l'objet de recommandations spécifiques additionnelles de la part des autorités de santé) et ils peuvent être associés avec la plupart des autres produits du marché.

Cette classe thérapeutique est à ce jour celle qui génère le chiffre d'affaires le plus élevé au niveau mondial, avec 7,7 milliards de dollars (USD) en 2013³⁷. Au sein de cette classe, la sitagliptine (Januvia®) capte près de 73% de part de marché³⁷, grâce aux attributs suivants :

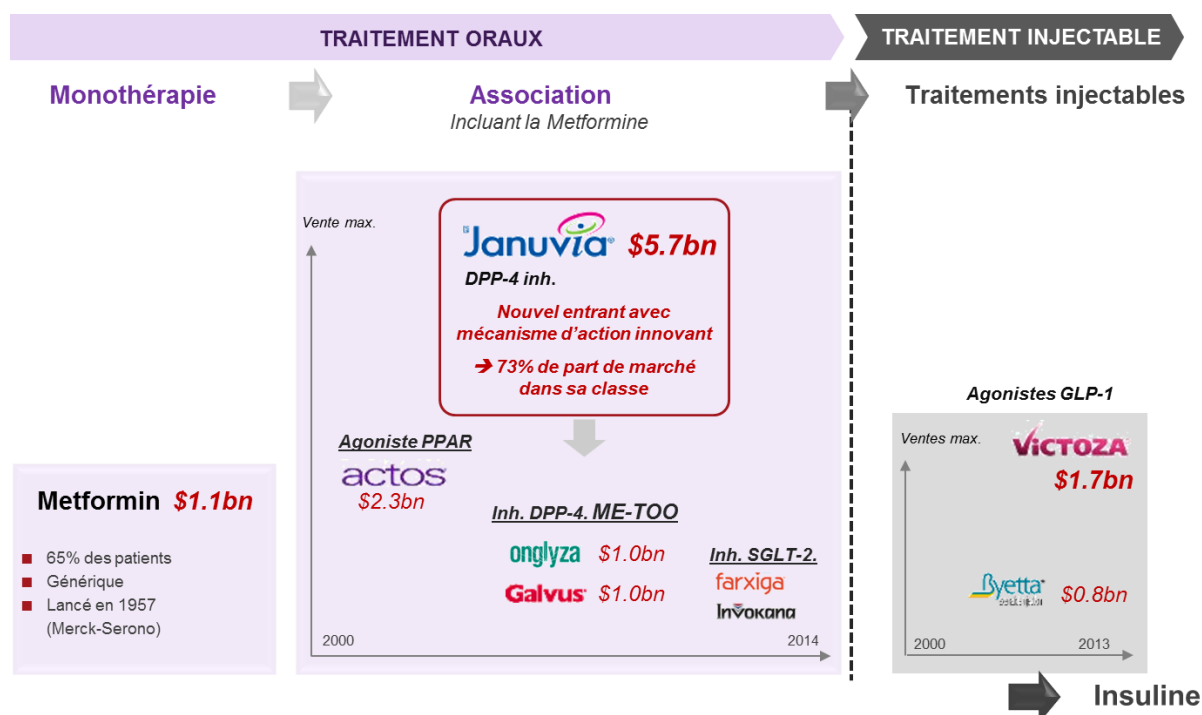
- 1^{er} représentant de sa classe
- Prix élevé
- Force marketing et promotionnelle de Merck & Co et de ses licenciés
- Renforcement de la franchise sitagliptine avec la commercialisation de nombreuses associations fixes avec d'autres antidiabétiques oraux (metformine, pioglitazone)

³⁷ Decision Resources (2014)



Comparaison des ventes d'inhibiteurs de DPP4 entre 2011 et 2021

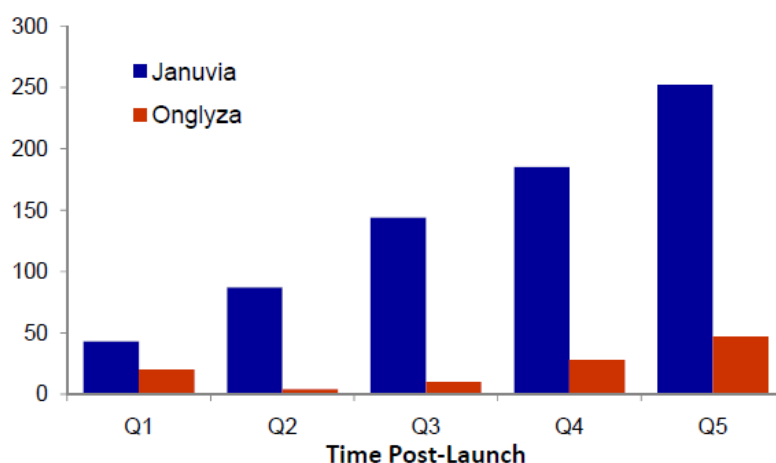
Source : Decision Resources (2012)



Positionnement des classes thérapeutiques dans le diabète de type 2

Source : Société

Comme illustré sur le graphe ci-dessus, parmi ces attributs, le statut de 1^{er} représentant de sa classe est très important. En effet, si on compare les ventes de sitagliptine (Januvia®) par rapport à celle de la saxagliptine (Onglyza®), lancée 3 ans après, en 2009, et en deuxième position par BMS et AstraZeneca (lancement aux Etats-Unis et en Europe au même prix environ que la sitagliptine, par 2 grands laboratoires bénéficiant également d'une force commerciale très importante), on s'aperçoit que les parts de marchés au cours du temps sont significativement à l'avantage de la sitagliptine.



Comparaison des ventes mondiales (MUSD) des deux principaux représentants de la classe des inhibiteurs de DPP4 – Januvia® et Onglyza®

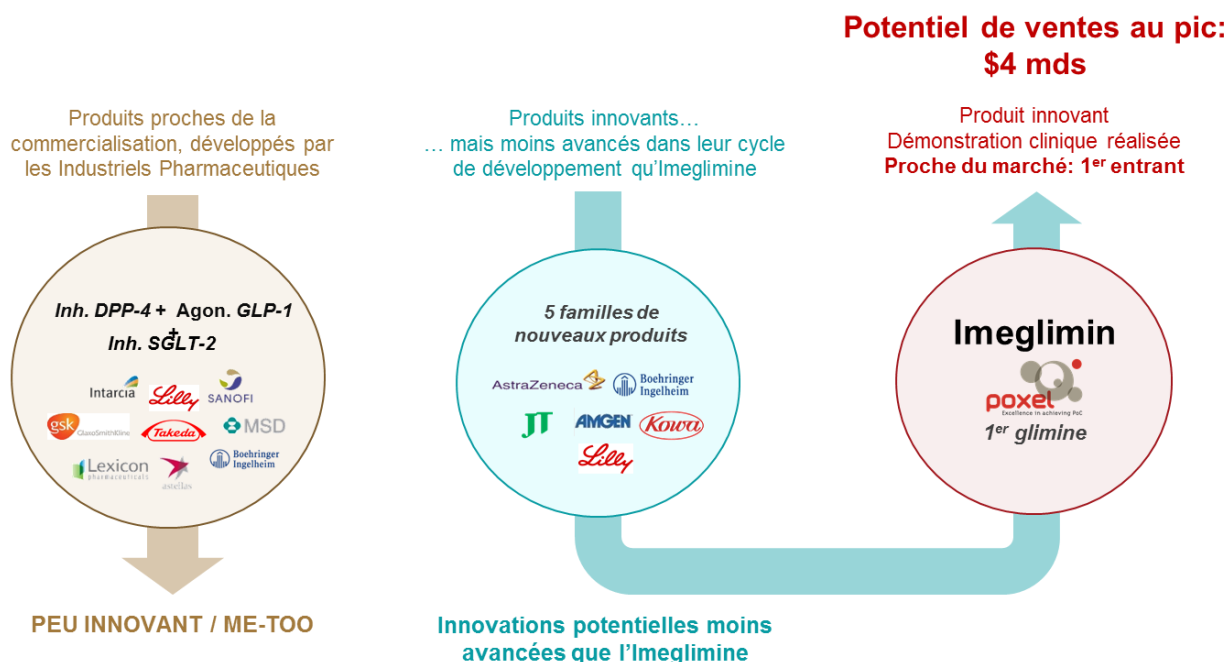
Source : EvaluatePharma

6.4.3. Peu de lancement de produits innovants attendus à court terme

Comme décrit dans la section 6.4.1.3, une analyse des portefeuilles R&D des laboratoires présents sur le marché du diabète de type 2, montre que d'ici à 2018, plusieurs produits qui seront mis sur le marché seront des produits d'une classe thérapeutique existante. A l'inverse, à la connaissance de la Société, un nombre très réduit de candidats médicaments innovants sont en cours de développement et aucun de ces candidats médicaments ne devrait atteindre le marché à l'horizon 2018.

Plusieurs nouveaux produits de la classe des inhibiteurs de DPP4, agonistes de GLP-1 et inhibiteur de SGLT-2 devraient atteindre le marché d'ici à 2018 comme indiqué dans le calendrier prévisionnel ci-dessous. Néanmoins, ces produits semblent peu différenciés de ceux déjà présents sur le marché, améliorant principalement l'adhérence des patients à ces nouveaux traitements grâce à des améliorations technologiques visant une administration du traitement une fois par semaine, au lieu d'une fois par jour.

La Société a résumé ci-dessous son analyse du positionnement de l'Imeglimine au regard de son attrait pour réaliser un partenariat avec un laboratoire pharmaceutique.



Source : Société

6.4.4. Attractivité des marchés selon les prix pratiqués et les exigences réglementaires

6.4.4.1. Dynamique de marché³⁸

Le marché du diabète de type 2 présente une dynamique différente entre les pays :

Les Etats-Unis constituent le marché prédominant dans le diabète de type 2. En 2013, il représentait 69% du marché mondial, avec des ventes cumulées de 18,3 milliards de dollars (USD), en croissance de 15% sur les années 2010 à 2013³⁹. Cette position est principalement due aux coûts de traitements journaliers élevés et à une prévalence importante, en lien avec une forte prévalence de l'obésité.

Les 5 pays principaux en Europe totalisaient des ventes cumulées de 4,6 milliards de dollars (USD) en 2013, soit 17% du marché du type 2, avec une croissance de 5% sur les années 2010 – 2013³⁹. Une pression intense est exercée sur les prix des médicaments, avec de fortes contraintes de remboursement.

L'Asie, et particulièrement le Japon et la Chine, représentent des marchés très dynamiques. IMS estime qu'en 2014, le Japon et la Chine seront les 2 marchés principaux, après les Etats-Unis.

³⁸ Ce paragraphe donne des informations générales sur le marché des médicaments antidiabétiques oraux et ne présente pas le potentiel des candidats médicaments de la Société. Le potentiel du candidat médicament le plus avancé de la Société, Imeglimine, est présenté au paragraphe 6.5.8 du présent document de base.

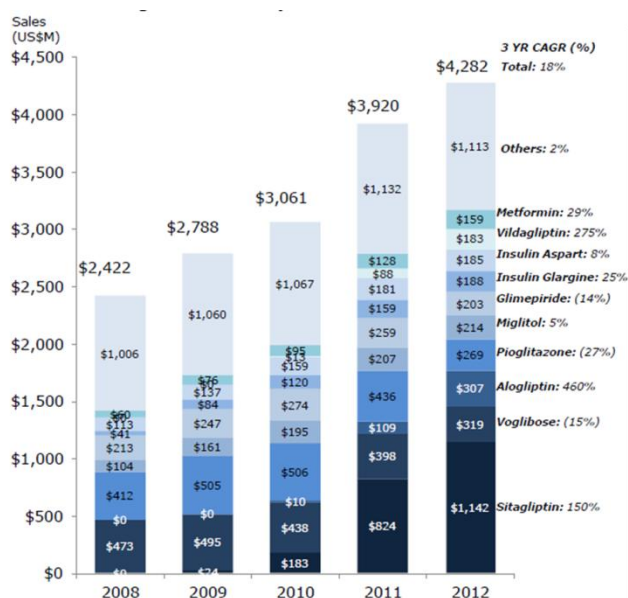
³⁹ Decision Resources 2014

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

Evolution des principaux marchés pharmaceutiques entre 2004 et 2014 IMS Health France 2013

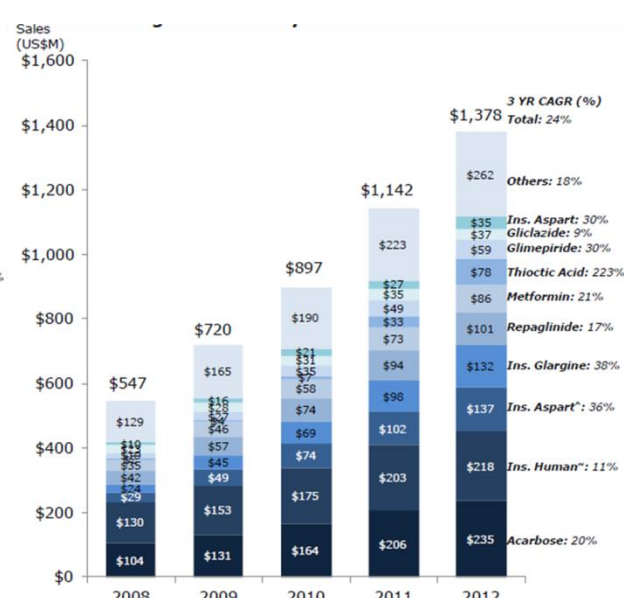
Le marché du diabète de type 2 au Japon s'établissait à 4 milliards de dollars (USD) en 2012, en forte croissance sur la période 2010-2012 (+18%)⁴⁰. Le vieillissement de la population et également l'arrivée de nouveaux produits ont contribué à dynamiser ce marché. Ainsi, la sitagliptine a permis de générer des ventes supérieures à 1.1 milliards de dollars (USD) en 2012⁴⁰, trois années seulement après son arrivée sur le marché.

En Chine, la prévalence du diabète est également considérable, en particulier liée au changement alimentaire et à la sédentarisation. Avec l'arrivée de nouveaux traitements innovants, ce marché est également en très forte croissance (+24% entre 2010 et 2012)⁴⁰.



Marché du diabète de type 2 au Japon

Source : IMS 2013



Marché du diabète de type 2 en Chine

Source : IMS 2013

⁴⁰ IMS 2013

6.4.4.2. Dynamique réglementaire

Compte tenu de la taille des marchés et du nombre de patients potentiels auxquels s'adressent les produits antidiabétiques, la réglementation pour l'approbation de nouveaux traitements du diabète de type 2 présente également des spécificités selon les zones géographiques, essentiellement relatives aux exigences imposées dans les phases 3.

Ainsi, aux Etats-Unis, la FDA impose pour tout nouveau produit du diabète de type 2 de démontrer son innocuité au niveau cardiovasculaire avant d'obtenir son autorisation de mise sur le marché. Cette règle impose aux laboratoires concernés de traiter entre 7 000 et 10 000 patients lors de la phase 3, afin de démontrer la bonne sécurité cardiovasculaire de tout nouvel antidiabétique, et répondre ainsi aux exigences de la FDA. Ceci a pour conséquence d'allonger la durée de la phase 3 (il faut en général 3 ans) et d'augmenter significativement les coûts de cette phase 3 (le coût moyen est d'environ 250 M€)⁴¹.

En Europe, la même règle s'applique même si l'EMA (*European Medicines Agency*) n'est pas aussi stricte que la FDA sur ce point particulier. L'EMA impose de démontrer la bonne sécurité cardiovasculaire de tout nouvel antidiabétique avant son enregistrement, sans préciser d'objectif statistique précis, contrairement à la FDA. En pratique, tout promoteur réalise un plan de phase 3 en conformité avec les exigences de la FDA, ce qui convient également à l'EMA.

Au Japon, les autorités de santé appelées PMDA (*Pharmaceuticals and Medical Devices Agency*) n'imposent pas au promoteur de règle spécifique sur la sécurité cardiovasculaire de tout nouvel antidiabétique. Des recommandations existent afin de guider les promoteurs dans leur plan de développement, et ainsi, environ 800 à 1 000 patients sont nécessaires pour la phase 3, avant d'enregistrer le produit (en comparaison des 7 000 à 10 000 patients nécessaires pour l'enregistrement aux Etats-Unis). Le coût de la phase 3 au Japon est de l'ordre de 60 M€⁴². Par ailleurs, il est possible de discuter de ce plan de phase 3 avec le PMDA, ce qui permet d'obtenir un engagement du PMDA sur les études à mener afin d'obtenir l'autorisation de mise sur le marché pour ce pays.

Concernant la Corée du Sud, il suffit au promoteur d'inclure des patients d'origine coréenne dans une étude de phase 3 menée au Japon pour permettre l'enregistrement d'un nouveau produit. Il n'existe pas de recommandations spécifiques pour la Chine, ni de comparables publiés. Par ailleurs, les durées de revue réglementaire (autorisation d'initier une étude clinique, revue du dossier d'enregistrement) sont très variables et peu compétitives par rapport à d'autres pays, ce qui rend le développement d'un nouvel antidiabétique dans ce pays incertain.

6.5. Imeglimine - premier traitement du diabète de type 2, dont l'ambition est de ralentir la progression de la maladie et de ses complications

6.5.1. Basé sur les avancées de Merck Serono, pionnier des médicaments soignant le diabète et du mécanisme d'action ciblant les mitochondries

L'Imeglimine est le premier représentant d'une nouvelle classe d'antidiabétiques oraux, les Glimines. Cette classe a été reconnue par l'organisation mondiale de la santé en 2007. Elle regroupe les

⁴¹ Datamonitor 2012

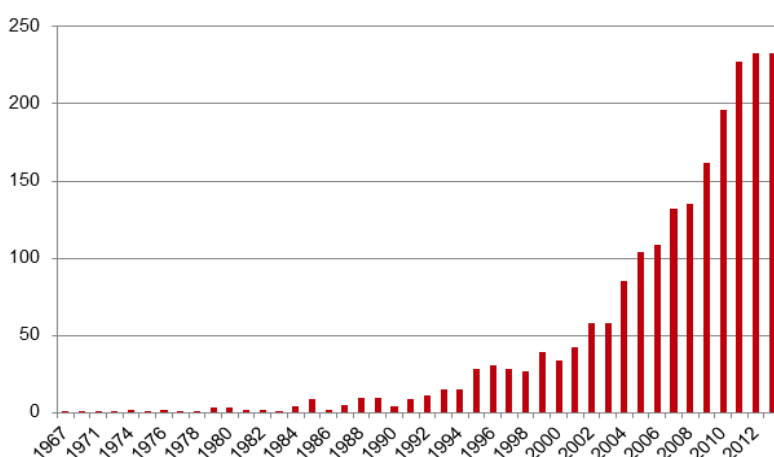
⁴² Société

traitements du diabète de type 2 ciblant la bioénergétique mitochondriale (comme décrit à la section 6.5.2 ci-dessous). L'Imeglimine est une petite molécule de synthèse chimique appartenant à la famille des tetrahydrotriazines avec un mécanisme d'action original ciblant la mitochondrie.

L'Imeglimine a été découvert au sein du laboratoire Merck Serono puis développé ensuite par Poxel. Merck Serono est le laboratoire qui a également découvert, développé puis commercialisé le produit de référence du traitement du diabète, la metformine, dès les années 1960. Merck Serono s'est intéressé, dès la fin des années 90, au rôle de la mitochondrie dans la physiopathologie du diabète, et a ainsi été précurseur dans cette approche. La metformine a été le premier médicament antidiabétique agissant sur la mitochondrie mais a révélé certains effets indésirables notamment une production excessive de lactates pouvant conduire à une acidose lactique. Afin de capitaliser sur cette connaissance unique, Merck Serono a travaillé avec des experts mondiaux reconnus de la bioénergétique mitochondriale, ce qui a permis d'identifier les processus mitochondriaux les plus intéressants afin d'obtenir un effet thérapeutique dans le diabète de type 2, sans déclencher d'effet délétère non souhaité. L'Imeglimine est issue de cette connaissance très aboutie.

La connaissance scientifique du rôle de la dysfonction mitochondriale dans l'étiologie du diabète ne cesse de croître comme en atteste le graphique ci-dessous. Ceci a amené de grands laboratoires pharmaceutiques à s'intéresser à cette cible pour identifier de nouveaux traitements dans le diabète de type 2. La mitochondrie étant très complexe, certains grands groupes ont réalisé des accords de partenariat avec des sociétés innovantes ayant une connaissance de cet organite. Ainsi Sanofi a signé un accord en 2011 avec la société Genfit afin d'identifier de nouveaux candidats médicaments pour le traitement du diabète⁴³. Un autre accord a également été signé entre le laboratoire Astellas et la société Mitokyne en 2013⁴⁴. A la connaissance de la Société, les programmes issus de ces deux collaborations n'ont pas encore été testés en phase clinique.

Fort de l'héritage du savoir de Merck Serono dans ce domaine, Poxel a continué à travailler et progresser dans la compréhension du mécanisme d'action de l'Imeglimine sur la mitochondrie pour mettre en avant son potentiel innovant et compétitif dans le traitement du diabète de type 2, en s'appuyant sur les experts mobilisés par Merck Serono, mais également sur de nouvelles équipes académiques ayant développé une expertise très forte dans ce domaine.



Evolution du nombre de publications scientifiques sur le rôle de la dysfonction mitochondriale dans le diabète de type 2 au niveau mondial

Source: Pubmed (Mots clés : Dysfonction mitochondriale et diabète)

⁴³ Communiqué de Presse des 2 sociétés en date du 17 mars 2011

⁴⁴ Communiqué de Presse des 2 sociétés en date du 7 octobre 2013

6.5.2. Le mécanisme d'action de l'Imeglimine : réguler la bioénergétique mitochondriale pour agir sur les 3 défauts du diabète et protéger les patients de ses complications

6.5.2.1. Synthèse du mécanisme d'action de l'Imeglimine

Un ensemble d'études précliniques a été réalisé pour montrer que l'Imeglimine est capable de réguler la bioénergétique mitochondriale en contrecarrant la dysfonction mitochondriale responsable de la pathologie diabétique et de ses complications micro et macro-vasculaires.

La mitochondrie est la centrale énergétique de la cellule participant à la régulation de l'équilibre énergétique et donc du métabolisme. Le rôle principal de la mitochondrie est de fabriquer de l'énergie sous forme de molécule d'ATP (adénosine tri phosphate) en oxydant les nutriments (glucose et acides gras) provenant de l'alimentation. Le fonctionnement de la mitochondrie et son équilibre bioénergétique peuvent être monitorés par des jauges de fonctionnement. De façon simplifiée, ces jauges incluent les paramètres suivants :

- Le potentiel redox : varie en fonction de l'apport de nutriment, plus l'apport est important plus l'état oxydé de la cellule augmente ;
- les dérivés réactifs de l'oxygène ROS (reactive oxygen species) : plus le fonctionnement de la mitochondrie est important, plus la production de ROS est importante. Une surproduction de ROS aggrave la dysfonction mitochondriale ;
- le potentiel de membrane : il va augmenter lorsque la demande en énergie est faible (sédentarité) et que l'apport en nutriment est élevé (excès de nourriture) ;
- le ratio ATP/ADP : ce ratio quantifie l'état énergétique de la cellule, c'est lui qui va diriger le fonctionnement de la mitochondrie. S'il est bas la mitochondrie va fonctionner à plein régime et s'il est élevé la mitochondrie va ralentir.

Dans la physiopathologie du diabète, l'excès de nourriture et la sédentarité entraînent un déséquilibre de la balance énergétique, lié au fait que l'apport est plus fort que la demande. Ce déséquilibre va créer une pression sur la mitochondrie, traduite par l'élévation du potentiel de membrane. Cette pression sur la mitochondrie va provoquer également une augmentation de la production des ROS, une élévation de l'état oxydé. L'ensemble des jauges de fonctionnement va donc passer dans une zone d'alerte. Dans une situation de déséquilibre de la balance énergétique, l'Imeglimine est capable de réguler le fonctionnement de ces jauges mitochondriales et de les ramener dans une zone de fonctionnement normale. L'Imeglimine va donc être capable de diminuer la pression exercée sur la mitochondrie et de restaurer son fonctionnement normal. Par cette action mitochondriale, l'Imeglimine va restaurer la sensibilité des organes au glucose et à l'insuline, ce qui va permettre :

- 1 une augmentation de la sécrétion d'insuline par le pancréas de façon glucose dépendante ;
- 2 une diminution de la production exagérée de glucose par le foie ; et
- 3 une augmentation de la captation et de l'utilisation de glucose par le muscle.

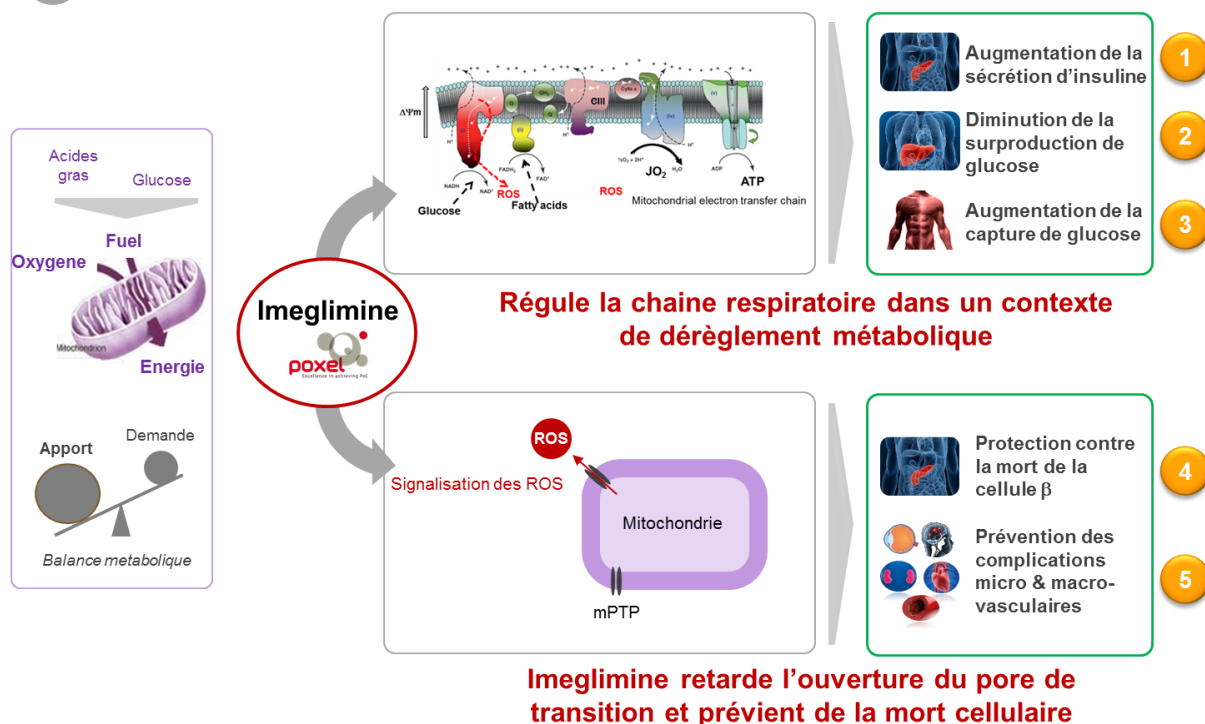
L'Imeglimine, grâce à son action mitochondriale et son profil de distribution tissulaire, est ainsi capable de traiter simultanément les 3 défauts principaux à l'origine du diabète.

L'Imeglimine agit également sur un complexe protéique de la membrane interne de la mitochondrie appelé le pore de transition (mPTP)⁴⁵. Le rôle de ce pore de transition est de déclencher la mort

⁴⁵ Mitochondrial Permeability Transition Pore

cellulaire (apoptose) lorsqu'il s'ouvre dans des conditions de stress, notamment sous l'action des ROS et du calcium. L'Imeglimine prévient l'ouverture du pore de transition, induisant ainsi :

- 4 une diminution de l'apoptose⁴⁶ des cellules bêta du pancréas,
- 5 une diminution de l'apoptose des cellules endothéliales⁴⁷.



Résumé du mécanisme d'action de l'Imeglimine

Source : Société

Ce mécanisme d'action a été mis en évidence à partir de résultats issus d'études *in vitro* et *in vivo* (préclinique et clinique), conçues par Merck Serono (jusqu'en 2007) puis par la Société (entre 2009 et 2014) et réalisées par différents prestataires académiques et industriels. Une partie de ces résultats a été publiée en 2011 dans la revue *Diabetes & Metabolism*⁴⁸. Les principales données soutenant ce mécanisme d'action sont illustrées ci-dessous :

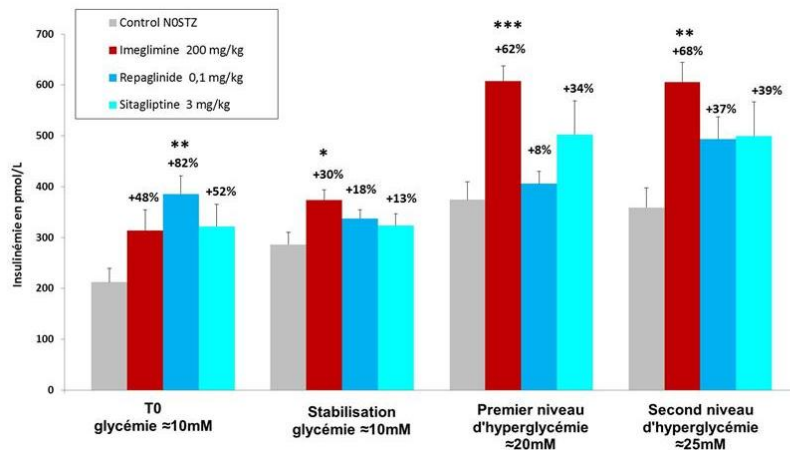
- 1 L'effet de l'Imeglimine sur la fonction de la cellule bêta pancréatique, c'est-à-dire sur la sécrétion d'insuline en réponse à l'hyperglycémie, a été évalué par la méthode de référence : le clamp hyperglycémique. Cette méthode permet la mesure de la sécrétion d'insuline en maintenant un même niveau d'hyperglycémie constant dans tous les groupes. Chez un modèle de rat diabétique (NOSTZ), l'Imeglimine augmente de manière statistiquement significative la sécrétion d'insuline lors de ce clamp (+60%). Ce résultat significatif a été confirmé chez le patient diabétique au cours d'un clamp hyperglycémique. L'Imeglimine, dans cette étude, a augmenté de +112% la sécrétion d'insuline en réponse au glucose. Les résultats de cette étude sont présentés plus en détails section 6.5.5.3. Ils ont fait l'objet, d'une communication orale en juin 2014 lors du congrès américain sur le diabète (American Diabetes Association 2014), puis

⁴⁶ Processus de mort cellulaire

⁴⁷ Couche la plus interne des vaisseaux sanguins, en contact avec le sang

⁴⁸ Fouqueray et al., J Diabetes Metab 2011, 2:4

ont été soumis pour publication, dans un journal de référence dans le monde du diabète afin d'être publié en 2015.

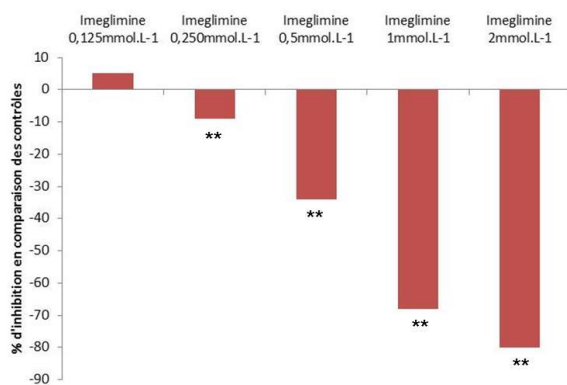


* résultats statistiquement significatifs (*p<0,05 ; **p<0,01 ; ***p<0,001)

Effet de l'Imeglimine sur la sécrétion d'insuline au cours d'une étude de clamp hyperglycémique chez le rat diabétique NOSTZ

Source : Société

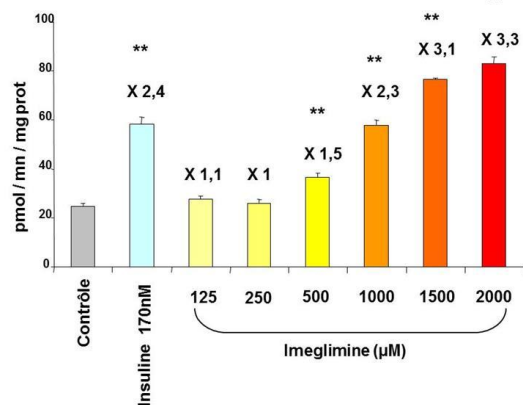
- 2 L'Imeglimine diminue également significativement la production hépatique de glucose *in-vitro* d'hépatocytes de rat Wistar et *ex-vivo* sur des tranches de foie de rat ZDF.
- 3 L'Imeglimine est capable de stimuler de manière statistiquement significative, la captation de glucose par des cellules musculaires de souris (cellules H2K) et *in-vivo* dans le muscle du rat NOSTZ.



* résultats statistiquement significatifs (**p<0,01)

Effet de l'Imeglimine sur la production hépatique de glucose

Source : Société



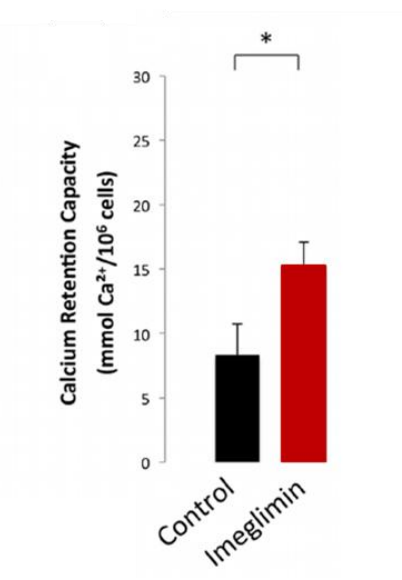
Effet de l'Imeglimine sur la captation de glucose par la cellule musculaire

Source : Société

- 4 Le stress cellulaire, notamment les ROS, et le calcium (Ca²⁺) matriciel sont des inducteurs majeurs de l'ouverture du pore entraînant le relargage du cytochrome c conduisant au phénomène d'apoptose. L'Imeglimine inhibe l'ouverture du pore de transition en réponse au Ca²⁺ et protège de la mort cellulaire la cellule endothéliale humaine (HMEC) et la cellule bêta

pancréatique (îlots humains) soumises à un stress oxydant induit par de fortes concentrations de glucose.

La capacité de l'Imeglimine à inhiber l'ouverture de ce pore de transition en réponse au Ca^{2+} est illustrée dans la figure ci-dessous. Cet effet est estimé par la mesure de la capacité de l'Imeglimine à augmenter le temps nécessaire au Ca^{2+} à ouvrir le pore de transition (CRC⁴⁹). L'augmentation du CRC en réponse à l'Imeglimine traduit sa capacité à inhiber l'ouverture du pore de transition.

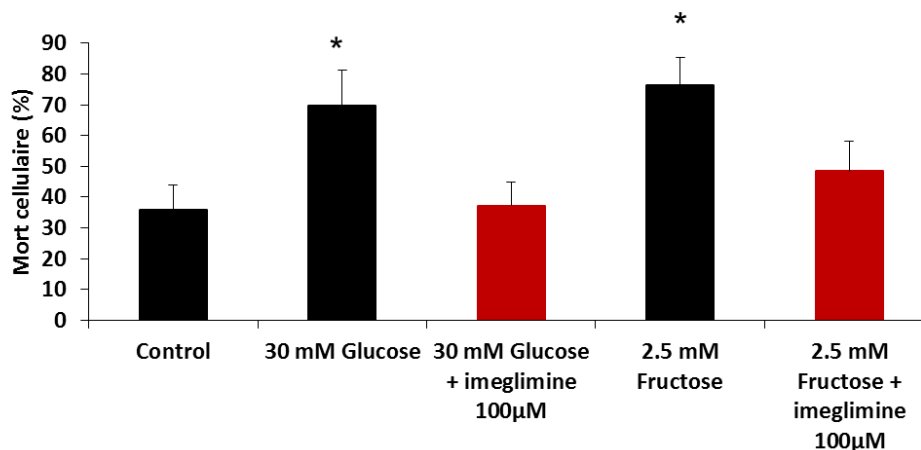


Effet de l'Imeglimine sur sa capacité à augmenter le délai d'ouverture du pore de transition en réponse au Ca^{2+} (CRC) et donc à l'inhiber sur une lignée de cellules bêta-pancréatiques (INS-1)

Source : Société

Les propriétés de protections cellulaires de l'Imeglimine, en particulier vis-à-vis de la cellule β pancréatique, sont illustrées dans les graphiques ci-dessous. L'Imeglimine prévient de manière statistiquement significative la mort de la cellule bêta pancréatique lorsqu'elle est soumise à un stress oxydant tel que des fortes concentrations de glucose (30mM) ou de fructose (2,5mM).

⁴⁹ CRC calcium retention capacity



* Résultats statistiquement significatifs (*p<0,05)

Effet sur la mort cellulaire d'îlots humains soumis à un stress oxydant en présence ou non d'Imeglimine

Source : Société

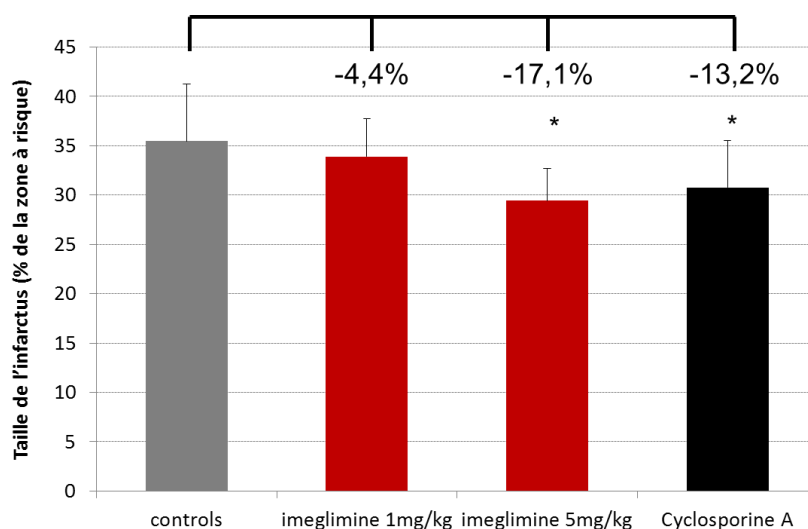
5

Le bénéfice de l'Imeglimine sur la dysfonction mitochondriale et sur le pore de transition mitochondrial permet d'expliquer sa capacité à améliorer la fonction endothéliale et donc à retarder potentiellement les complications cardiovasculaires, qui sont très fréquentes chez le diabétique de type 2.

L'effet de l'Imeglimine sur la microcirculation cutanée a été évalué chez des souris rendues diabétiques par la streptozotocine (STZ) qui détruit les cellules bêta du pancréas sécrétrices d'insuline. Dans ce modèle de souris diabétique (1 semaine), la glycémie est rapidement très élevée (supérieure à 300mg/dL) et une altération microvasculaire sans atteinte neurologique⁵⁰ (ou dysfonction endothéliale) se développe dès la première semaine. Après 1 semaine de traitement, l'Imeglimine à 2 dosages différents prévient l'apparition de la dysfonction endothéliale indépendamment de la glycémie qui n'est pas modifiée.

L'effet de l'Imeglimine sur la taille de l'infarctus a été évalué chez le lapin après occlusion de l'artère coronaire suivi de 4h de reperfusion (levée de l'occlusion). Dans ce modèle, la reperfusion des tissus crée des lésions dites de reperfusion (stress oxydant) qui vont participer à la souffrance des tissus et à la mort cellulaire. Ces lésions de reperfusion peuvent participer pour moitié à la taille finale d'un infarctus du myocarde en cas de levée de l'occlusion. L'Imeglimine, par son effet sur la protection contre le stress oxydant, permet de limiter ces lésions de reperfusion. Dans le modèle du lapin, cinq minutes avant la reperfusion, l'Imeglimine est injectée par voie intraveineuse à 1mg/kg et 5mg/kg en comparaison avec un groupe contrôle et un groupe sous 10mg/kg de cyclosporine A, utilisée comme référence positive. En limitant ces lésions de reperfusion, l'Imeglimine à la dose de 5mg/kg réduit significativement la taille de l'infarctus de façon similaire au produit de référence.

⁵⁰ Diabetes 2004



La taille de l'infarctus est quantifiée après 4h de reperfusion, *résultat statistiquement significatif (*p<0,03)

Effet de l'Imeglimine sur la taille de l'infarctus chez le lapin après occlusion de l'artère coronaire suivi de 4h de reperfusion

Source : Société

6.5.2.2. Illustration du mécanisme d'action mitochondrial de l'Imeglimine et de ses conséquences métaboliques chez un modèle animal enrichi en sucre et graisse

Comme décrit en section 6.3.1.2, il a été démontré qu'améliorer le dysfonctionnement mitochondrial devrait améliorer la flexibilité métabolique, puis conduire à une diminution de l'accumulation de graisse (représenté en particulier par le diacylglycérol) dans le foie et le muscle, et permettre ainsi d'améliorer la signalisation de l'insuline et la sensibilité à l'insuline. Les effets de l'Imeglimine sur cette cascade d'événements ont été démontrés dans un modèle de souris soumises pendant 16 semaines à un régime enrichi en gras et en sucrose (souris HFHSD)⁵¹. Les résultats obtenus dans ce modèle avec l'Imeglimine décrits ci-après ont fait l'objet d'une communication orale lors du congrès américain sur le diabète (*American Diabetes Association*) en juin 2014 et seront soumis pour publication dans un journal de référence prochainement. Ce modèle de souris HFHSD est caractérisé par une résistance à l'insuline, une intolérance au glucose, une stéatose hépatique⁵² et un dysfonctionnement mitochondrial.

6 semaines de traitement par l'Imeglimine ont permis de diminuer significativement la glycémie, restaurer une tolérance normale au glucose ($p < 0,001$) et augmenter la sécrétion d'insuline (+ 98 % vs HFHSD, $p = 0,01$) au cours du test de tolérance au glucose.

⁵¹ Souris High Fat High Sucrose Diet

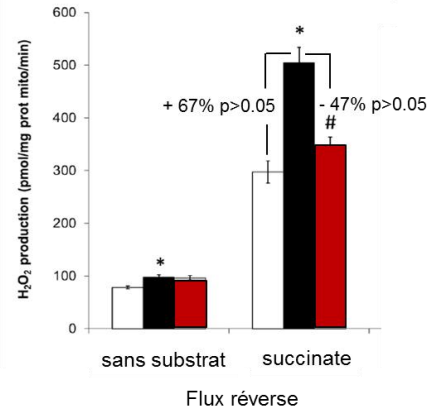
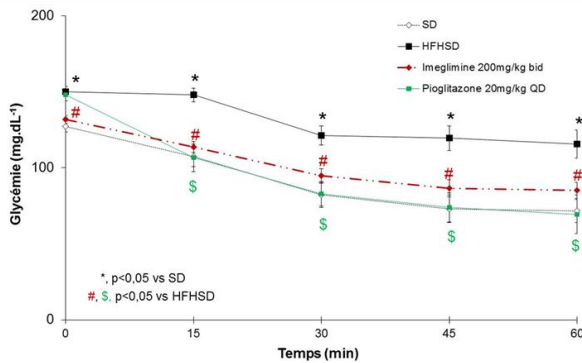
⁵² Accumulation de graisse (triglycérides) dans les cellules du foie

Souris sous régime gras (35%) + fructose- 5 semaines de traitement

Mitochondries isolées à partir du foie de souris sous régime gras (35%) + fructose - 5 semaines de traitement

Test de tolérance à l'insuline

Production de dérivés réactifs de l'oxygène (ROS)



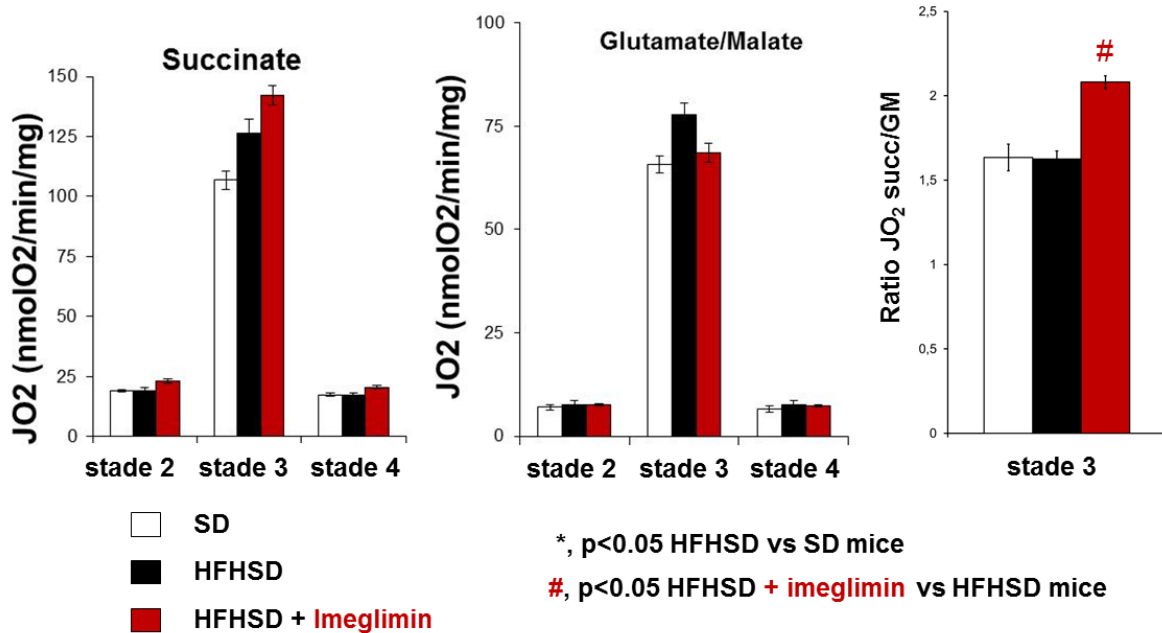
* résultats statistiquement significatifs (*p<0,05)

Effet de l'Imeglimine sur la sensibilité à l'insuline chez la souris HFHSD
Source : Société

Effet de l'Imeglimine sur la production de ROS
Source : Société

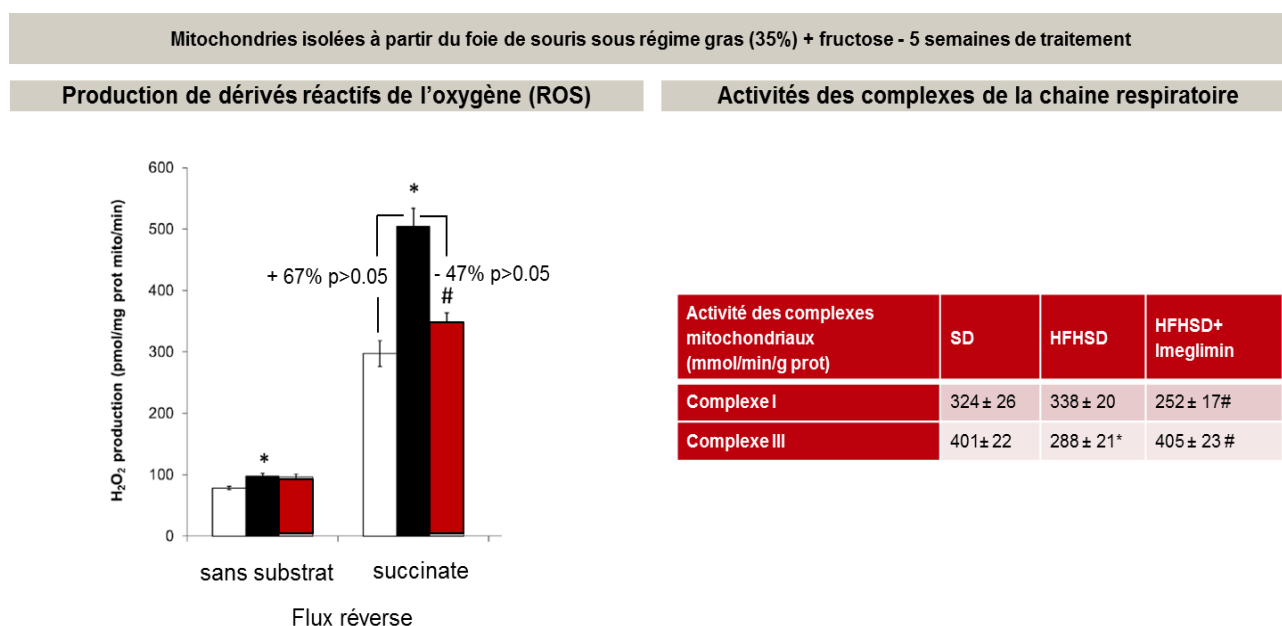
Mitochondries isolées à partir du foie de souris sous régime gras (35%) + fructose - 5 semaines de traitement

Consommation d'oxygène JO₂



Effet de l'Imeglimine sur la consommation d'oxygène des mitochondries isolées à partir du foie de souris HFHSD
Source : Société

Les effets de l'Imeglimine sur la mitochondrie ont également été caractérisés dans ce modèle. L'Imeglimine restaure l'expression et une activité normale du complexe III de la chaîne respiratoire des mitochondries isolées à partir du foie de souris (tableau ci-dessous $p < 0,05$). De plus l'Imeglimine induit une diminution de l'activité du complexe I de la chaîne respiratoire mitochondriale. Ce double effet de l'Imeglimine sur la chaîne respiratoire phosphorylante, inhibition du complexe I et restauration du complexe III, permet à la mitochondrie d'oxyder plus de substrats via le complexe II, porte d'entrée privilégiée des acides gras dans la chaîne.

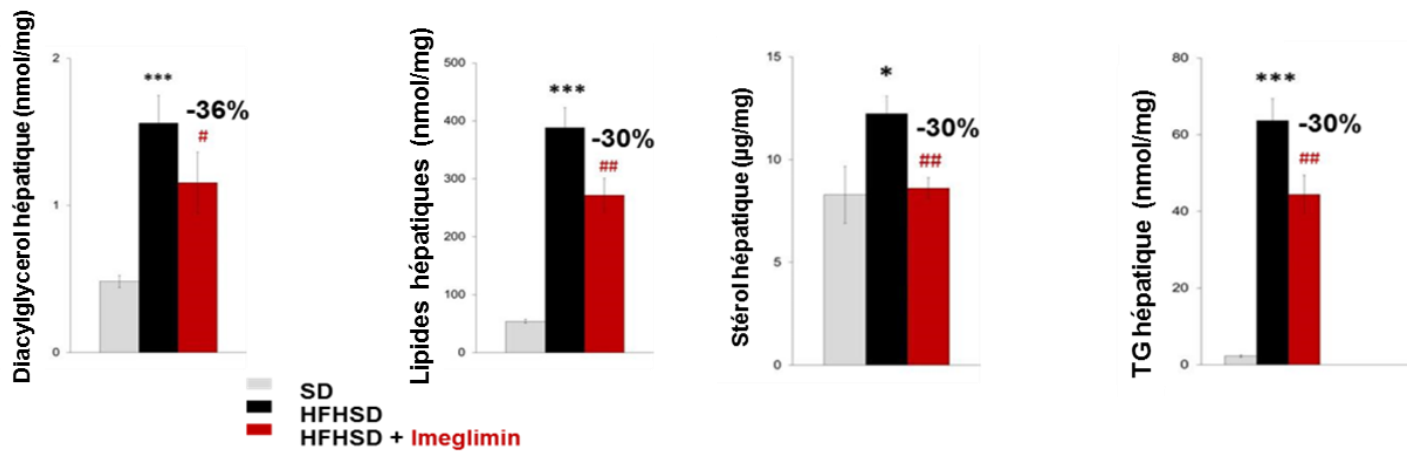


Effet de l'Imeglimine sur la production de dérivés réactifs de l'oxygène et sur l'activité des complexes de la chaîne respiratoire des mitochondries isolées à partir du foie de souris HFHSD

Source : Société

Il a été observé dans ce modèle que l'augmentation de l'oxydation des acides gras par les mitochondries induite par l'Imeglimine se traduit par une diminution importante de la quantité totale de lipides dans le foie (-30% vs. HFHSD, $p=0.01$), de l'accumulation de diacylglycerol (-36% vs HFHSD, $p<0.05$) et de triglycérides (-30% vs HFHSD, $p<0.01$) dans le foie, ce qui traduit une amélioration de la stéatose hépatique.

Contenu hépatique en lipides



Effet de l'Imeglimine sur le contenu en lipides hépatique de souris HFHSD

Source : Société

Cette amélioration de la stéatose hépatique est à l'origine de la restauration de la sensibilité à l'insuline, qui sous l'effet de l'Imeglimine est comparable à celle observée chez des souris nourries avec un régime normal. En effet l'amélioration de la signalisation de l'insuline peut être illustrée par une augmentation de la phosphorylation de la PKB en réponse à l'insuline dans le muscle et dans le foie (respectivement +157% and +198%, $p < 0.05$ vs HFHSD). Cette amélioration de la signalisation de l'insuline au niveau hépatique peut être expliquée par la forte diminution des taux de DAG⁵³ précédemment décrite. Le rôle clé du DAG dans la résistance hépatique à l'insuline étant clairement établi dans la littérature⁵⁴.

⁵³ DAG Diacylglycerol

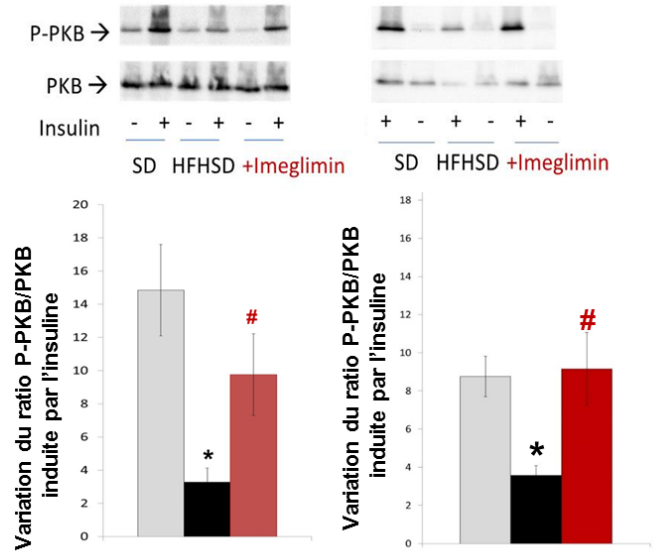
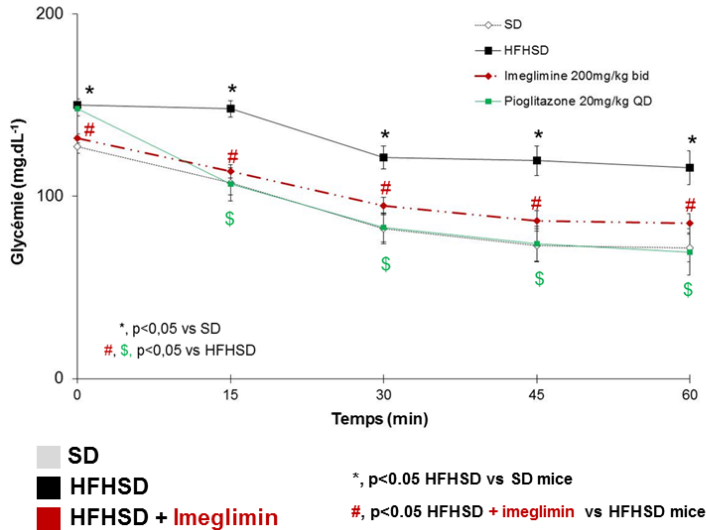
⁵⁴ Rachel J. Perry et al. (2014) Nature 510: 84-91

Souris sous régime gras (35%) + fructose- 5 semaines de traitement

Test de tolérance à l'insuline

Muscle

Foie



Effet de l'Imeglimine sur la tolérance à l'insuline et sur la signalisation de l'insuline chez la souris HFHSD

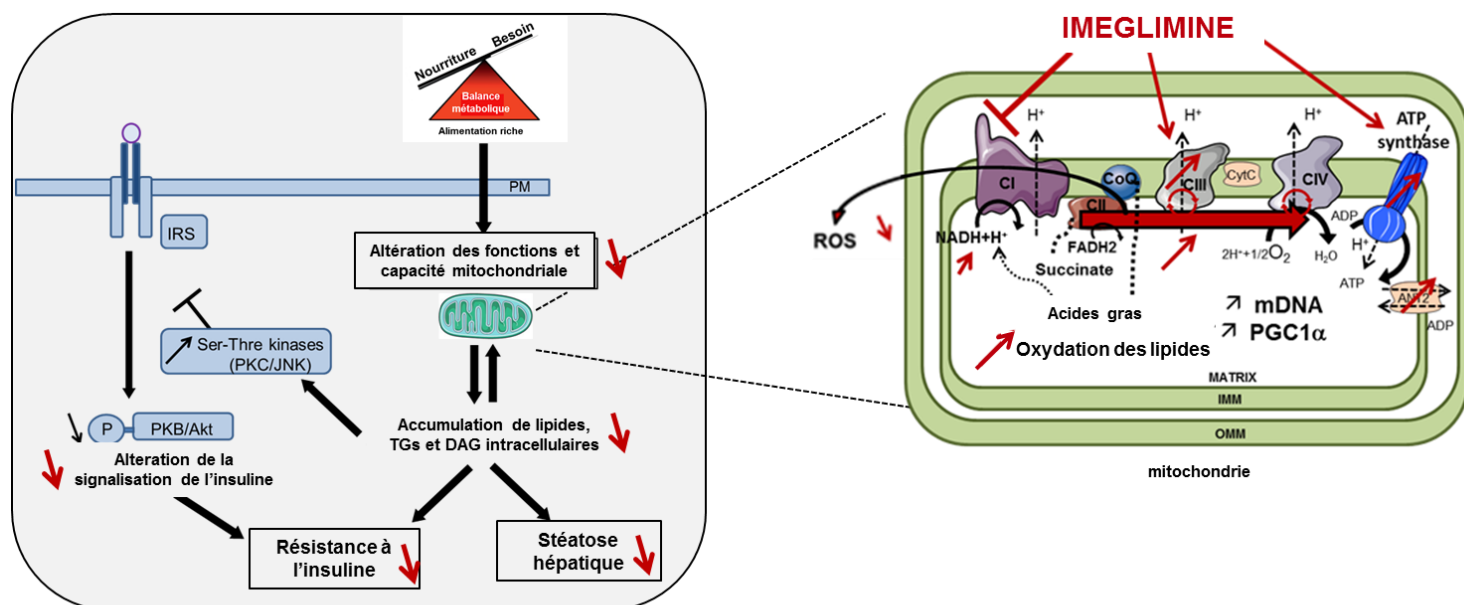
Source : Société

En résumé, l'Imeglimine améliore le fonctionnement de la mitochondrie en :

- diminuant la production exagérée de ROS et en protégeant la mitochondrie de leurs effets délétères ;
- augmentant le nombre de mitochondries ;
- restaurant l'activité du complexe III et en inhibant l'activité du complexe I, ce qui favorise l'oxydation des substrats du complexe II tels que les acides gras ; et
- favorisant une perte subtile d'énergie au niveau des complexes mitochondriaux.

Ces effets bénéfiques sur la fonction mitochondriale diminuent l'accumulation de graisse dans les tissus et en particulier l'accumulation de diacylglycerol, ce qui restaure la signalisation de l'insuline et la sensibilité à l'insuline, induisant ainsi les effets bénéfiques de l'Imeglimine sur la tolérance au glucose et sur la sécrétion d'insuline glucose dépendante.

Le mécanisme d'action de l'Imeglimine sur la mitochondrie, conduisant à ses effets bénéfiques sur la résistance à l'insuline, est ainsi résumé dans la figure ci-dessous.



Mécanisme d'action de l'Imeglimine sur la mitochondrie conduisant à ses effets bénéfiques sur la résistance à l'insuline

Source: Société

6.5.3. Un programme préclinique réglementaire très complet

L'ensemble des études précliniques (pharmacologie spécifique, pharmacologie de sécurité, ADME⁵⁵ et toxicologie) supportant l'évaluation clinique de l'Imeglimine a été effectué en adéquation avec les normes de qualité (Bonnes Pratiques de Laboratoires, Bonnes Pratiques cliniques, Bonnes Pratiques de Fabrication) et les exigences réglementaires de la FDA, de l'EMA⁵⁶, comme les normes ICH (éditées par l'*International Committee of Harmonization*), un organe réglementaire qui regroupe les agences américaine, européenne et japonaise permettant l'uniformisation des cadres réglementaires du développement de médicament). L'Imeglimine a été évaluée dans plus de 35 études de pharmacologie préclinique *in-vitro* et *in-vivo* chez l'animal pour caractériser son profil d'activité. Le programme de développement préclinique toxicologique et pharmacocinétique comprend, à ce jour, 40 études de pharmacologie de sécurité et de toxicologie ainsi que 15 études de pharmacocinétique. Toutes les études conduites jusqu'à présent chez l'animal montrent que l'Imeglimine est très bien tolérée en dose unique (DL_{50} ⁵⁷ > 3000mg/kg) et après administrations répétées sans aucun signe majeur de toxicité. L'Imeglimine a été administrée par voie orale pendant 26 semaines chez le rat et 52 semaines chez le chien, la dose sans effet adverse a été de 250mg/kg/j chez le rat et de 300 mg/kg/j chez le chien, ce qui traduit une marge de sécurité très importante pour l'administration du produit à l'homme.

⁵⁵ Absorption, Distribution, Metabolisme, Excretion

⁵⁶ Agence européenne des médicaments

⁵⁷ Dose létale médiane

Aucun signe de toxicité n'a été observé lors des études de pharmacologie de sécurité sur le système nerveux central, sur les fonctions cardiaques et sur les fonctions respiratoires à part une faible diminution du rythme cardiaque chez 3 chiens sur 6 à la dose de 500mg/kg. A cette dose, l'exposition plasmatique de l'Imeglimine chez le chien est environ 30 fois supérieure à celle observée chez l'homme. Un traitement oral avec de très fortes doses d'Imeglimine (1000 et 1500 mg/kg respectivement) n'affecte pas la fertilité chez le rat mâle ou femelle. Des études de toxicité embryofœtale ont été conduites chez le rat jusqu'à la dose de 1500 mg/kg et chez le lapin jusqu'à la dose de 300 mg/kg et n'ont montré aucun signe de tératogénité⁵⁸ de l'Imeglimine. L'Imeglimine n'a pas montré non plus de pouvoir mutagénique⁵⁹ dans des études *in-vitro* et *in-vivo*. Aucune propriété d'hypersensibilisation de la peau ou des yeux n'a été mise en évidence par ailleurs.

Les études de pharmacocinétique ont montré que la biodisponibilité absolue⁶⁰ de l'Imeglimine variait de 26% à 70% chez le singe, le rat et le chien. L'Imeglimine est faiblement liée aux protéines plasmatiques et se distribue principalement dans le foie, le rein, le tractus intestinal et dans les tissus glandulaires.

L'Imeglimine est principalement excrétée sous forme inchangée dans l'urine et n'est pas métabolisée⁶¹ par les Cytochromes P450⁶². L'Imeglimine n'est pas non plus un inhibiteur ou un inducteur de ces enzymes impliquées dans le métabolisme d'autres médicaments pouvant être donnés concomitamment avec le produit. La probabilité d'interactions médicamenteuses est donc très faible.

L'Imeglimine est un substrat et un faible inhibiteur des transporteurs humains de cations organiques 1 et 2 exprimés respectivement dans le foie et dans le rein (hOCT1 et hOCT2). Le risque d'interaction médicamenteuse avec un substrat ou un inhibiteur des transporteurs OCT1 et OCT2 est très faible et cela a été mis en évidence par l'absence d'interaction clinique observée entre l'Imeglimine et un substrat de référence des OCTs, la metformine.

6.5.4. Un processus de fabrication industrialisée

L'Imeglimine est une poudre blanche cristalline très soluble dans l'eau. La synthèse de l'Imeglimine s'effectue en 3 étapes à partir de matières premières standards. Merck Serono a développé puis optimisé le procédé de synthèse jusqu'à des lots de taille industrielle (300 kg) respectant les normes imposées par les Bonnes Pratiques de Fabrication. La dernière étape du procédé de synthèse de l'Imeglimine ainsi que les méthodes analytiques de contrôles et de libération de lot ont été récemment transférées avec succès chez un sous-traitant spécialisé. L'Imeglimine est un principe actif très stable avec une période de péremption de 48 mois lorsqu'il est conservé en dessous de 25°C. Ceci a été démontré lors des études de stabilité long terme selon les préconisations ICH⁶³.

La forme galénique de l'Imeglimine est un comprimé pelliculé à libération immédiate de forme oblongue. Trois dosages différents ont été développés : 250mg, 500mg et 750mg. Le procédé de fabrication des comprimés à libération immédiate a été développé, optimisé et validé par Merck

⁵⁸ Production de malformations chez le fœtus

⁵⁹ Production de mutation dans le génome

⁶⁰ Proportion de la quantité de médicament administrée par voie orale atteignant le sang

⁶¹ Transformée

⁶² Enzymes du métabolisme des médicaments

⁶³ International Committee of Harmonization

Serono sur la base du dosage à 500mg. Ce procédé de fabrication, en accordance avec les Bonnes Pratiques de Fabrication, est un procédé standard par granulation humide en lit d'air fluidisé puis compression et pelliculage. Les excipients utilisés dans ce procédé de fabrication sont classiques et conformes à la pharmacopée européenne et américaine. Le procédé de fabrication a été utilisé par Merck Serono pour fabriquer des lots de taille industrielle (250 000 comprimés – 125 kg). Le procédé de fabrication ainsi que les méthodes de contrôles analytiques et de libération de lot ont été transférés avec succès chez deux sous-traitants allemands spécialisés, respectivement Haupt Pharma GmbH pour la fabrication et Nuvisan GmbH pour le contrôle, la libération et la distribution des comprimés. Le procédé de fabrication chez ces sous-traitants a été utilisé pour fabriquer des lots jusqu'à 800 000 comprimés – 400 kg. Les dosages de 750mg et 250 mg ont également été développés de façon homothétique⁶⁴ par rapport au comprimé de 500mg. Ce comprimé à libération immédiate est également très stable lorsque conservé en dessous de 25°C. La période de péremption est également de 48 mois. Ceci a également été démontré lors des études de stabilité long terme selon les préconisations ICH. Le procédé de fabrication des comprimés à libération immédiate est robuste et peut permettre de fabriquer des lots de tailles suffisantes pour la réalisation des études de phase 3 et pour la mise sur le marché.

Afin de diminuer la dose d'Imeglimine nécessaire et donc la taille du comprimé, une nouvelle formulation d'un comprimé d'Imeglimine est en cours de développement. Le principe est de retarder la libération de l'Imeglimine pour que la vitesse de libération du comprimé soit similaire à la vitesse d'absorption du produit. La forme à libération immédiate libère rapidement la totalité de la quantité d'Imeglimine qui vient saturer en partie le phénomène d'absorption du produit et diminue ainsi sa biodisponibilité. Une libération plus lente doit permettre d'éviter la saturation de l'absorption et ainsi augmenter la biodisponibilité. Deux prototypes à libération prolongée ont déjà été testés chez le sujet volontaire sain et ont montré que la biodisponibilité pouvait être augmentée de 30%. Ceci est d'autant plus vrai que les sujets sont à l'état nourri.

6.5.5. Plus de 600 patients traités dans un programme cliniques Europe et aux Etats-Unis

6.5.5.1. Introduction

A ce jour, 13 études cliniques ont été réalisées et 1 étude clinique de phase 2 est actuellement en cours (résultats attendus 2015), soit actuellement un total d'environ 800 sujets (175 sujets volontaires sains et 615 diabétiques de type 2) exposés à l'Imeglimine (de 500 mg à 4000 mg par jour) sur une période allant d'une journée à 24 semaines. A l'issue de ce programme, la dose maximale tolérée n'a pas été atteinte.

6.5.5.2. Conclusions des études de Phase 1

Sept études de phase 1 ont été réalisées à ce jour :

⁶⁴ en gardant les mêmes proportions

Phase 1⁶⁵	Objectifs	Nb de sujets traités par l'Imeglimine	Statut
EML017008-001	Tolérance, sécurité d'emploi et pharmacocinétique chez le volontaire sain	73	Terminé
EML017008-002	Absorption, Métabolisme et Excrétion chez le volontaire sain	6	Terminé
EML017008-005	Tolérance, sécurité d'emploi et pharmacocinétique chez le sujet insuffisant rénal	51	Terminé
PXL008-001	Interaction médicamenteuse entre la metformine et l'Imeglimine	15	Terminé
PXL008-003	Interaction médicamenteuse entre la sitagliptine et l'Imeglimine	16	Terminé
PXL008-007	Biodisponibilité comparative de 3 formulations d'Imeglimine	12	Terminé
PXL008-010	Biodisponibilité comparative de 2 formulations d'Imeglimine	14	Terminé

Les études de phase 1 ont été essentiellement réalisées chez le sujet volontaire sain et ont permis d'étudier la tolérance de l'Imeglimine et son comportement pharmacocinétique pour des doses allant de 100 mg à 4000 mg par jour. La tolérance de l'Imeglimine s'est révélée très bonne au cours de ces études avec un nombre d'événements indésirables comparables entre les sujets recevant un placebo et ceux recevant différentes doses d'Imeglimine. Les principaux effets indésirables rencontrés aussi bien dans les groupes traités que les groupes contrôles, ont été des douleurs abdominales et des maux de tête, symptômes les plus fréquemment rencontrés chez des sujets volontaires sains dans ce type d'études. Aucun signal, qui aurait pu attirer l'attention sur un aspect particulier de la tolérance, n'a été identifié.

Les caractéristiques pharmacocinétiques de l'Imeglimine (absence de métabolisation hépatique) font que le risque d'interaction avec d'autres médicaments est très faible, ce qui constitue un avantage dans une population où les traitements sont souvent multiples. L'association de l'Imeglimine avec deux autres antidiabétiques très fréquemment prescrits (metformine et sitagliptine) a été étudiée. Dans les deux cas, la tolérance a été bonne et l'Imeglimine n'a pas significativement perturbé les caractéristiques pharmacocinétiques des deux autres produits. L'élimination de l'Imeglimine se fait par le rein, et une étude dédiée au sujet insuffisant rénal a montré que l'Imeglimine était parfaitement bien tolérée, quelle que soit l'importance de l'insuffisance rénale. Néanmoins, une adaptation des doses, comme pour beaucoup de traitements, devra être envisagée uniquement pour les sujets les plus sévèrement atteints.

⁶⁵ Les études dont les codes commencent par EML ont été réalisées par Merck Serono. Celles dont les codes commencent par PXL ont été menées par Poxel

6.5.5.3. Conclusions des études de Phase 2

Six études de Phase 2 ont été réalisées à ce jour, et une étude est en cours :

Phase 2 ⁶⁶	Objectifs	Nb de sujets traités par Imeglimine	Statut
EML017008-003	Efficacité de l'Imeglimine lors d'un test de tolérance au glucose après 8 semaines de traitement	40	Terminé
EML017008-004	Efficacité et sécurité d'emploi de l'Imeglimine après 8 semaines de traitement	62	Terminé
PXL008-002	Efficacité et sécurité d'emploi de l'Imeglimine en association à la metformine après 12 semaines de traitement	78	Terminé
PXL008-004	Efficacité et sécurité d'emploi de l'Imeglimine en association à la sitagliptine après 12 semaines de traitement	82	Terminé
PXL008-006	Effet de l'Imeglimine sur la sécrétion d'insuline lors d'un clamp hyperglycémique	18	Terminé
PXL008-008	Etude de l'effet dose d'Imeglimine (4 doses) versus placebo après 24 semaines de traitement (Phase 2b)	301	Terminé
PXL008-009	Etude du profil d'efficacité de l'Imeglimine après 18 semaines de traitement	30	En cours

Les études de phase 2 ont été réalisées chez le sujet diabétique de type 2 et ont permis d'étudier l'efficacité de l'Imeglimine sur les paramètres glycémiques et certains paramètres non glycémiques ainsi que de compléter l'évaluation de sa tolérance dans cette population plus sensible.

Le plan de développement clinique de l'Imeglimine peut se résumer ainsi :

- Les deux premières études exploratoires (EML017008-003 et EML017008-004) ont permis d'évaluer l'efficacité et la tolérance de l'Imeglimine en monothérapie après respectivement 4 et 8 semaines de traitement versus un comparateur actif (autre traitement antidiabétique la metformine) et/ou un groupe placebo ;
- Les deux études suivantes (PXL008-002 et PXL008-004) ont permis d'évaluer l'efficacité et la tolérance de l'Imeglimine en association (bithérapie) respectivement avec le traitement de première intention de référence (la metformine), et avec un représentant (la sitagliptine) de

⁶⁶ Les études dont les codes commencent par EML ont été réalisées par Merck Serono. Celles dont les codes commencent par PXL ont été menées par Poxel

l'une des classes thérapeutiques les plus importantes à l'heure actuelle sur le marché, les inhibiteurs de DPP4 ;

- Une étude mécanistique (PXL008-006) a été menée chez des sujets diabétiques de type 2 afin d'étudier la sécrétion d'insuline au cours d'un clamp hyperglycémique et a permis ainsi de confirmer les résultats observés dans différentes études précliniques (*in-vitro* et chez l'animal) ;
- Une étude pivot (PXL008-008) de recherche de dose (phase 2b) a permis d'évaluer les doses actives en monothérapie sur une durée de traitement de 24 semaines (4 doses croissantes d'Imeglimine versus un groupe placebo) et d'identifier ainsi la dose active optimale, présentant le meilleur rapport efficacité versus tolérance. Une dose faiblement active a aussi été testée dans cette étude ;
- Enfin une dernière étude est actuellement en cours (PXL008-009), qui permettra de mettre en évidence la contribution respective des effets de l'Imeglimine sur la glycémie à jeun et post prandiale dans la diminution globale de l'hémoglobine A1c après 18 semaines de traitement (une dose d'Imeglimine en monothérapie versus un groupe placebo).

Efficacité de l'Imeglimine en monothérapie (résultats publiés en 2012⁶⁷)

Le programme de monothérapie se compose de 2 études exploratoires (EML017008-003 et EML017008-004) au décours d'un traitement de relativement courte durée (4 semaines et 8 semaines respectivement) et d'une étude de phase 2b pivot (PXL008-008) au décours d'un traitement de 24 semaines.

L'étude EML017008-003 a évalué l'efficacité de l'Imeglimine (1000 mg matin et soir) pendant 4 semaines, versus un comparateur, la metformine (850 mg matin et soir). Soixante sujets ont participé à l'étude. Les résultats ont montré une nette amélioration du profil de la courbe de glycémie au décours de l'absorption d'une solution de glucose (test de tolérance oral au glucose ou « OGTT »), caractéristique d'une amélioration de la tolérance au glucose, se traduisant par une diminution statistiquement significative de l'aire sous la courbe de glucose de -33% par rapport à la valeur de départ, comparable à la diminution observée avec la metformine (-29,8%). De plus, l'index de Matsuda⁶⁸, mesurant le degré de résistance à l'insuline a été statistiquement amélioré par l'Imeglimine au cours de cette étude de 4 semaines. Enfin, le ratio des aires sous courbes d'insuline et de glucose au cours de l'OGTT a augmenté, témoin d'une sécrétion d'insuline en fonction de la concentration de glucose plus importante en présence d'Imeglimine.

L'ensemble de ces résultats témoigne donc d'une action très favorable de l'Imeglimine sur la tolérance au glucose. Comme le confirme l'index de Matsuda et le ratio des aires sous courbes insuline et glucose, cette amélioration paraît s'expliquer à la fois par la diminution de la résistance de l'organisme à l'insuline et par l'augmentation de la sécrétion d'insuline pour une concentration de glucose donnée. Ces résultats sont très encourageants car non seulement ils confirment l'efficacité de l'Imeglimine comparable à celle de la metformine, mais surtout ils soulignent le caractère tout à fait innovant de l'Imeglimine, capable d'agir à la fois sur la résistance à l'insuline des tissus cibles et sur la sécrétion d'insuline par le pancréas, sécrétion dite glucose dépendante, c'est-à-dire, uniquement lorsque cela est nécessaire du fait de l'augmentation des concentrations de glucose, éliminant ainsi le risque d'hypoglycémie. Ces résultats renforcent ce qui a été précédemment

⁶⁷ Diabetes, Obesity and Metabolism : Pirags V et al. 2012 Sep;14(9):852-8

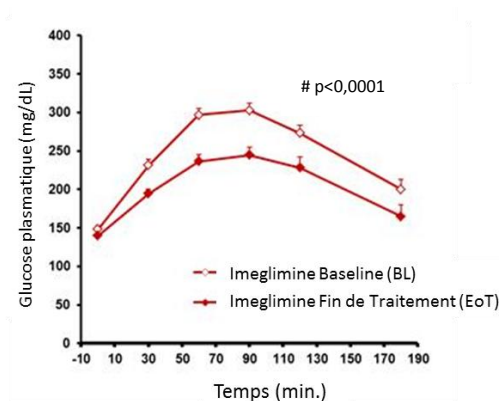
⁶⁸ : Diabetes Care: Matsuda M, DeFronzo RA, 1999; 22:1462-1470

observé en préclinique dans les différents modèles animaux et sont parfaitement en adéquation avec le mécanisme d'action original de l'Imeglimine tel que décrit dans le paragraphe 6.2.2 :

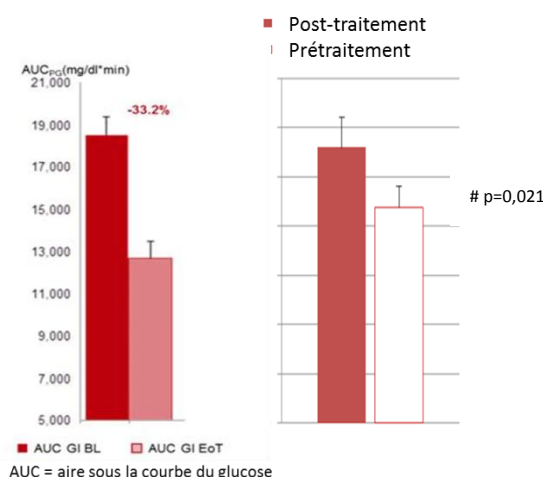
- 1 une augmentation de la sécrétion d'insuline par le pancréas de façon glucose dépendante
- 2 une diminution de la production excessive de glucose par le foie,
- 3 une augmentation de la captation et de l'utilisation de glucose par le muscle

Monothérapie d'Imeglimine 1000mg 2x/j – 4 semaines de traitement

Tolérance au glucose



Sensibilité à l'insuline

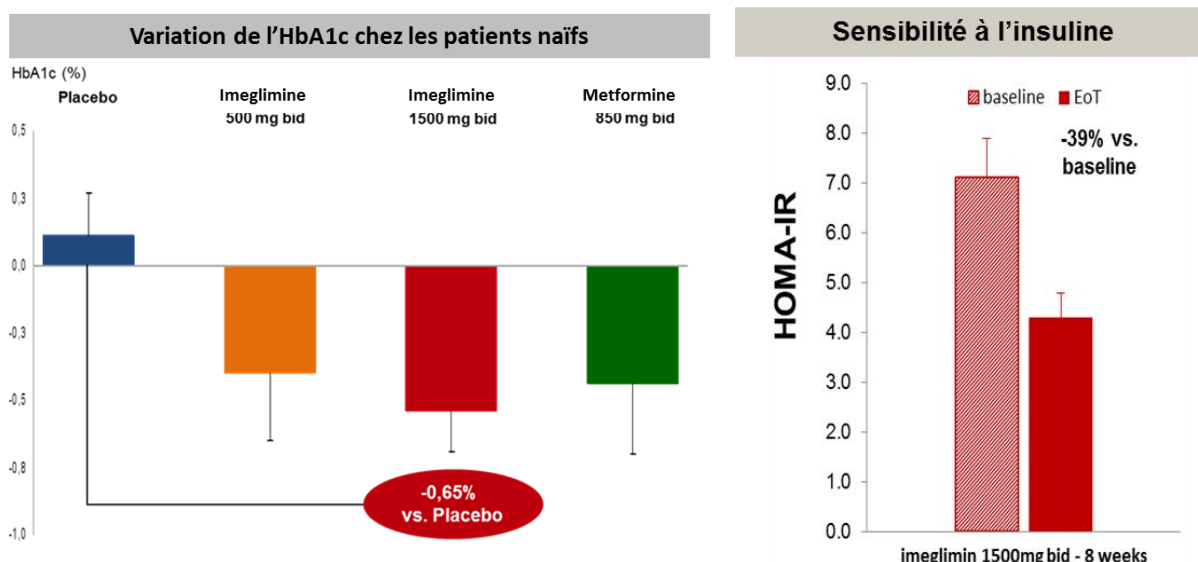


Résultats statistiquement significatifs

Effet de l'Imeglimine sur la tolérance au glucose et sur l'insulino-résistance

Source : Société

L'étude EML017008-004 a évalué l'efficacité de l'Imeglimine à deux doses différentes (500 mg et 1500 mg matin et soir) versus un placebo et un comparateur, la metformine (850 mg matin et soir) pendant 8 semaines. Cent vingt-huit sujets ont participé à l'étude. Les résultats ont confirmé la diminution statistiquement significative de l'aire sous la courbe de glucose versus placebo lors d'un repas test, non statistiquement différente de la diminution observée avec la metformine, ainsi qu'une diminution de la glycémie à jeun (-1.63 mmol/L). La durée du traitement (8 semaines) est trop courte pour capturer la totalité de l'effet de l'Imeglimine sur l'hémoglobine HbA1c. En effet, la liaison du glucose sur l'hémoglobine (hémoglobine glyquée HbA1c) étant un processus irréversible, il faut attendre le renouvellement complet de cette protéine (environ 120 jours soit 12 à 16 semaines) pour enregistrer la totalité des effets bénéfiques d'un traitement sur ce paramètre, c'est-à-dire une diminution des quantités d'HbA1c témoin de l'amélioration de l'équilibre glycémique. Néanmoins, une diminution de 0,49% dans le groupe ayant reçu la dose d'Imeglimine 1500 mg deux fois par jour a quand même été observée versus placebo ainsi qu'une diminution de 0,65% versus placebo dans le sous-groupe de sujets (n<10) naïfs de tout traitement antidiabétique avant de commencer l'étude.



Efficacité de l'Imeglimine en monothérapie chez les patients naïfs (HbA1c) et sur la sensibilité à l'insuline (HOMA-IR)

Source : Société

Ces résultats sont donc très positifs et apparaissent d'autant plus encourageants qu'ils sont similaires à l'effet produit en moyenne après 6 mois de traitement par les inhibiteurs de DPP4 dans les études d'enregistrement, classe de référence d'antidiabétiques oraux.

Comme cela avait été observé après 4 semaines de traitement, une amélioration notable de la sensibilité à l'insuline (-39%), estimée par l'indice HOMA-IR⁶⁹, a été constatée après 8 semaines de traitement.

De plus, au cours de cette étude une baisse de poids de - 1 kg a été enregistrée sous Imeglimine, associée à une diminution du tour de taille.

La tolérance de l'Imeglimine a été très bonne dans les deux études de monothérapie, avec deux fois moins d'événements indésirables liés au traitement dans les groupes traités par l'Imeglimine (entre 15% et 35%) par rapport au groupe traité par la metformine (entre 39% et 68%) dans les 2 études. Les principaux effets indésirables observés relèvent du système digestif (20% et 10% en présence d'Imeglimine versus 68% en présence de metformine) et du système nerveux central (5% et 30% en présence d'Imeglimine versus 21% en présence de metformine, principalement des céphalées) dans l'étude EML017008-003. A noter qu'aucun effet indésirable considéré comme lié au traitement n'a été rapporté dans le groupe traité avec la dose de 3000 mg/ jour d'Imeglimine pendant les 8 semaines de traitement, témoin de la bonne tolérance de ce produit (étude EML017008-004). Enfin aucun épisode d'hypoglycémie n'a été rapporté.

Les résultats de ces deux études de monothérapie sont primordiaux car ils confirment l'efficacité de l'Imeglimine, comparable à celle de la metformine (traitement de référence du diabète de type 2), sur les principaux paramètres d'évaluation du diabète de type 2. Ils suggèrent également que l'Imeglimine agit à la fois sur la glycémie à jeun et sur la glycémie dite post-prandiale (au décours

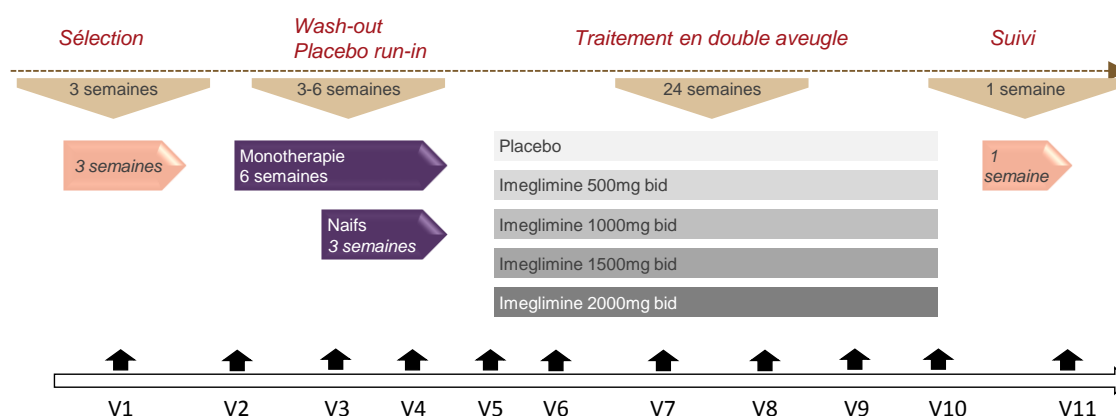
⁶⁹ Indice HOMA-IR (Homeostasis Model Assessment of Insulin Resistance) permet de mettre en évidence une résistance périphérique à l'insuline

d'un repas), toutes deux étant les principaux paramètres qui concourent à l'augmentation de l'Hémoglobine A1c.

Il était donc important de mener une étude de recherche de dose (phase 2b) avec l'Imeglimine en monothérapie sur une durée de traitement plus longue pour apprécier la totalité des effets sur l'hémoglobine A1c.

L'étude PXL008-008 a ainsi évalué l'efficacité de 4 doses d'Imeglimine (500 mg, 1000 mg, 1500 mg et 2000 mg matin et soir) versus un traitement placebo après 24 semaines de traitement sur le paramètre principal HbA1c afin de confirmer les doses actives et d'identifier la dose optimale. L'étude a été menée à la fois en Europe et aux États-Unis sur un total de 382 sujets diabétiques de type 2 randomisés⁷⁰, à la fois naïfs de tout traitement antidiabétique ou traités antérieurement par une monothérapie antidiabétique (stratification lors du processus de randomisation). Les sujets naïfs ont suivi une période de stabilisation de 3 semaines (placebo run-in / naïf) et les sujets déjà traités par une monothérapie ont été invités à interrompre leur traitement pendant une période de 6 semaines (wash-out placebo / monothérapie) avant la randomisation.

Design de l'étude :

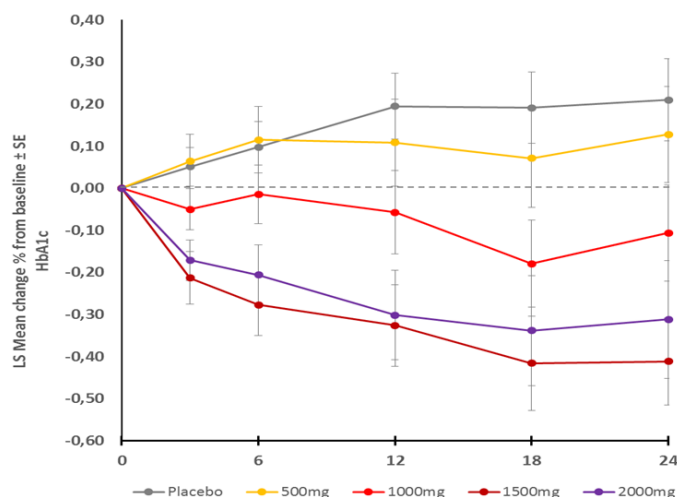
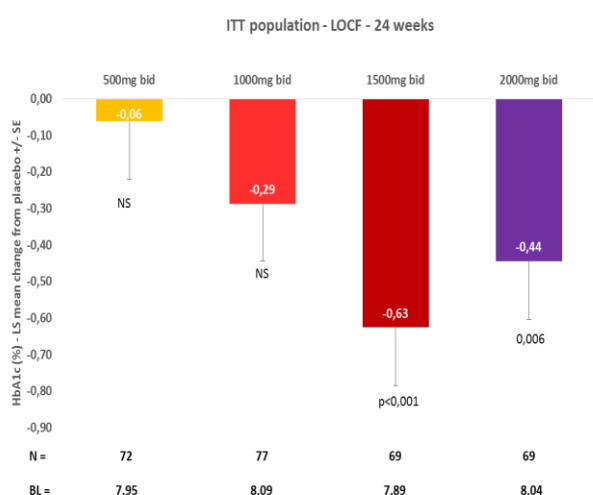


Les résultats montrent que les objectifs de cette étude ont été atteints .

Une efficacité confirmée – Dose optimale à 1500mg bid :

L'Imeglimine améliore, de façon dose-dépendante le contrôle glycémique, évalué par la mesure de l'hémoglobine HbA1c. Une diminution statistiquement significative de -0,63% ($p < 0,001$) et de -0.44% ($p = 0.006$) a été observée après 24 semaines de traitement dans les groupes ayant reçu la dose de 1500 mg bid et 2000 mg bid, respectivement, versus placebo.

⁷⁰ Répartis de manière aléatoire dans les 5 groupes, 4 sous Imeglimine et sous placebo



Efficacité de l'Imeglimine à 4 doses différentes en monothérapie : Réduction de l'hémoglobine A1c par rapport au placebo

Source : Société

L'effet est présent bien que discret dès la plus faible dose (500 mg bid) et augmente avec le dosage jusqu'à la dose de 1500 mg matin et soir (bid). La dose de 2000 mg ne semble pas procurer de bénéfice supplémentaire par rapport à la dose de 1500 mg. Ceci s'explique par un effet de saturation de l'absorption digestive du produit, qui se traduit par des concentrations d'Imeglimine peu différentes entre les doses de 1500mg et 2000mg bid. Le pourcentage de répondeurs, tel que défini par le pourcentage de sujets ayant obtenu une valeur d'hémoglobine A1c inférieure à 7% à la fin de l'étude, est statistiquement augmenté (33% versus 12.5%) avec la dose de 1500 mg bid, la plus efficace, versus placebo. De même, le nombre de sujets mal contrôlés qui ont dû interrompre l'étude pour recevoir un traitement antidiabétique de référence est significativement différent dans le groupe 1500 mg versus placebo (aucun sujet dans le groupe 1500 mg bid versus 6 sujets dans le groupe placebo).

Cette diminution est observée à la fois chez les sujets naïfs de tout traitement antidiabétique et chez les sujets traités antérieurement par une monothérapie antidiabétique. Chez les sujets naïfs, une analyse post-hoc préliminaire montre que l'efficacité maximale semble survenir dès la dose de 1000 mg bid et est particulièrement importante si l'on restreint cette population aux sujets dont la découverte du diabète est assez récente et remonte à moins de 3 ans (baisse de l'hémoglobine A1c de -0.94%, -0.91% et -0.92% versus placebo à la dose de 1000 mg bid, 1500 mg bid et 2000 mg bid, respectivement).

Le même profil d'efficacité a été retrouvé avec la glycémie à jeun, paramètre beaucoup plus variable, avec une diminution de -1.25 mmol/L dans le groupe traité par l'Imeglimine à la dose de 1500 mg bid versus placebo.

Une tolérance et sécurité d'emploi excellente :

L'Imeglimine a été très bien tolérée, dans toutes les doses et plus particulièrement à la dose de 1500 mg bid. L'incidence des événements indésirables sous Imeglimine est comparable à celle du groupe placebo. La plupart des effets indésirables sont de faible intensité et ont été considérés comme non reliés au traitement. Les quelques effets indésirables considérés comme reliés au traitement sont

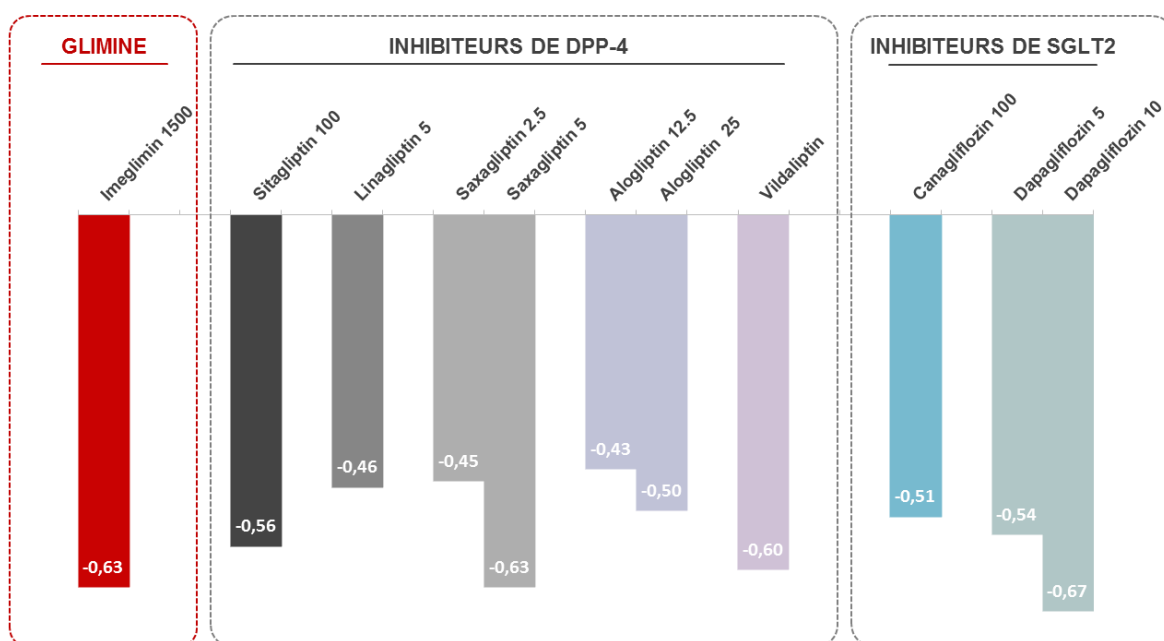
principalement d'ordre digestif. A la dose de 1500mg bid, aucun effet indésirable relié au traitement n'a eu une incidence supérieure à 5%⁷¹. Cinq évènements indésirables sérieux sont survenus au cours de l'étude, mais considérés comme non reliés au traitement et répartis dans les différents groupes (2 dans le groupes placebo, 2 dans le groupe 1000 mg bid et 1 dans le groupe 1500 mg bid). Aucun évènement cardiovasculaire n'a été considéré comme relié au traitement dans cette étude.

Aucun signal inquiétant n'a été observé dans la nature des effets indésirables survenus au cours de l'étude (épisodes d'hypoglycémie, évènements cardiovasculaires ou témoins d'un dysfonctionnement hépatique) ou dans l'évolution des paramètres non glycémiques d'intérêt (facteurs de risque cardio-vasculaire). Par ailleurs, le produit a eu un effet neutre sur le poids.

Conclusion :

Cette étude confirme l'effet « dose réponse » de l'Imeglimine sur le paramètre hémoglobine A1c. Elle montre clairement que la dose de 1500 mg bid est la dose permettant d'obtenir la meilleure efficacité avec une très bonne tolérance, cette dose correspondant donc à la dose optimale. Les doses inférieures, 500 mg bid et 1000 mg bid, sont également actives mais de façon moins importante. Comme anticipé, la dose supérieure de 2000mg bid n'apporte pas de bénéfice supplémentaire par rapport à la dose de 1500mg bid.

Les effets observés à la dose de 1500 mg bid sur la baisse de l'hémoglobine A1c dans cette étude de phase 2b apparaissent tout à fait robustes par rapport à ceux présentés par les compétiteurs au cours des études de phase 2b, en particulier par rapport aux différentes molécules de la classe des inhibiteurs de DPP-4 et des inhibiteurs de SGLT2, comme le montre le graphe ci-dessous.



Comparaison de l'efficacité de l'Imeglimine sur la réduction de l'hémoglobine A1c par rapport aux inhibiteurs de DPP-4

Source : Société, FDA

⁷¹ Seuil au-delà duquel la Société considère un évènement indésirable comme fréquent compte tenu du nombre de patients par groupe

Cette étude est donc importante car elle confirme de manière statistiquement significative que la dose de 1500 mg bid, utilisée dans la plupart des études de phase 2 notamment dans les études en association à la metformine et à la sitagliptine (cf. section suivante) est la dose optimale. Elle montre par ailleurs qu'en diminuant l'hémoglobine A1c de -0.63% avec un pourcentage significatif de sujets répondeurs, l'Imeglimine a une efficacité comparable voir supérieure aux molécules de la classe qui génère le chiffre d'affaires le plus élevé au niveau mondial, avec 7,7 milliards de dollars (USD) en 2013⁷² (inhibiteurs de DPP-4), tout en bénéficiant d'une excellente tolérance. Ces résultats sont renforcés par les effets significatifs observés dans les deux études en association avec d'une part la metformine (PXL008-002) et d'autre part la sitagliptine (PXL008-004), comme décrit ci-dessous.

Efficacité de l'Imeglimine en association (résultats publiés en 2013⁷³ et 2014⁷⁴)

L'étude PXL008-002 a évalué le bénéfice d'associer l'Imeglimine à la metformine versus un placebo chez des sujets en échec d'une monothérapie par metformine (c'est-à-dire chez qui le traitement par la metformine seule ne suffit plus à bien contrôler leur glycémie) et de s'assurer de la bonne tolérance de cette association après 12 semaines de traitement. Les résultats de cette étude ont été publiés dans le journal Diabetes Care⁷³.

Un total de 156 sujets diabétiques de type 2 ont été randomisés dans cette étude. Une diminution statistiquement significative ($p=0.001$) de l'hémoglobine A1c de -0,44% a été observée après 12 semaines de traitement dans le groupe recevant metformine et Imeglimine versus metformine et placebo. Cette diminution semble ne pas avoir atteint son maximum à l'issue des 12 semaines de traitement, comme le suggère l'aspect de la courbe qui n'a pas atteint de plateau. La diminution de l'hémoglobine A1c apparaît d'autant plus importante dans le groupe metformine et Imeglimine que l'hémoglobine A1c de départ (sous metformine seule, avant l'association d'Imeglimine) est plus importante (-0,41% dans le sous-groupe ayant une hémoglobine A1c < 8%, -0,68% dans le sous-groupe ayant une hémoglobine Hb A1c entre 8% et 9% et -0,78% dans le sous-groupe ayant une hémoglobine A1c > 9%). Le pourcentage de répondeurs au traitement défini comme le pourcentage de sujet ayant obtenu une diminution de leur valeur d'hémoglobine A1c de plus de 0,5% à la fin du traitement s'est révélé statistiquement différent ($p=0,001$) entre les deux groupes (63,6% dans le groupe metformine et Imeglimine versus 39,7% dans le groupe metformine et placebo). Enfin la glycémie à jeun a aussi diminué (-1,26 mmol/l) de façon statistiquement significative ($p=0,001$) entre les deux groupes.

La tolérance de l'Imeglimine en association avec la metformine a été bonne. Globalement, l'incidence des événements indésirables est comparable dans les deux groupes (23,1% dans le groupe metformine + Imeglimine et 19,2% dans le groupe metformine + placebo). Les effets indésirables les plus fréquents ont concerné principalement le système digestif (environ 10%), type nausées ou troubles du transit, et ont été transitoires et de faible intensité.

Au cours de cette étude une baisse de poids de - 0,75 kg a été enregistrée associée à une diminution du tour de taille de - 1,13 cm.

⁷² Decision Resources (2014)

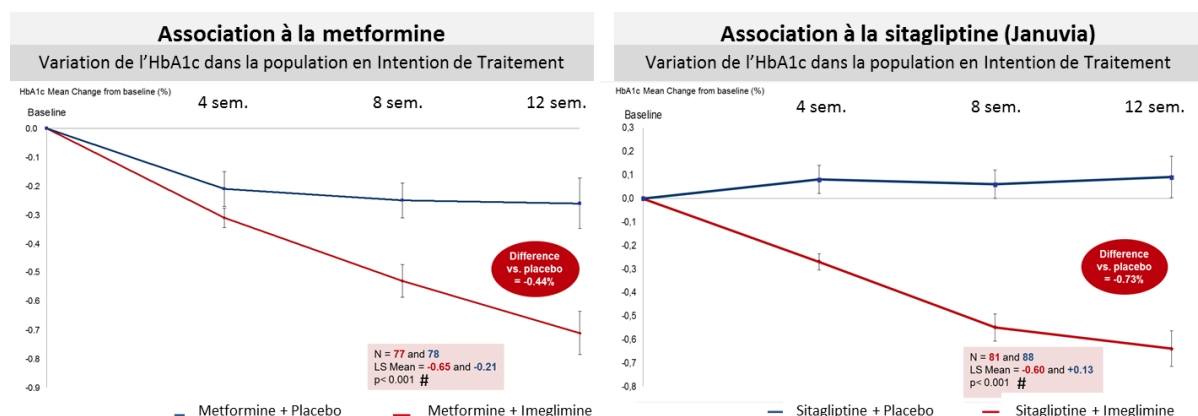
⁷³ Diabetes Care, P. Fouqueray et al. 2013 March; 36(3): 565-568

⁷⁴ Diabetes Care, P. Fouqueray et al. 2014 July; 37(7): 1924-30:

L'étude PXL008-004 a évalué le bénéfice d'associer l'Imeglimine à la sitagliptine versus un placebo chez des sujets en échec d'une monothérapie par sitagliptine et de s'assurer de la bonne tolérance de cette association après 12 semaines de traitement. Les résultats de cette étude ont été publiés dans le journal Diabetes Care⁷⁴.

Un total de 170 sujets diabétiques de type 2 ont été randomisés dans cette étude. Une diminution statistiquement significative ($p < 0,001$) de l'hémoglobine A1c de -0,72% a été observée après 12 semaines de traitement dans le groupe Imeglimine versus placebo. La diminution de l'hémoglobine HbA1c apparaît d'autant plus importante dans le groupe Imeglimine que l'hémoglobine A1c de départ est plus importante (-0,41% dans le sous-groupe ayant une hémoglobine HbA1c < 8%, -0,67% dans le sous-groupe ayant une hémoglobine HbA1c entre 8% et 9%, et -0,86% dans le sous-groupe ayant une hémoglobine A1c > 9%). Le pourcentage de répondeur au traitement défini comme le pourcentage de sujet ayant obtenu une diminution de leur valeur d'hémoglobine A1c de plus de 0.5% à la fin du traitement était statistiquement différent ($p = 0,001$) entre les 2 groupes (54,3% dans le groupe Imeglimine versus 21,6% dans le groupe placebo). Enfin la glycémie à jeun a aussi diminué (-0,81 mmol/l) de façon statistiquement significative ($p = 0,014$) entre les 2 groupes.

La tolérance à l'Imeglimine en association avec la sitagliptine a été très bonne. L'incidence des événements indésirables est comparable dans les 2 groupes (14,6% dans le groupe sitagliptine + Imeglimine et 22,7% dans le groupe sitagliptine + placebo). Les effets indésirables observés dans les 2 groupes ont principalement consisté en des infections saisonnières notamment virales, telles que rhinopharyngites ou bronchites. Ces effets d'intensité très modérée ont été observés avec la même incidence dans les 2 groupes et correspondent à des événements classiques pendant cette période hivernale. Le pourcentage d'effets indésirables légèrement plus important dans le groupe placebo s'explique en partie par la survenance d'hyperglycémies liées au moins bon contrôle des concentrations de glucose chez les sujets ayant reçu le placebo à la place de l'Imeglimine. Aucun effet indésirable considéré comme lié au traitement n'a été rapporté dans le groupe sitagliptine + Imeglimine. Aucun épisode d'hypoglycémie n'a été rapporté pendant la durée du traitement en présence d'Imeglimine.



Résultats statistiquement significatifs

Efficacité (%HbA1c) de l'Imeglimine en association chez des patients non contrôlés par une monothérapie de metformine (gauche) ou de sitagliptine (droite)

Source : Société

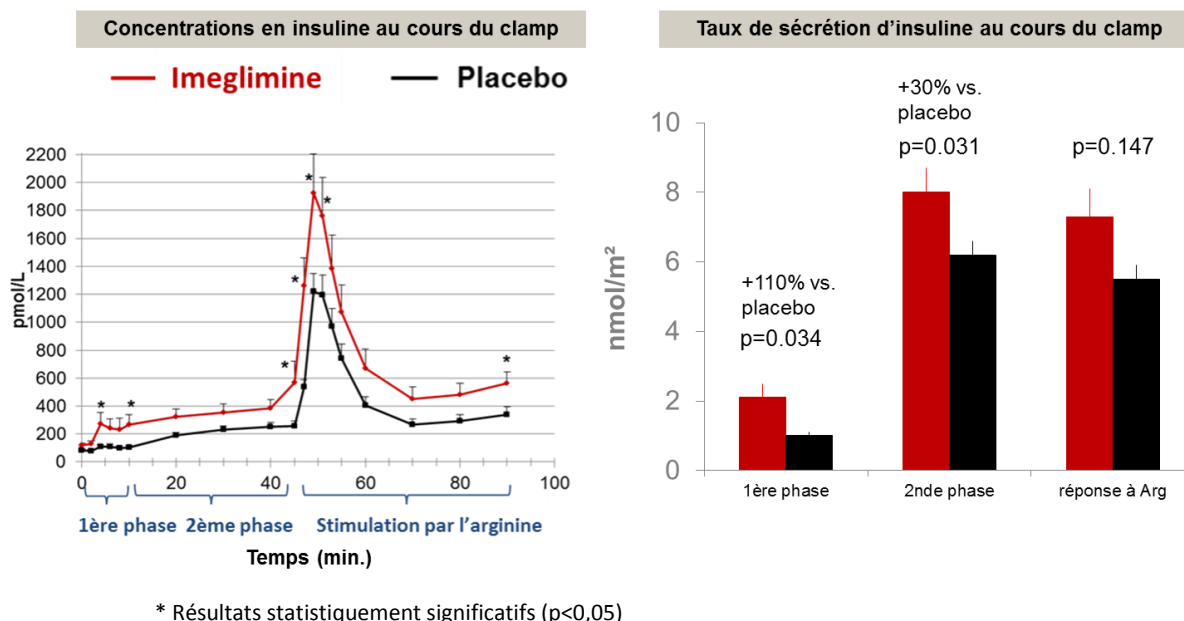
Les courbes ci-dessus traduisent la diminution de l'hémoglobine A1c en fonction du temps de traitement. Elles montrent que l'effet de l'Imeglimine (profile de la courbe en rouge) reste le même dans les deux études, donc quelque soit le produit avec lequel l'Imeglimine est associée. Elles montrent aussi qu'après 12 semaines de traitement, l'effet maximal de l'Imeglimine ne semble pas atteint car la courbe n'a pas atteint de plateau horizontal. Une exposition supérieure à 12 semaines permettra de vérifier ce point lors des deux études en cours.

Les résultats de ces deux études d'association sont extrêmement importants car ils confirment l'efficacité de l'Imeglimine en association à deux classes thérapeutiques très utilisées dans le traitement du diabète de type 2. La metformine étant principalement active sur le foie et la sitagliptine principalement active sur la sécrétion d'insuline par le pancréas, ces résultats renforcent le caractère innovant et complémentaire de l'Imeglimine, qui par son action sur les principaux organes impliqués dans le diabète (foie, muscle et pancreas) peut être associée avec succès aux autres médicaments anti-diabétiques dont il pourra compléter et/ou renforcer l'action avec succès.

Etude du mécanisme d'action de l'Imeglimine chez le sujet diabétique

Une étude a été menée afin d'investiguer les effets de l'Imeglimine sur la sécrétion d'insuline observés dans différentes études animales et chez le sujet diabétique.

L'étude PXL008-006 a clairement mis en évidence une augmentation de la sécrétion d'insuline statistiquement significative, au cours du clamp hyperglycémique après un traitement de courte durée par l'Imeglimine (7 jours), chez des sujets diabétiques de type 2 pour la grande majorité préalablement traités par une monothérapie antidiabétique. De même une amélioration de la sensibilité de la cellule bêta pancréatique sécrétrice d'insuline a été démontrée vis-à-vis du glucose. L'ensemble de ces résultats traduit une amélioration du fonctionnement des cellules bêta pancréatiques en présence d'Imeglimine, leur permettant une sécrétion d'insuline plus appropriée en réponse au glucose, ce qui contribue à l'effet antidiabétique de l'Imeglimine. Ces résultats confirment également ce qui avait été observé dans les études pré cliniques. Enfin, la tolérance de l'Imeglimine a également été bonne dans cette étude.



Effet de l'Imeglimine sur la sécrétion d'insuline en réponse au glucose vs placebo

Source : Société

En conclusion, tous les résultats cliniques obtenus à ce jour ont démontré de manière statistiquement significative l'effet antihyperglycémique du produit, avec une action à la fois sur la glycémie à jeun et sur la glycémie post prandiale, contribuant ensemble à diminuer l'hémoglobine A1c. Cet effet apparaît tout à fait compétitif par rapport aux résultats obtenus avec les autres produits, en particulier les inhibiteurs de DPP-4, tels qu'observés dans leurs études de phase 2b. Cette bonne efficacité est associée à une très bonne sécurité d'emploi. L'incidence des effets indésirables a toujours été comparable à celle du groupe placebo sans signal particulier nécessitant des investigations complémentaires. Il n'a pas été rapporté d'épisodes d'hypoglycémie documentée lors de ces études. Enfin, aucun effet indésirable sérieux n'a été relié à la prise d'Imeglimine. L'ensemble des études ne montre pas d'effet délétère sur le poids ni sur les facteurs de risque cardiovasculaire.





Une étude est toujours en cours visant à renforcer ces résultats en précisant le mode d'action de l'Imeglimine au cours de la journée (glycémie à jeun, avant et 2 heures après l'administration du traitement, glycémie dans les 3 heures suivant la prise de glucose et enregistrement continu sur 24 heures pendant plusieurs jours consécutifs, avant et après un traitement de 18 semaines). Les résultats de ces études seront disponibles au 2^{ème} trimestre 2015.




6.5.6. L'Imeglimine répond aux besoins du marché et représente une excellente solution d'association aux produits existants afin de retarder le passage aux produits injectables




Par son mécanisme d'action unique, l'Imeglimine corrige les principaux défauts liés au diabète :




- Amélioration de la sécrétion d'insuline en réponse au glucose ;
- Amélioration de la sensibilité à l'insuline, au niveau hépatique et musculaire.

Aucun produit actuellement sur le marché ou candidat médicament en développement clinique avancé ne joue de manière directe et simultanée sur ces anomalies, ce qui devrait conférer à l'Imeglimine un caractère unique. Si la Société réussit à compléter le développement et notamment les essais cliniques de phase 3, l'Imeglimine pourrait offrir un bénéfice clinique potentiel très intéressant pour le patient, car l'Imeglimine pourrait être associée à tous les traitements existants et ainsi retarder le passage à un traitement injectable. Par ailleurs, en plus de son activité antihyperglycémique, l'Imeglimine aurait le potentiel de retarder le développement de la pathologie, et ainsi réduire le risque de complications liées au diabète, et en particulier le risque cardio-vasculaire.

Action sur les défauts du diabète		Metformin	actos	Januvia	farxiga	Imeglimin
	Sécrétion d'insuline			+++		+++
	Production de glucose	+++			--	++
	Utilisation du glucose		+++			++
	Excretion du glucose				+++	

Bénéfice sur la progression du diabète et ses complications		Metformin	actos	Januvia	farxiga	Imeglimin
	Poids	+	--		++	+
	Complications cardio-vasculaires	++	--		++	++
	Progression de la maladie		++	+		++

<div>Metformine + Januvia</div>	=		Sécrétion d'Insuline	+++
			Production de glucose	+++
			Utilisation du glucose	-

<div>Metformine + Imeglimine</div>	=		Sécrétion d'Insuline	+++	<div>Amélioration de la sensibilité à l'insuline</div>
			Production de glucose	+++	
			Utilisation du glucose	+++	

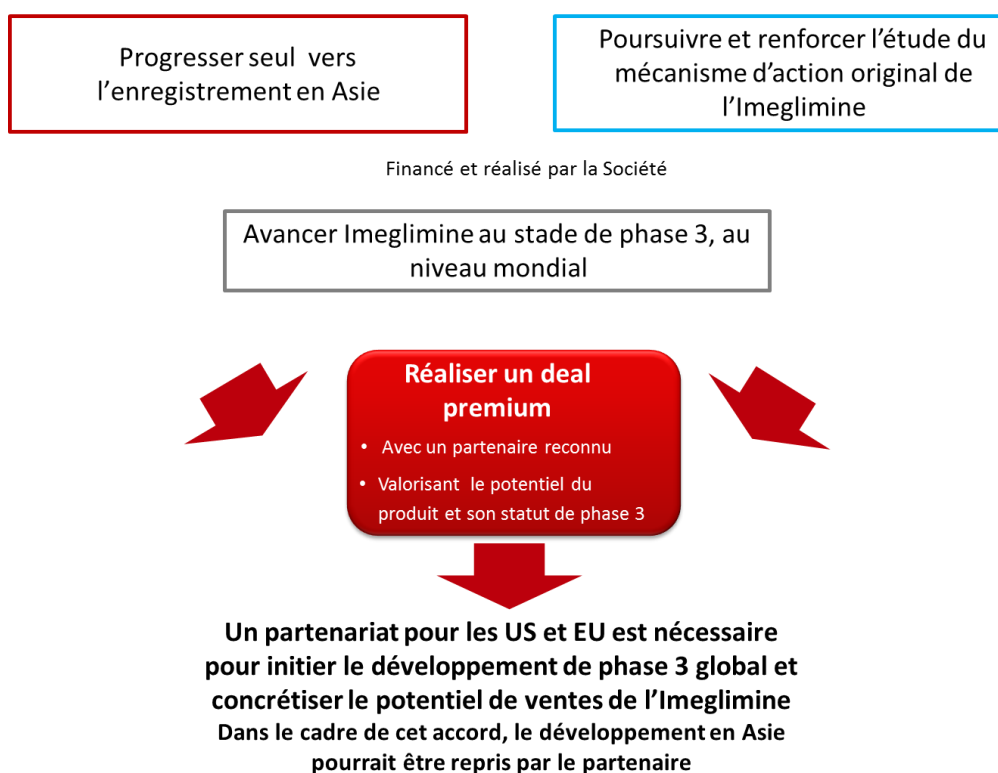
Profil mécanistique et clinique de l'Imeglimine vs autres traitements du diabète de type 2 en monothérapie et en association à la metformine

Source : Société

6.5.7. La stratégie de développement d'Imeglimine est axée sur un partenariat mondial, sur son développement en Asie et le renforcement de l'attractivité du profil de cette nouvelle classe thérapeutique

La stratégie développée par la Société pour le programme Imeglimine repose sur trois piliers :

- A. Générer des « catalyseurs » pour un partenariat attractif aux Etats-Unis / Europe en réalisant des études complémentaires sur les bénéfices de l'Imeglimine liés à son mécanisme d'action unique et original ;
- B. Avancer dans son cycle de développement afin d'en faire un produit prêt pour un programme de Phase 3 mondial en progressant seul vers l'enregistrement en Asie (Japon principalement) ;
- C. Réaliser un partenariat global avec un laboratoire pharmaceutique leader du marché du diabète de type 2 (dans le cadre de cet accord, le développement en Asie pourrait être repris par le partenaire).



- 6.5.7.1. Générer des « catalyseurs » pour un partenariat attractif aux Etats-Unis / Europe en réalisant des études complémentaires sur les bénéfices de l'Imeglimine liés à son mécanisme d'action unique et original

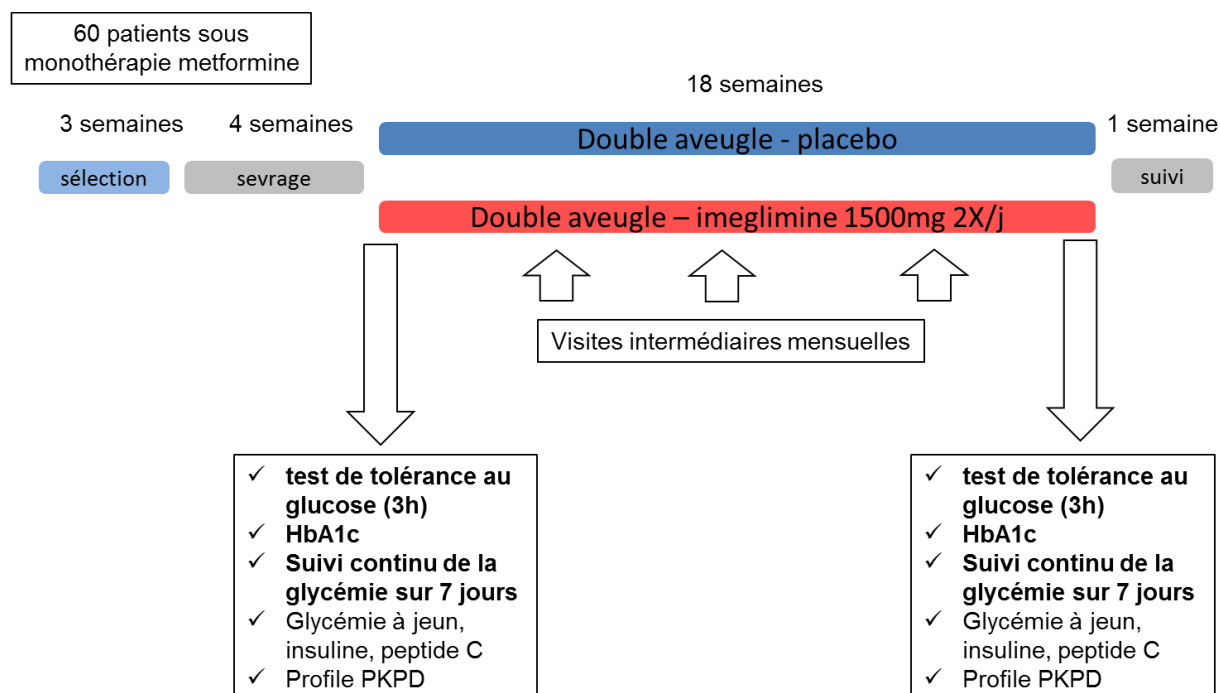
Comme décrit dans la section 6.5.6, l'Imeglimine ambitionne de corriger les principaux défauts liés au diabète. La Société envisage donc de réaliser différentes études précliniques et cliniques afin de renforcer le profil de l'Imeglimine sur les aspects suivants et dont les résultats serviront de « catalyseurs » pendant la négociation d'un accord de partenariat avec une société pharmaceutique :

- i. Confirmation du profil d'efficacité de l'Imeglimine chez tous les patients diabétiques ;
 - ii. Confirmation clinique de l'amélioration de la sensibilité à l'insuline, au niveau hépatique et musculaire et caractérisation des mécanismes sous-jacents chez le sujet diabétique de type 2 ;
 - iii. Caractérisation du mécanisme de sécrétion d'insuline en réponse au glucose de l'Imeglimine, mis en évidence dans l'étude de clamp hyperglycémique (PXL008-006) ;
 - iv. Analyse des effets de l'Imeglimine sur la baisse de poids ;
 - v. Renforcer les effets de l'Imeglimine sur la prévention des complications cardio-vasculaires liées au diabète de type 2 ;
 - vi. Renforcer les effets protecteurs de l'Imeglimine permettant de retarder la progression de la pathologie.
- i. Confirmation du profil d'efficacité de l'Imeglimine chez tous les patients diabétiques

Une première étude clinique (PXL008-009) est en cours de réalisation chez 60 patients diabétiques de type 2 (30 patients traités par l'Imeglimine et 30 sous placebo), et évalue les caractéristiques du produit sur différents paramètres d'efficacité : la glycémie à jeun avant et 2 heures après la prise du produit, la glycémie post prandiale au décours d'un test dit de tolérance au glucose⁷⁵, et la contribution des 2 effets sur la baisse de l'HbA1c. Un certain nombre d'analyses pourra être dérivé du test de tolérance au glucose à l'aide de modélisations mathématiques des courbes obtenues, qui permettront d'obtenir à la fois des résultats préliminaires sur la sensibilité à l'insuline, résultats qui pourront être secondairement confirmés par la méthode de référence qu'est le clamp euglycémique hyperinsulinémique, ou complémentaires sur la sécrétion d'insuline, qui viendront renforcer les résultats précédemment obtenus lors de l'étude de clamp hyperglycémique (PXL008-006). Par ailleurs, l'enregistrement continu (toutes les 5 minutes) du glucose présent dans l'espace intercellulaire (interstitium) pendant 5 à 7 jours à l'aide d'un petit appareil de mesure portatif permettant de maintenir une activité tout à fait normale permettra d'évaluer l'amélioration continue de l'équilibre glycémique avant et après 18 semaines de traitement par l'Imeglimine versus placebo. Enfin, l'évolution du poids, la tolérance et la sécurité d'emploi ainsi que certains biomarqueurs biologiques d'efficacité seront aussi analysés permettant de corréler les effets métaboliques au mécanisme d'action du produit. Une étude de la relation entre les concentrations du produit dans le sang et les effets observés notamment sur la glycémie sera aussi réalisée au cours de cette étude (relation pharmacocinétique PK / pharmacodynamique PD).

⁷⁵ Après le repas

Les résultats préliminaires de cette étude seront disponibles au second trimestre 2015. Le protocole de l'étude est résumé dans la figure ci-dessous :



Pour compléter la caractérisation du profil d'action de l'Imeglimine, une seconde étude sera initiée chez le sujet présentant une insuffisance rénale de modérée à sévère. La dégradation de la fonction rénale est une caractéristique du sujet âgé et une complication microvasculaire bien connue des sujets diabétiques de type 2. L'augmentation de l'espérance de vie globale et plus particulièrement des sujets diabétiques de type 2 en fait un paramètre important à prendre en compte dans le développement de nouveaux traitements antidiabétiques.

Au cours des précédentes études cliniques, l'Imeglimine a été administrée à des sujets ayant une fonction rénale normale ou une altération légère ou modérée de la fonction rénale, estimée par la clairance de la créatinine respectivement supérieure à 90 mL/minute (normale) ou comprise entre 50 et 90 mL/minute (altérée).

L'Imeglimine étant éliminée par le rein, il est important de confirmer la tolérance et l'efficacité chez des sujets présentant divers degrés d'insuffisance rénale. Cette étude sera réalisée chez des sujets diabétiques de type 2 en insuffisance rénale modérée (clairance de la créatinine entre 30 et 60 ml/minute), traités par une monothérapie antidiabétique par voie orale. Le critère d'évaluation portera sur l'amélioration du contrôle glycémique par la mesure de l'hémoglobine glyquée (HbA1c), mais aussi sur l'évaluation de la fonction rénale après une durée de traitement de 12 à 24 semaines. La dose d'Imeglimine testée sera évaluée à partir de la dose optimale obtenue lors de l'étude de phase 2b (1500 mg bid) et en fonction de l'analyse de la relation entre pharmacocinétique et efficacité effectuée au cours de cette étude et sera comparée à un groupe placebo/ comparateur actif. Il est prévu de randomiser environ 100 sujets. Les résultats seront disponibles en 2016/2017.

ii. Confirmation clinique de l'amélioration de la sensibilité à l'insuline, au niveau hépatique et musculaire et caractérisation des mécanismes sous-jacents chez le sujet diabétique de type 2

Plusieurs études précliniques dans un modèle de rats sous régime enrichi en gras pendant 3 semaines (rats HFD insulino-résistants) ont été lancées en collaboration avec l'équipe du Pr Gerald Shulman de l'Université de Yale aux États-Unis. Ces études très spécialisées ont pour objectifs d'étudier les effets de l'Imeglimine sur les flux métaboliques hépatiques par une technique très innovante de résonance magnétique nucléaire⁷⁶ permettant de mesurer directement *in-vivo* chez l'animal vigile les flux métaboliques oxydatifs mitochondriaux, et donc de détecter des variations de ces flux au cours d'un traitement versus un traitement placebo. Ces mesures seront couplées à l'évaluation des effets de l'Imeglimine sur le métabolisme du glucose au niveau du foie, du muscle et du tissu adipeux dans les conditions basales et stimulées par l'insuline, afin de pouvoir corrélérer d'éventuelles variations de ces flux avec les modifications du métabolisme du glucose dans les tissus concernés. Les résultats de ces études apporteront des données critiques sur les effets de l'Imeglimine sur le métabolisme mitochondrial hépatique ainsi que sur ses effets basaux et stimulés par l'insuline sur le métabolisme tissu dépendant du glucose dans un modèle de rat insulino-résistants.

Dans le même objectif, une étude clinique est en cours de préparation, permettant de mieux qualifier et quantifier l'effet du produit sur l'insulino résistance chez le diabétique de type 2, par la technique de référence dite de clamp euglycémique hyperinsulinique⁷⁷. Cette étude permettra de relier les effets métaboliques de l'Imeglimine aux effets sur la dysfonction mitochondriale par des techniques non invasives de résonance magnétique nucléaire. Cette étude sera réalisée chez environ 40 patients, par le Pr Roden et le Pr Schrauwen, dans deux unités spécialisées en Allemagne et aux Pays-Bas. Cette étude devrait être initiée courant 2015 et ses résultats seraient alors disponibles début 2017. Les principaux paramètres mesurés seront :

- la fonction mitochondriale dans le muscle et le foie estimée à partir du flux de synthèse de l'ATP mesuré par RMN ³¹P ;
- l'accumulation de gras dans le foie et le muscle mesurée par RMN ¹H ;
- la flexibilité métabolique mesurée par calorimétrie indirecte ;
- la sensibilité à l'insuline mesurée lors d'un clamp euglycémique hyperinsulinique ; et
- les mécanismes moléculaires mis en jeu étudiés *ex-vivo* sur les biopsies musculaires.

L'objectif de cette étude est :

- de confirmer la relation entre l'amélioration de la fonction mitochondriale et celle de la sensibilité à l'insuline chez le patient diabétique ;
- de démontrer que tous les agents hypoglycémisants n'entraînent pas une amélioration de la fonction mitochondriale défectueuse chez le sujet diabétique en utilisant la sitagliptine comme comparateur ; et

⁷⁶Befroy DE et al. Nature Medicine (2013)1:(20):98-102.

Perry RJ et al. Cell Metabolism (2013); (18):740-48

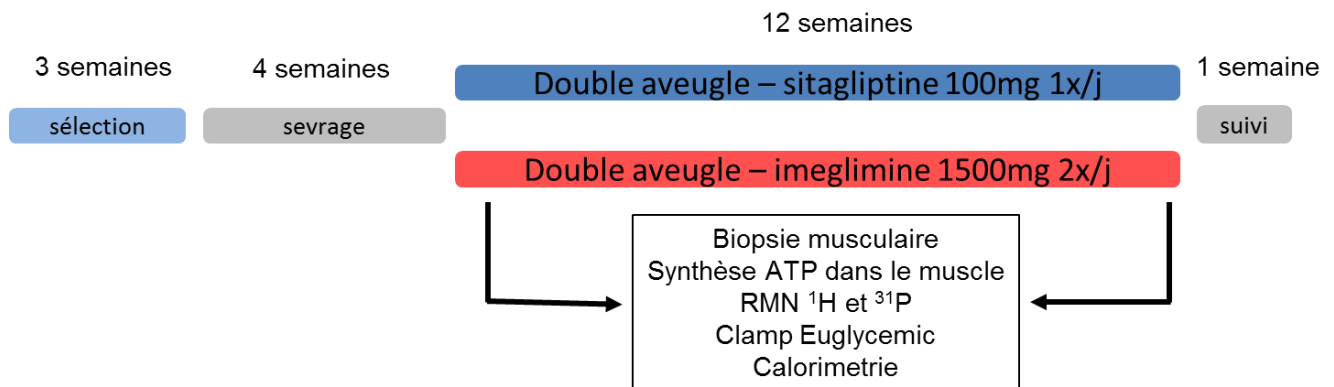
Perry RJ et al. Nature Medicine (2014) Published online

⁷⁷ Technique permettant de mesurer la résistance à l'insuline, de mesurer l'effet de l'insuline sur l'utilisation du glucose par l'organisme ainsi que son effet sur la production hépatique de glucose

- d'élucider les mécanismes moléculaires et cellulaires par lesquels l'Imeglimine améliore la fonction mitochondriale et la sensibilité à l'insuline.

Ceci sera étudié sur les biopsies musculaires en mesurant la fonction mitochondriale, des marqueurs de stress oxydant, l'accumulation de lipides et en particulier de DAG, la signalisation de l'insuline et la phosphorylation de l'AMPK. Les résultats obtenus avant traitement seront comparés à ceux obtenus après 12 semaines de traitement par l'Imeglimine chez des patients diabétiques et confirmeront si l'Imeglimine en augmentant l'oxydation des acides gras, diminue l'accumulation de DAG et améliore la signalisation de l'insuline et la sensibilité à l'insuline tel que cela a été démontré chez la souris HFHSD.

Le protocole de l'étude est résumé dans la figure ci-dessous :



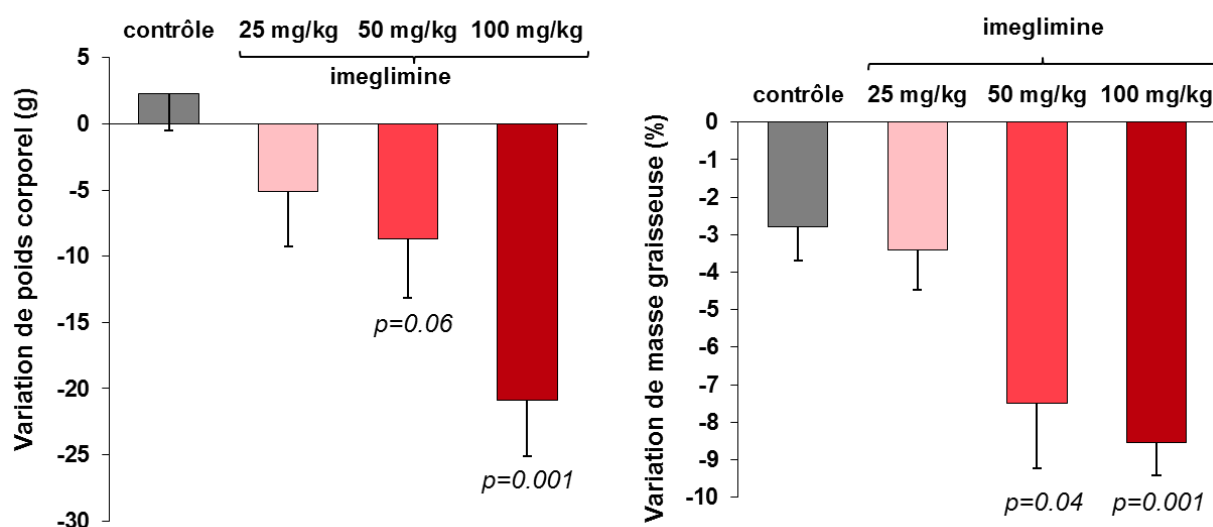
iii. Caractérisation du mécanisme de sécrétion d'insuline en réponse au glucose de l'Imeglimine, mis en évidence dans l'étude de clamp hyperglycémique (PXL008-006)

Alors que le bénéfice de l'Imeglimine sur l'augmentation de la sécrétion d'insuline en réponse au glucose a notamment été démontré chez le patient diabétique au cours d'une étude de clamp hyperglycémique, des études précliniques seront menées afin d'investiguer le mécanisme d'action mis en jeu. Ces études seront principalement réalisées *in-vitro* sur des îlots pancréatiques d'animaux diabétiques afin de caractériser l'effet de l'Imeglimine sur la sécrétion d'insuline. La démarche consistera, dans un premier temps, à investiguer l'effet de l'Imeglimine sur le relargage de Ca^{2+} (un médiateur majeur de la sécrétion d'insuline de même que la voie principale de sécrétion d'insuline impliquant l'ATP), les canaux K^+/ATP dépendants et les canaux calciques voltages dépendants. L'effet sur les voies de potentialisation pourra également être exploré notamment les voies impliquant de la PLC, de la PKA, de la PKC.

iv. Analyse des effets de l'Imeglimine sur la baisse de poids

Les effets de l'Imeglimine sur le poids corporel ont été étudiés en particulier dans un modèle préclinique de rat obèse et insulino résistant, le rat des sables (*Psammomys obesus*). L'Imeglimine de façon dose-dépendante améliore la tolérance au glucose (-30%, $p=0.04$) et la résistance à l'insuline (HOMA-IR -97%, $p=0.0004$) dans ce modèle. Après 24 jours de traitement, l'Imeglimine diminue de façon significative le poids corporel sans effet sur la prise alimentaire. Cette baisse de poids corporel est accompagnée par une baisse de la masse grasse dose-dépendante (cf. figure ci-dessous). De façon consistante, cette baisse de masse grasseuse se traduit par une baisse du poids du tissu

adipeux mesurée lors du sacrifice des animaux (graisse scapulaire, -48%, $p=0.001$, graisse épididyme -24%, $p=0.07$ et graisse périnéale -30% $p=0.07$ à 100mg/kg/j versus véhicule)



Effet de l'Imeglimine sur le poids corporel et la masse graisseuse du rat des sables après 24 jours de traitement

Source : Société

Une étude de calorimétrie indirecte après 21 jours de traitement par l'Imeglimine dans ce modèle de rat des sables a montré une baisse du quotient respiratoire (10%, $p=0.03$) et une diminution concomitante de l'oxydation globale des carbohydrates (-44%, $p=0.04$) à la dose de 50mg/kg/j. L'oxydation des acides gras était augmentée en parallèle bien que de façon non significative. Ceci indique que l'Imeglimine pourrait rediriger le métabolisme vers les lipides de façon similaire à ce qui a été observé chez la souris HFHSD.

Un effet neutre sur le poids a généralement été observé au cours des premières études cliniques. Une tendance à la baisse de poids a cependant été mise en évidence dans 2 études de Phase 2 (environ -1kg après 8 à 12 semaines de traitement, en monothérapie et en association à la metformine). L'étude de Phase 2b a confirmé cet effet neutre sur le poids. Les résultats de l'étude PXL008-009 apporteront de nouvelles informations sur l'évolution du poids après un traitement prolongé pendant 18 semaines. Cet aspect fera également l'objet d'une investigation plus approfondie chez le sujet diabétique au cours de l'étude de clamp euglycémique hyperinsulinique. En plus de la mesure globale du poids et de la répartition entre masse maigre et masse grasse, une étude plus approfondie de la teneur de certains tissus comme le foie ou le muscle en acide gras sera aussi effectuée par différentes techniques avant et après traitement.

v. Renforcer les effets de l'Imeglimine sur la prévention des complications cardio-vasculaires liées au diabète de type 2

Les données préliminaires décrites dans le paragraphe 6.5.2 laissent penser que l'Imeglimine est capable de prévenir les complications cardio-vasculaires liées au diabète de type 2. Son bénéfice sur la fonction endothéliale vasculaire a été mis en évidence dans un modèle de souris traitées par la streptozotocine montrant que l'Imeglimine est capable de prévenir l'apparition de la dysfonction endothéliale dans un contexte d'hyperglycémie majeure.

La Société envisage de réaliser une étude préclinique visant à analyser à plus long terme la prévention de la dysfonction endothéliale par l'Imeglimine et les mécanismes mis en jeu dans un modèle animal de diabète. Cette étude pourrait être complétée par la mesure de la fonction endothéliale chez le sujet diabétique ou non lors d'un stress métabolique aigu, visant à confirmer l'effet protecteur de l'Imeglimine.

Par ailleurs, dans un modèle de lapin, l'Imeglimine administrée en aigu, permet de limiter les lésions de reperfusion après occlusion de l'artère coronaire. La Société envisage de compléter ces investigations en étudiant les effets chroniques de l'Imeglimine sur la fonction ventriculaire gauche en prévention et au décours d'un infarctus (pre et post-conditioning).

vi. Renforcer les effets protecteurs de l'Imeglimine permettant de retarder la progression de la pathologie

Il a été montré chez les patients diabétiques de type 2 une perte de 41% de la masse de cellules bêta pancréatiques par rapport aux témoins non diabétiques, liée à une augmentation de la mort cellulaire par apoptose⁷⁸.

L'accumulation anormale des acides gras dans des tissus autres que le tissu adipeux, en l'occurrence le pancréas, est responsable à la fois d'une perte de fonction des cellules bêta pancréatiques (diminution de la sécrétion d'insuline en réponse au glucose) pouvant aller jusqu'à la mort cellulaire par apoptose (lipotoxicité^{79,80,81}).

Plusieurs modèles animaux peuvent être utilisés dans l'investigation des effets protecteurs de la cellule bêta pancréatique par de nouveaux traitements. Parmi ces modèles, le rat ZDF⁸² constitue un bon modèle de lipotoxicité et le modèle de rat ou souris traité par la streptozotocine⁸³ constitue un modèle plus drastique de stress pharmacologique.

Il a été décrit précédemment au paragraphe 6.5.2 que l'Imeglimine est capable de protéger la cellule bêta de la mort cellulaire induite par des conditions de stress telles que l'hyperglycémie et les cytokines. Les bénéfices de l'Imeglimine sur la protection de la cellule bêta seront investigués sur au moins un modèle animal afin de mesurer notamment les effets de l'Imeglimine sur le nombre de cellules bêta et le contenu en insuline. La mécanistique impliquée sera explorée au cours des études de pharmacologie chez l'animal et des modèles cellulaires in vitro humains et/ou rongeurs pourront également compléter ces investigations. L'objectif serait dans un premier temps de démontrer l'intérêt de l'Imeglimine dans la survie et protection fonctionnelle des îlots bêta de Langerhans sécréteurs d'insuline avant transplantation dans la mesure où ces îlots très fragiles résistent assez mal pendant cette période critique entre prélèvement et transplantation.

⁷⁸ M. Prenki et al ; J. Clin. Invest. (2006) 116, 1802-1812

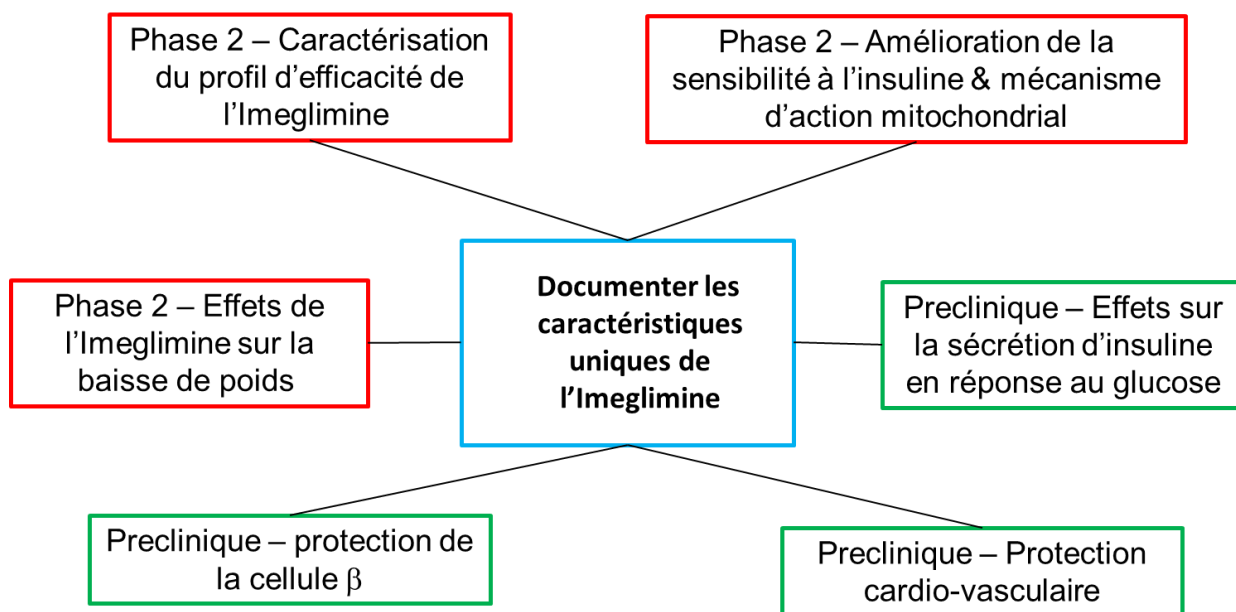
⁷⁹ J. Girard ; MS (2003) 19, 827-833

⁸⁰ Butler AE, et al ; Diabetes (2003) 52:102-110

⁸¹ Mathis D, et al ; Nature (2001) 414:792-798

⁸² Diane T. Finegood et al ; Diabetes (2001) 50:1021-1029

⁸³ Daisy M. et al ; Microsc. Res. Tech. (2004) Vol.63. N 5. pp.274 – 281



Ensemble des études actuellement prévues pour documenter le profil unique de l'Imeglimine

Source : Société

6.5.7.2. Avancer l'Imeglimine dans son cycle de développement afin d'en faire un produit prêt pour un programme de phase 3 mondial en progressant seul vers son enregistrement en Asie

Le marché du diabète de type 2 est en pleine croissance en Asie, dynamisé par 2 éléments majeurs :

- Une prévalence très importante (cf section 6.3.3) ; et
- Un accès à de nouveaux traitements innovants à des prix élevés.

Dans ce contexte, la Société a défini une stratégie visant à faire avancer le développement de l'Imeglimine dans certains pays asiatiques, et qui repose sur 4 facteurs clés de succès :

1. L'Imeglimine possède des caractéristiques tout à fait pertinentes pour les pays asiatiques. Comme décrit dans la section 6.3.1, le développement du diabète de type 2 est caractérisé par une première phase d'insulino-résistance qui va entraîner une phase d'hyperinsulinisme, ce qui entraînera ensuite une 3ème phase dite d'insulino-déficience relative. Il est communément décrit que la physiopathologie du patient diabétique asiatique est légèrement différente car le défaut de sécrétion d'insuline intervient très tôt dans la pathologie, en parallèle de l'installation de la résistance à l'insuline. De par son mécanisme d'action mitochondriale unique, l'Imeglimine est le seul produit qui entraîne simultanément une augmentation de la sécrétion d'insuline glucose dépendante, et une amélioration de la sensibilité à l'insuline. L'Imeglimine a donc la capacité de traiter les 2 défauts métaboliques intervenant très tôt dans la pathologie du patient asiatique, contrairement aux autres produits qui ne ciblent qu'un des 2 défauts.

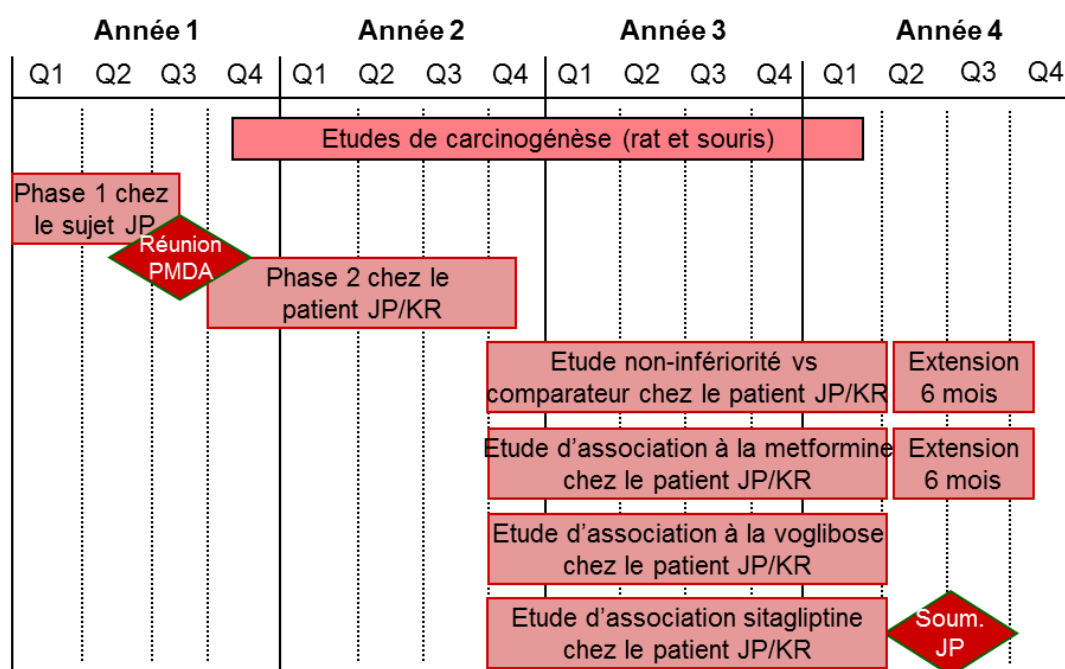
Par ailleurs, les patients asiatiques sont très exposés aux effets indésirables potentiels des médicaments. Ainsi, la majorité des produits du diabète de type 2 sont utilisés à des doses sub-optimales afin de garantir au patient un profil de tolérance et de sécurité d'emploi

acceptable. A titre d'exemple, la dose d'initiation de la metformine est de 250mg bid⁸⁴, alors qu'elle est entre 500 et 850 mg bid dans les pays occidentaux. De même, la sitagliptine est prescrite à une dose de 50mg lors de l'initiation du traitement, alors qu'elle est de 100mg aux Etats-Unis et en Europe. L'Imeglimine présente un très bon profil pharmacocinétique, de tolérance et de sécurité d'emploi à ce stade. Cette tolérance a particulièrement été démontrée dans une population dite sensible de patients insuffisants rénaux (légers, modérés et sévères). Il peut donc être envisagé d'utiliser la dose optimale du produit chez le sujet asiatique, et ainsi d'obtenir une efficacité de premier plan chez ces sujets.

2. Comme décrit dans la section 6.4.4.2, les autorités de santé japonaises, sud coréennes et chinoise n'imposent pas la réalisation d'une grande étude visant à démontrer de principe la sécurité cardiovasculaire de tout nouvel antidiabétique avant l'enregistrement du produit. Par ailleurs, l'analyse des recommandations des autorités de santé japonaises pour le développement de nouveaux produits du diabète indique qu'entre 800 et 1 000 patients sont nécessaires en phase 3 pour enregistrer le produit au Japon. Un petit nombre de patients coréens sont également nécessaires pour l'enregistrement en Corée du Sud. A l'inverse, il n'y pas de recommandation spécifique par les autorités chinoises et les délais d'approbation réglementaires sont également très aléatoires. Ceci peut permettre à la Société d'envisager seule la réalisation de ce plan de développement au Japon et Corée du Sud, allant jusqu'à la mise sur le marché.

Afin de renforcer sa connaissance concernant la stratégie d'enregistrement d'un nouvel antidiabétique au Japon, la Société a fait réaliser une analyse par l'intermédiaire d'un CRO local et de consultants réglementaires. Ce travail a permis à la Société de confirmer la robustesse de son plan de développement (voir ci-dessous) destiné à l'enregistrement d'un nouveau produit antidiabétique au Japon. Une analyse similaire a été faite pour l'enregistrement d'un nouvel antidiabétique en Corée du Sud et en Chine.

⁸⁴ bid : bis in die, deux fois par jour



Plan de développement de l'Imeglimine pour l'enregistrement au Japon et Corée du Sud

Source : Société

En ce qui concerne le Japon, le plan prévoit dans une première étape de démontrer que l'Imeglimine se comporte de la même façon chez le sujet japonais que chez le sujet caucasien en termes de pharmacocinétique (devenir du produit dans le corps humain) et en termes de pharmacodynamique (action du produit dans l'organisme).

En ce qui concerne la pharmacocinétique, l'absence de métabolisme hépatique, la faible liaison aux protéines dans le sang et l'élimination sous forme non métabolisé par le rein laissent penser que l'Imeglimine est un produit à faible risque de se comporter différemment d'une population à une autre. Il est toutefois indispensable de vérifier cet aspect directement chez des sujets japonais.

Une étude clinique de Phase 1 est actuellement en cours de réalisation, afin d'évaluer la tolérance et la pharmacocinétique du produit chez le sujet japonais, et de comparer ces données avec les résultats obtenus chez le sujet caucasien.

Cette étude est menée au Royaume-Uni (RU) sur des sujets volontaires sains d'origine japonaise (parents et grands-parents japonais) résidents au RU depuis moins de 5 ans. Trois doses d'Imeglimine sont évaluées après administration unique et répétée selon un design comparable à celui utilisé lors de l'étude de phase 1 chez le sujet caucasien. Ces trois doses ont été soigneusement sélectionnées pour répondre à l'objectif et conclure ou non sur la similitude des profils pharmacocinétiques dans les 2 populations. Elles permettront aussi de confirmer la bonne tolérance du produit dans cette population.

La seconde étape consistera alors à vérifier que l'efficacité est identique chez les sujets japonais par rapport aux résultats observés dans la population caucasienne. Une étude de

phase 2b sera menée au Japon pour répondre à cet objectif. Le design de cette étude sera comparable à celui de la phase 2b réalisée chez le sujet caucasien prenant l'hémoglobine glyquée HbA1c comme principal critère d'évaluation après un traitement de 24 semaines chez des sujets naïfs de traitement antidiabétique.

Pour la réalisation de ce programme clinique, la Société capitalisera sur l'expérience de son équipe de management dans les développements asiatiques. Par ailleurs, elle s'appuiera sur l'expertise de la CRO ayant contribué à cette analyse (CMIC) et de consultants ayant déjà enregistré des nouveaux médicaments dans ces pays.

3. Comme introduit dans la section 6.4.4, les conditions d'accès au marché sont très favorables au Japon, favorables en Corée du Sud et défavorables en Chine. Ainsi, de par son statut de 1^{er} représentant d'une nouvelle classe thérapeutique, l'Imeglimine peut prétendre à un prix élevée au Japon, et assez élevé en Corée du Sud.

Ces conditions favorables ont permis de développer un modèle de prévisions de ventes au Japon et Corée du Sud, dont le pic atteindrait environ 800 millions de dollars (USD) en cumulé, et de 200 millions de dollars (USD) en Chine, huit ans après son lancement.

4. Enfin la Société a noué de fortes relations au cours des années avec différents laboratoires pharmaceutiques régionaux. Ceci a permis de présenter le plan de développement de l'Imeglimine à plusieurs laboratoires, qui l'ont reçu favorablement, et ce qui a également permis de l'améliorer en prenant en compte leurs commentaires.

6.5.7.3. Réaliser un partenariat global de premier plan avec un laboratoire pharmaceutique

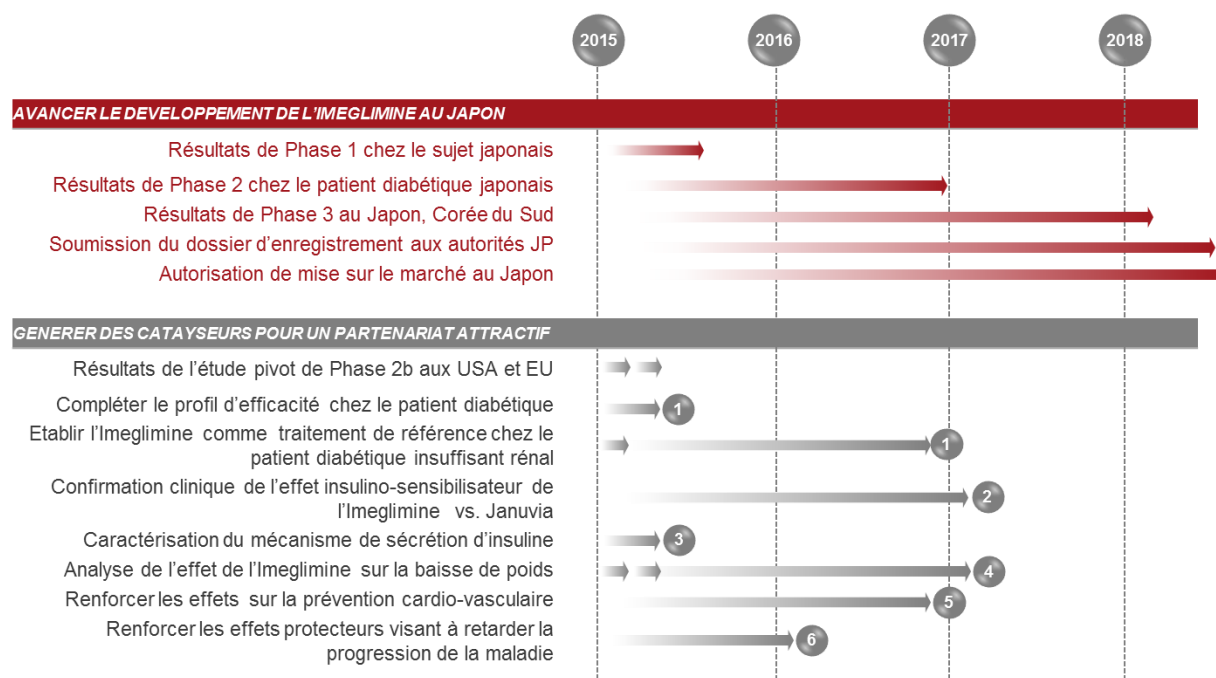
Compte tenu de la place des Etats-Unis dans le marché du diabète de type 2, il est important de développer ce candidat médicament sur ce territoire, afin de bien le valoriser. L'étude de phase 2b étant terminée, la Société estime que le profil du candidat médicament devrait être compétitif pour le marché américain et européen :

- 1^{er} représentant d'une nouvelle classe thérapeutique les Glimines ;
- Mécanisme d'action innovant et unique, permettant de traiter les défauts principaux du diabète de type 2 ;
- Traitement par voie orale ;
- Produit prêt à entrer en phase 3 ;
- Bénéfice clinique démontré sur plus de 600 patients, avec une bonne efficacité en monothérapie et en association avec les 2 principaux produits du marché, associé à une sécurité d'emploi très satisfaisante ;
- Bénéfice attendu sur la protection cardiovasculaire et sur la préservation de la masse des îlots bêta et leur capacité de réponse à l'hyperglycémie ;
- Breveté mondialement ;
- Prix de revient industriel attractif et largement documenté par Merck Serono.

La Société travaille à la signature d'un partenariat avec un industriel, dans les meilleures conditions possibles, étant entendu que les résultats de l'étude pivot de phase 2b représentent un facteur favorable pour voir aboutir ces discussions de partenariat.

6.5.7.4. Synthèse et timing estimé d'exécution de la stratégie de développement de l'Imeglimine

Les objectifs figurant dans le calendrier ci-dessous sont donnés à titre indicatif et reposent sur un déroulement habituellement constaté du processus d'approbation réglementaire et de l'exécution des études cliniques (cf. section 4.1 « Risques liés aux produits et au marché de la Société » du présent document de base).



6.5.8. Le potentiel de marché de l'Imeglimine

La Société a réévalué régulièrement le potentiel de prise de part de marché de l'Imeglimine, en fonction de l'évolution du marché et des résultats du produit au décours de son développement. Ce potentiel est élevé compte-tenu du profil cible du produit et des résultats obtenus. Le marché du diabète de type 2 est dans une telle dynamique que, comme mentionné précédemment, même de simples produits « me-too » pourraient prendre des parts de marché conséquentes.

La Société s'est appuyée -dans sa dernière évaluation- sur une étude de marché *ad hoc*, réalisée par la société SKIM Research au Pays-Bas, familière des enquêtes par le biais du web auprès des médecins spécialistes et généralistes. Cette étude quantitative a été réalisée aux Etats-Unis, en France, en Allemagne et en Angleterre. Un total de 895 médecins a été interviewé, pour moitié des médecins généralistes et pour moitié des diabétologues, endocrinologues. Le profil cible de l'Imeglimine leur a été présenté ainsi que, sur la base des connaissances de la Société, le profil attendu de différents produits en développement pouvant avoir été lancés avant l'Imeglimine sur le marché.

Les différents résultats obtenus, qualitatifs et quantitatifs, sont les suivants :

- Le profil de tolérance et de sécurité d'emploi, de même que le mécanisme d'action sont les avantages clefs perçus pour le produit cible ;
- Environ 60% des médecins déclarent être prêts à prescrire le profil de produit présenté ;
- Pour que le produit cible prenne des parts de marché significatives, il devra être remboursé ;
- Le produit cible serait prescrit principalement en association avec la metformine, ce qui se produit le plus souvent en 2ème et 3ème intention, comme cela a été le cas pour tous les nouveaux produits ayant atteint le marché ces dix dernières années (Actos®, Avandia®, Januvia®, ...) ;
- Au global, selon les résultats de l'étude de marché, l'Imeglimine atteindrait environ 10% de part de marché en nombre de patients.

Dans un marché très concurrentiel où le médicament standard, la metformine, capte environ 59% du marché, le fait que le produit cible soit capable de capter près de 10% du marché en nombre de patients souligne son profil de produit à fort potentiel.

Poxel a ajouté à cette étude une étude de prix, réalisée dans les mêmes pays par une société experte de ces thématiques, Simon-Kucher & Partners.

Des payeurs publics et privés (22) de ces 5 pays ont été interrogés toujours sur la base du profil cible de l'Imeglimine. Ils ont unanimement confirmé que le meilleur comparateur pour déterminer le prix du produit cible serait la sitagliptine, compte-tenu de la nouveauté mécanistique de l'Imeglimine et de ses premiers résultats d'efficacité comme de tolérance. Le prix ex-producteur se situerait entre 1 et 1,20€ par jour en Europe et entre 6,77 et 8 dollars (USD) par jour aux Etats-Unis. Le prix au Japon a été également déterminé à partir du prix de la sitagliptine.

Ces estimations de parts de marché et de prix portent le potentiel de vente mondial du produit cible au pic à plus de 4 Md€, sur une base annuelle. Ce chiffre correspond au potentiel de chiffre d'affaires développé du produit et non au potentiel de chiffre d'affaires consolidé par la Société dans la mesure où la Société a pour stratégie de licencier son candidat médicament à un partenaire laboratoire pharmaceutique. La Société entend par cette stratégie générer son chiffre d'affaires par les paiements et redevances que le partenaire laboratoire pharmaceutique lui fera selon les conditions négociées dans le contrat de licence.

6.6. PXL770 - Pionnier sur une nouvelle classe de produit convoitée traitant à la fois le diabète de type 2 et les dyslipidémies

6.6.1. En quoi il est intéressant de cibler directement l'AMPK⁸⁵

L'ensemble du monde vivant a développé les mécanismes nécessaires à son adaptation métabolique en réponse à des contraintes externes variables (déficits en apport énergétiques : glucose, acides aminés, oxygène... ou augmentation de la demande énergétique : croissance, exercice physique,...). L'activité physique est un déterminant important pour prévenir et contrôler le diabète de type 2. Les

⁸⁵ Adenosine Mono Phosphate activated protein Kinase ou protéine kinase activée par l'adénosine mono phosphate

adaptations métaboliques multiples engendrées au cours de l'exercice physique permettent d'améliorer le contrôle glycémique et/ou retarder l'installation du diabète de type 2. Il est aujourd'hui bien établi que la contraction musculaire conduit à l'activation de l'AMPK. Ainsi il est communément admis qu'une partie des effets bénéfiques à court terme de l'exercice sur la sensibilité à l'insuline et le transport de glucose dans le muscle squelettique soit médiée par le biais de l'activation de l'AMPK. L'activation de l'AMPK mime également les effets de l'exercice à long-terme avec notamment l'induction des gènes liés au métabolisme oxydatif. Autant d'éléments confirmant que l'AMPK de par son rôle de senseur métabolique joue un rôle clé dans la régulation coordonnée du métabolisme énergétique, de la prise alimentaire et de la sensibilité des tissus à de nombreux signaux métaboliques et hormonaux. Ces propriétés confèrent donc à cette enzyme un rôle de cible pharmacologique à visée métabolique (diabète, insulino-résistance, obésité) et cardiologique (ischémie cardiaque, complications liées au diabète)⁸⁶.

6.6.2. Structure et régulation de l'AMPK

L'AMPK est une enzyme hétérotrimérique⁸⁷ comprenant une sous-unité catalytique ($\alpha 1$ ou $\alpha 2$) et deux sous-unités régulatrices ($\beta 1$ ou $\beta 2$ et $\gamma 1$, $\gamma 2$ ou $\gamma 3$) qui sont toutes codées par des gènes différents. Compte tenu du nombre d'isoformes⁸⁸, il est possible de former 12 combinaisons hétérotrimériques $\alpha\beta\gamma$ différentes.

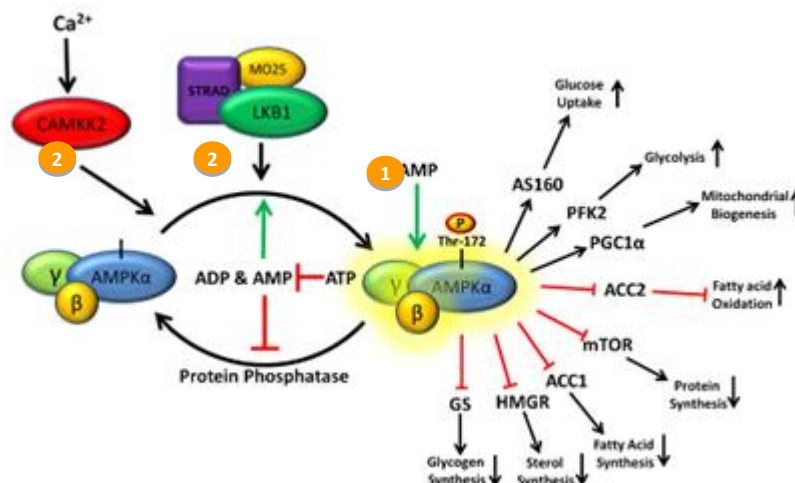
L'AMPK est régulée par 2 mécanismes : **1** par régulation allostérique et **2** par phosphorylation.

- 1** L'activation allostérique de l'AMPK est spécifique de l'AMP et d'analogues proches comme le ZMP (AICAR).
- 2** Le principal mode d'activation de l'AMPK est sa phosphorylation (réversible) . Les principales kinases responsables de cette phosphorylation sont la CaMKK β (Ca²⁺/calmodulin-dependent protein kinase β) et la kinase suppresseur de tumeurs nommée : LKB1 (liver kinase B1). A l'inverse, l'AMPK est inactivée par déphosphorylation grâce à des phosphatases (PP1, PP2A et PP2C). Ces phosphatases participent donc pleinement à la régulation de l'activité de l'AMPK.

⁸⁶ Foretz, M et al., (2006) Medecine sciences 22, 381-388

⁸⁷ [protéine](#) composée de trois sous-unités distinctes

⁸⁸ différentes formes que peut prendre une même protéine



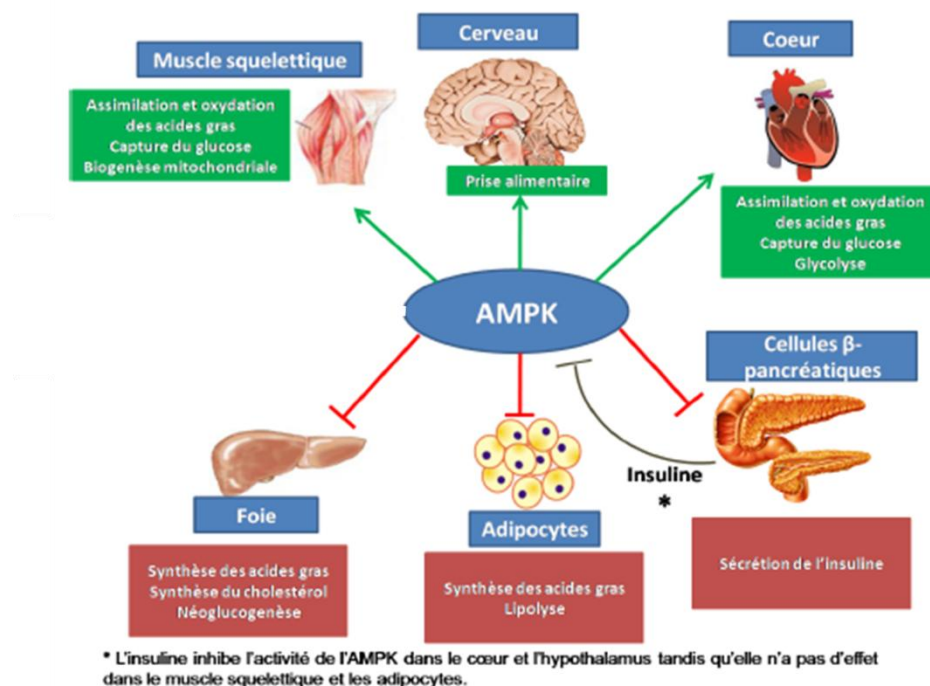
Modèle actuel d'activation de l'AMPK et de ses effets métaboliques

Source : Srivastava, R. A et al., (2012)⁸⁹

6.6.3. Rôles principaux de l'AMPK dans les tissus

Chaque tissu possède sa propre combinaison du complexe hétérotrimérique $\alpha\beta\gamma$ de l'AMPK. Par conséquent, il est tout à fait logique d'observer des actions différenciées de l'AMPK pour un tissu donné. Toutefois, le rôle principal de l'AMPK dans toutes les cellules demeure celui de gérer les réserves énergétiques des cellules en activant les voies cataboliques productrices d'ATP et en inhibant les voies anaboliques consommant l'ATP. Le rôle de l'AMPK a été principalement étudié dans les organes impliqués dans la production et dans l'utilisation de l'énergie tels que le foie, le muscle squelettique, le tissu adipeux, le cœur, le pancréas et le système nerveux central.

⁸⁹ Srivastava, R. A et al., (2012) Journal of Lipids Research 53, 2490-2514



Rôles principaux de l'AMPK dans les tissus. L'AMPK restaure un fonctionnement normal des voies métaboliques dérégulées chez le patient diabétique.

Source : Société

Dans le foie, les effets majeurs de l'activation de l'AMPK comprennent l'inhibition de la synthèse des acides gras (inhibition de Acetyl CoA Carboxylase, Fatty Acid Synthase FAS), du cholestérol (inhibe l'HMG-CoA Réductase), du glycogène, de la néoglucogenèse, et l'activation de la β -oxydation des acides gras (levée de l'inhibition de la carnitine palmytoyltransferase 1, CPT-1)⁹⁰.

Au niveau musculaire, son activation induite par l'exercice physique favorise la captation des acides gras libres et leur β -oxydation⁹¹. Elle permet également d'induire la biogenèse mitochondriale⁹², d'augmenter la capture du glucose²⁶ et d'inhiber la synthèse du glycogène²⁵.

L'AMPK du tissu adipeux, lorsqu'elle est activée, inhibe la synthèse des acides gras (lipogenèse), la différenciation adipocytaire et la lipolyse⁹³.

Dans le cœur, l'AMPK stimule la captation du glucose et augmente sa dégradation par la glycolyse. De même, les acides gras libres sont assimilés puis dégradés par la β -oxydation⁹⁴.

Dans le cerveau, plus précisément l'hypothalamus, l'activation de l'AMPK semble avoir des effets sur la régulation de l'appétit : elle stimulerait la prise alimentaire tandis que son inhibition la réduirait⁹⁵, d'où l'intérêt que le produit ne passe pas la barrière hémato-encéphalique, ce qui est le cas des produits de la Société.

⁹⁰ Hardie, D.G., et al. (2003) FEBS Lett. 546, 113-120.

Carling, D. et al. (1989) Biochim. Biophys. Acta. 1012, 81-86.

⁹¹ Merrill, G.F. et al., (1997) Am. J. Physiol. 273, E1107-E1112.

⁹² Zong, H. et al. (2002) Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A. 99, 15983-15987.

⁹³ Daval, M. et al. (2006) J. Physiol. 574, 55-62.

⁹⁴ Webster, I. et al. (2010) Cardiovasc. J. Afr. 21, 72-78.

⁹⁵ Andersson, U. et al., (2004) J. Biol. Chem. 279, 12005-12008

Au niveau du pancréas, l'AMPK inhibe la synthèse et la sécrétion de l'insuline par répression du gène codant pour cette hormone⁹⁶. L'AMPK intervient donc dans la régulation du métabolisme lipidique, glucidique, la synthèse protéique et la biogénèse mitochondriale.

La régulation de la synthèse des acides gras (lipogénèse) s'effectue à deux niveaux, à court terme et à long terme. A court terme, l'AMPK phosphoryle rapidement et directement ses substrats. L'AMPK contrôle le devenir des acides gras en réduisant le taux de malonyl-CoA intracellulaire qui est à la fois un précurseur essentiel à la synthèse des acides gras et un inhibiteur de l'oxydation mitochondriale des acides gras. L'AMPK régule aussi la néoglucogénèse hépatique en contrôlant l'homéostasie du glucose principalement via l'inhibition de l'expression des gènes néoglucogéniques (PEPCK et G6Pase) et de la production hépatique de glucose⁹⁷.

L'activation de l'AMPK est également capable de réprimer la synthèse protéique par l'inhibition de la voie mTOR/S6K1 via la phosphorylation de TSC2 en amont de mTOR et via la phosphorylation du complexe 1 (raptor) de mTOR (mTORC1)⁹⁸.

Enfin l'AMPK est capable de réguler la biogénèse mitochondriale par phosphorylation et activation de PGC-1 α (PPAR γ -Coactivateur-1 α). Il en résulte alors une plus grande capacité oxydative mitochondriale⁹⁹.

En résumé, l'AMPK joue un rôle central dans la régulation des voies métaboliques des principaux tissus impliqués dans la physiopathologie du diabète : le foie, le muscle et le tissu adipeux. L'activation de l'AMPK va stimuler la dégradation des acides gras, va diminuer le stockage des lipides en augmentant leur utilisation et en diminuant leur synthèse. Cette activation va également diminuer la production de glucose par le foie et augmenter son utilisation par le muscle. Ces phénomènes concourent à réguler l'hyperglycémie, la dyslipidémie et la stéatose¹⁰⁰ du diabétique.

6.6.4. L'AMPK : une cible thérapeutique ?

L'insulino-résistance et l'hyperinsulinisme sont la marque du syndrome métabolique tout comme l'obésité viscérale et la dyslipidémie et sont des facteurs prédisposant pour le diabète de type 2, l'athérosclérose et les maladies cardiovasculaires. L'exercice physique et la diète sont connus depuis longtemps pour augmenter la sensibilité à l'insuline et diminuer la prévalence de ces désordres métaboliques. L'identification de l'AMPK et de son activation par l'exercice physique et la restriction calorique ont conduit à l'étude des effets de l'activation de l'AMPK sur l'insulino-résistance et le syndrome métabolique. Ces observations couplées avec des constats épidémiologiques que les maladies associées au syndrome métabolique (diabète de type 2, hypertension, athérosclérose, maladies cardiovasculaires) ont une prévalence diminuée chez les sujets physiquement actifs et la démonstration que l'exercice physique régulier améliore la sensibilité globale à l'insuline, suggère un rôle centrale de l'AMPK dans la régulation de la sensibilité à l'insuline. Ceci a été démontré aussi bien chez l'animal, dans des modèles physiopathologiques génétiquement obèses (souris ob/ob, rat ZDF), rendus obèses par un régime gras (high fat diet rodent) ou génétiquement déficient en AMPK, que chez des patients souffrant du syndrome de Cushing¹⁰¹.

⁹⁶ Richards, S.K. et al., (2005) J. Endocrinol. 187, 225-235.

⁹⁷ Lochhead, P.A. et al., (2000) Diabetes. 49, 896-903

⁹⁸ van, V.W. et al. (2011) Oncogene. 30, 2289-2303.

⁹⁹ Canto, C.Auwerx, J. (2010) Cell Mol. Life Sci. 67, 3407-3423.

¹⁰⁰ accumulation de graisse (triglycérides) dans la cellule du foie ou du muscle

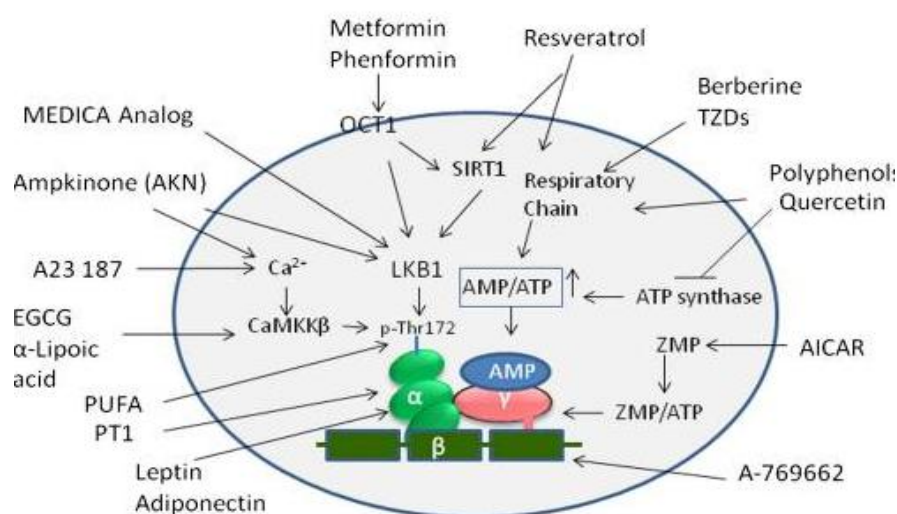
¹⁰¹ Neil B. Ruderman et al. (2013) J Clin Invest. 123(7): 2764–2772.

En résumé, l'activation pharmacologique de l'AMPK doit permettre de diminuer l'accumulation des triglycérides dans les tissus insulino-sensibles tels que le foie et le muscle squelettique en limitant leur synthèse et en favorisant leur oxydation. L'activation de l'AMPK réduit la stéatose hépatique et musculaire. Ceci va permettre une amélioration de la signalisation de l'insuline dans ces tissus et donc la restauration de la sensibilité à l'insuline. Ces effets sont également renforcés par l'action de l'AMPK sur l'inhibition de la production excessive de glucose et sur l'augmentation de la captation déficiente du glucose par le muscle. Au total, l'activation de l'AMPK devrait contribuer à restaurer un contrôle glycémique normal chez le patient diabétique mais également à diminuer la dyslipidémie/hypercholestérolémie associée et donc à diminuer les complications cardiovasculaires du diabète.

Activation directe ou indirecte ?

Certains activateurs agissent indirectement sur l'AMPK en limitant la production mitochondriale d'ATP et augmentant le ratio AMP/ATP qui sera à l'origine de l'activation. C'est le cas de composés comme le Resveratrol, la Berberine, les TZDs et la metformine ou la classe des biguanides en général. De nombreux dérivés de plantes (polyphénols, berberine,...) activent l'AMPK, en particulier l'Epigallocatechine gallate active AMPK via CaMKK β . Les hormones adipokines, leptine, et adiponectine activent également l'AMPK en influençant la sous-unité α indirectement.

D'autres activateurs agissent directement sur l'AMPK. La molécule de synthèse « 5-aminoimidazole-4-carboxamide ribonucléoside » (AICAR) a aussi été caractérisée comme étant un agoniste de l'AMPK. Ce composé est un analogue de l'AMP. Le produit Abbott A-769662, une petite molécule chimique de synthèse active l'AMPK probablement en se liant au niveau de la sous-unité β . Le composé PT1 semble activer l'AMPK en levant l'inhibition du domaine auto-inhibiteur de la sous-unité α .



Les principaux activateurs connus de l'AMPK et leur mode d'activation de l'AMPK⁸⁷

Source : Société

Les activateurs indirects de l'AMPK tel que la metformine ou les TZDs ont fait la preuve clinique de l'intérêt d'activer l'AMPK mais ils ont soit un profil d'effet incomplet (metformine : pas d'effet sur les lipides), soit des effets secondaires limitant leur utilisation (TZDs). Les activateurs directs étudiés jusqu'à présents ont démontré un profil pharmacologique plus intéressant avec un effet beaucoup plus marqué que les activateurs indirects sur le contrôle du métabolisme lipidique, sur l'amélioration de la stéatose hépatique et musculaire et donc sur l'insulino-résistance et le contrôle glycémique (source Société). Cependant, à ce jour, aucun activateur direct de l'AMPK n'a pu encore être étudié en clinique à la connaissance de la Société, soit parce que non biodisponible oralement et donc non

administrable par voie orale (A-769662), soit à cause d'un profil de sécurité insuffisant (PT1), soit à cause d'une puissance d'activation de l'AMPK trop modeste, soit parce que pas assez sélectif (AICAR, PT1, A-769662, Debio 930/MT63-78, ampikinone).

Il est donc important de découvrir des produits qui activent directement l'AMPK avec une puissance suffisante pour obtenir le profil pharmacologique attendu mais également sélectif pour avoir un profil de sécurité optimal. Ces produits devront avoir un profil pharmacocinétique leur permettant d'être administrés oralement et de pouvoir activer l'AMPK dans les tissus cibles (foie, muscle squelettique, tissu adipeux) mais sans activer l'AMPK au niveau central pour ne pas stimuler la prise alimentaire.

La Société a optimisé et développe un candidat médicament activant directement l'AMPK et répondant à toutes ces problématiques : le PXL770.

6.6.5. Avec 61 études précliniques déjà réalisées, PXL770 devrait entrer en phase 1 en 2015

6.6.5.1. Description et bénéfices thérapeutiques attendus

Le PXL770 est un activateur direct de la protéine kinase activée par l'AMP (AMPK, AMP-activated protein kinase) indiqué pour le traitement du diabète de type 2 et des désordres lipidiques et cardiovasculaires associés. Le PXL770, en activant l'AMPK, diminue la production endogène de glucose et de lipides (lipogenèse), et augmente également l'utilisation du glucose par le muscle squelettique de façon indépendante de l'insuline. Le PXL770 permet ainsi, en diminuant la toxicité engendrée par l'apport excessif de gras, de restaurer le bon fonctionnement de l'insuline et d'améliorer le contrôle du taux de sucre, d'acides gras et de cholestérol dans le sang et les tissus. Le PXL770 est un traitement administré par voie orale en monothérapie ou en combinaison à d'autres antidiabétiques. Il sera donc particulièrement adapté au sujet diabétique de type 2, obèse, insulino-résistant et ayant une stéatose hépatique.

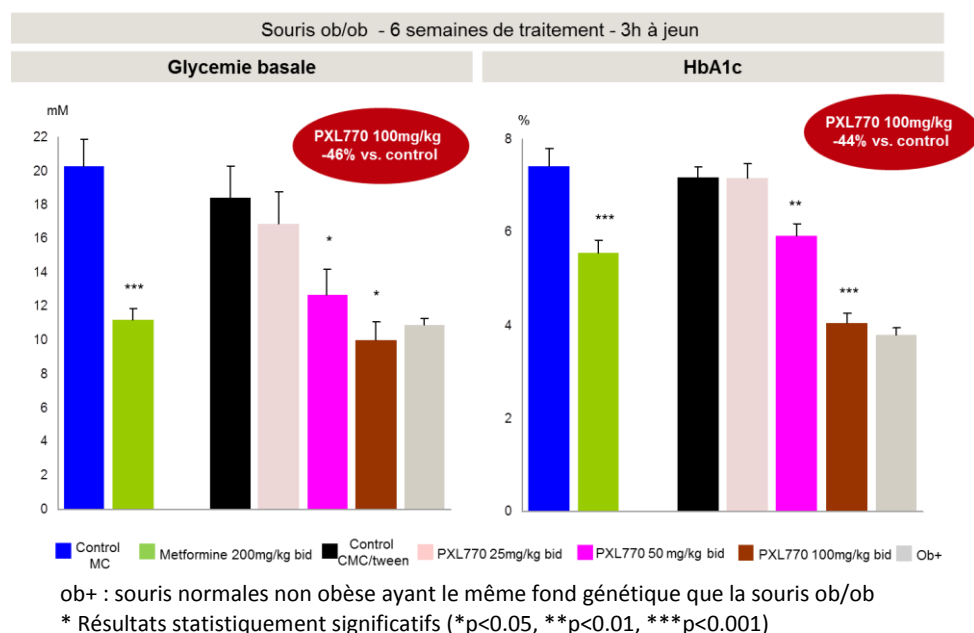
6.6.5.2. Origine

Le PXL770 est issu d'un processus de design rationnel de nouveaux activateurs directs de l'AMPK basé sur le développement de relations structure-activité de l'AMPK et sur une cascade de screening comprenant des tests cellulaires fonctionnels et des études sur des modèles physiopathologiques rongeurs. Ce processus de recherche a été initié au sein des laboratoires de Merck Serono puis finalisé par Poxel. Le PXL770 a été découvert et est actuellement développé par Poxel.

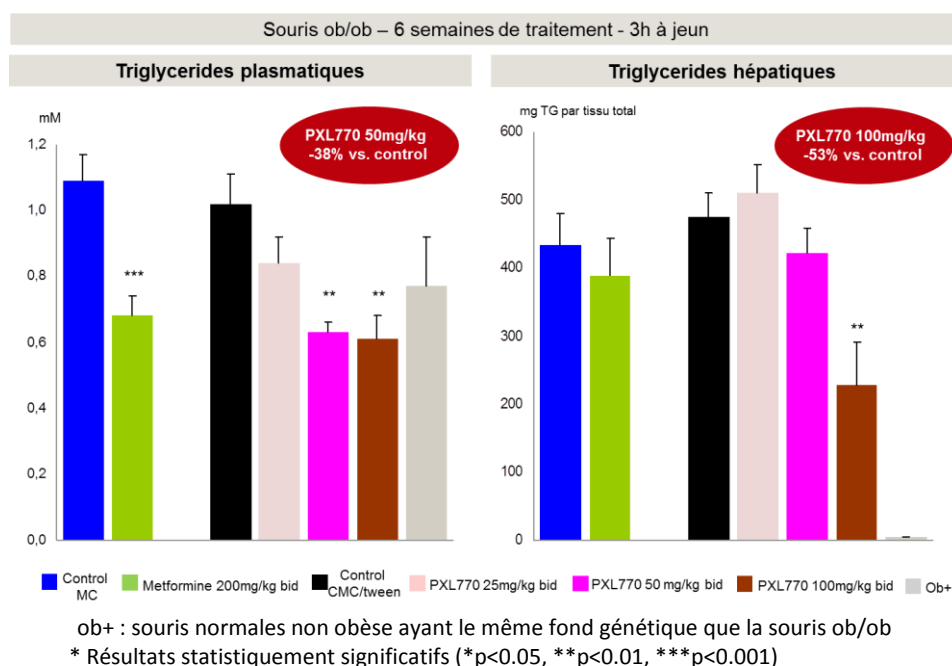
6.6.5.3. Stade de développement

Le PXL770 est en fin de développement préclinique et prêt à entrer en étude clinique de phase 1. L'ensemble des études précliniques (pharmacologie spécifique, pharmacologie de sécurité, ADME et toxicologie) supportant l'évaluation clinique du PXL770 ont été effectuées en adéquation avec les normes de qualité (Bonnes Pratiques de Laboratoires, Bonnes Pratiques cliniques, Bonnes Pratiques de Fabrication) et les exigences réglementaires de la FDA, de l'EMA, comme les normes ICH. Le PXL770 a été évalué dans plus de 30 études de développement préclinique *in-vitro* et *in-vivo* chez l'animal pour caractériser son profil d'activité pharmacologique. Plusieurs études ont ainsi permis de décrire le mécanisme par lequel PXL770 se lie et active l'AMPK. Les activités antihyperglycémique, hypolipémiante et anti-stéatosique du PXL770 ont été évaluées dans plusieurs modèles physiopathologiques. A titre d'exemple, les graphiques suivants montrent les effets antidiabétique, hypolipémiant et anti-stéatosique du PXL770 chez des souris obèses, diabétiques et dyslipidémiques

(souris ob/ob vs souris normale non obèse ob/+) après administration orale de doses croissantes de PXL770.



Effet antihyperglycémique du PXL770 (Source : Société)



Effet antihypertriglycéridémique du PXL770 (Source : Société)

Des données récentes, dont la publication est prévue sur 2015, montrent que le PXL770 améliore la sensibilité à l'insuline dans un modèle physiopathologique de souris diabétiques, insulino-résistantes et intolérantes au glucose (souris *High Fat High Sucrose Diet*).

A ce jour, le programme de développement préclinique comprend 13 études de pharmacologie de sécurité et de toxicologie. Toutes les études conduites jusqu'à présent chez l'animal montrent que le PXL770 est très bien toléré en dose unique et après administrations répétées sans aucun signe

majeur de toxicité. Le PXL770 a été administré par voie orale pendant 28 jours chez le rat et chez le chien, la dose sans effet adverse a été de 1500mg/kg/j chez le rat et entre 100mg/kg/j et 300mg/kg/j chez le chien.

Le profil pharmacocinétique du produit a également été caractérisé dans 3 espèces animales (souris, rat et chien) au cours d'une dizaine d'études *in-vitro* et *in-vivo*. Ces études ont permis de construire un modèle PK/PD pour la prédiction du profil pharmacocinétique et de la dose active chez l'homme.

Le procédé de synthèse du PXL770 est également en cours d'optimisation. Il comporte actuellement 10 étapes, utilisant des réactifs courants. Des lots de 6kg ont été fabriqués, selon les normes de Bonnes Pratiques de Fabrication. Une stabilité d'une durée de 18 mois est actuellement disponible. Plusieurs améliorations du procédé en cours ont été testées, visant à réduire le nombre d'étape (un procédé en 5 étapes pourrait être faisable), à augmenter le rendement et à faciliter l'industrialisation.

Au niveau galénique, des gélules ont été développées afin d'être utilisées dans la phase 1 qui devrait démarrer en 2015. Une stabilité d'une durée de 1 an est actuellement disponible. La suite du développement pharmaceutique devra être travaillée en parallèle du développement clinique du produit.

6.6.5.4. Plan de développement clinique envisagé

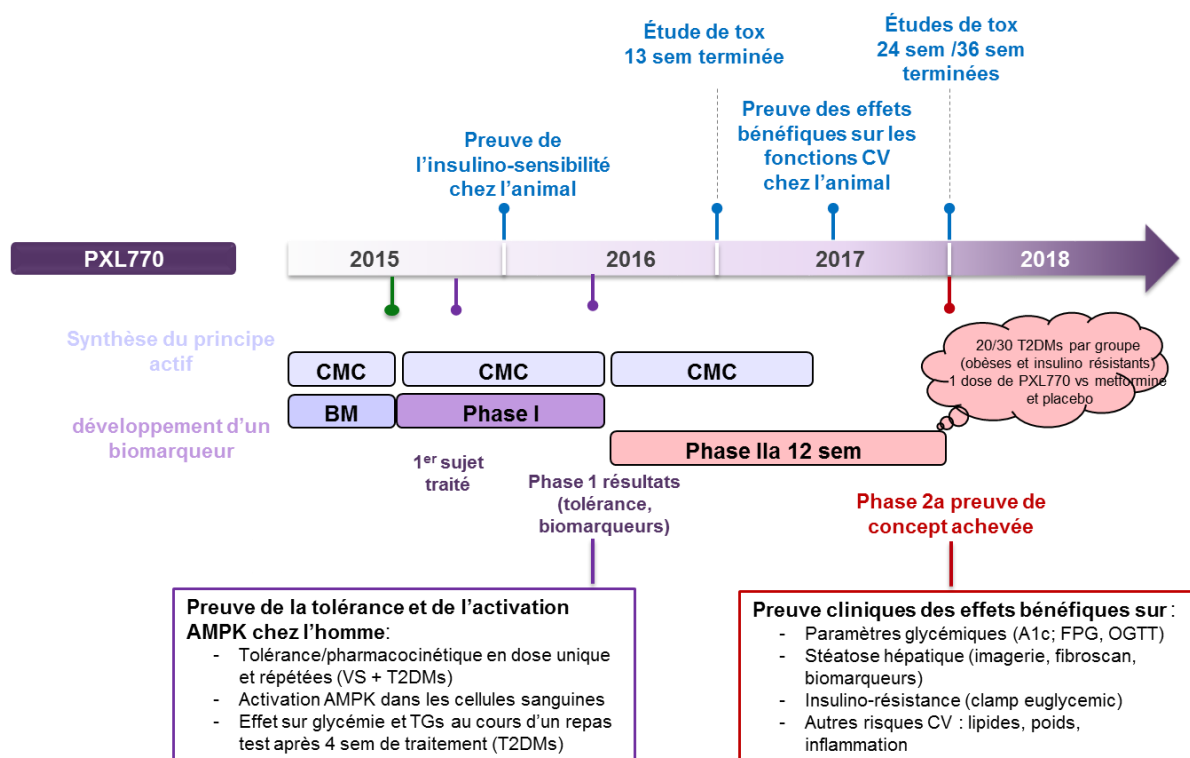
La première étape du développement clinique consistera à étudier le profil pharmacocinétique, de tolérance et de sécurité du PXL770 chez l'homme après dose croissante unique. La première dose administrée à l'homme sera déterminée sur la base des résultats d'efficacité et de toxicologie obtenus chez l'animal et en suivant les recommandations émises par l'EMA et la FDA. Le profil de pharmacocinétique, tolérance et sécurité du PXL770 sera ensuite évalué après des doses croissantes mais en administrations répétées. Lors de ces études de phase 1, des sujets diabétiques de type 2 seront également inclus dans l'étude de façon à étudier l'effet du PXL770 sur la tolérance au glucose au cours d'un test de tolérance oral au glucose (absorption d'une solution de glucose) chez le sujet diabétique après 2 semaines ou 4 semaines d'administrations répétées. Au cours de ces études de phases 1 chez le sujet sain ou diabétique, l'efficacité du PXL770 à activer l'AMPK présente au niveau des cellules sanguines sera également évaluée afin de pouvoir être ultérieurement validée comme biomarqueur de l'activité du produit.

L'étude de phase 2a ayant pour objectif la preuve de l'efficacité du PXL770 dans la population cible, consistera à démontrer son effet bénéfique sur l'insulino-résistance au cours d'un clamp euglycémique hyperinsulinique. Cette étude aura aussi comme objectif de montrer l'effet bénéfique du PXL770 sur la stéatose hépatique ainsi que de confirmer la bonne tolérance du produit chez des patients diabétiques après 12 semaines de traitement. Cette étude sera conduite chez des patients diabétiques obèses avec une insulino-résistance et une stéatose hépatique avérée. Ces patients seront traités pendant 12 semaines avec une dose de PXL770 ou de metformine. L'effet du PXL770 sur la sensibilité à l'insuline, la tolérance au glucose, la stéatose hépatique sera ainsi comparé à l'effet de la metformine.

En parallèle des études cliniques, et pour soutenir le programme de développement clinique, des études de toxicologie et de métabolisme seront poursuivies, en particulier des études de toxicologie générale en traitement chronique de 3 mois puis de 9-12 mois chez le rat et le chien.

L'étude de phase 1 devrait démarrer en milieu d'année 2015, avec des résultats attendus pour le premier trimestre 2016.

Les objectifs figurant dans le calendrier ci-dessous reposent sur un déroulement habituellement constaté de l'exécution des études cliniques (cf. section 4.1 « Risques liés aux produits et au marché de la Société » du présent document de base).



6.7. Organisation de la Société

6.7.1. Une structure légère, dirigée par un comité exécutif expérimenté et composée d'un personnel hautement qualifié

Pour assurer le développement de ses produits, la Société s'appuie sur une équipe dynamique, hautement qualifiée, avec une expérience significative dans de grands groupes pharmaceutiques.

La Société emploie à ce jour 11 personnes, dont un mandataire social, et 10 CDI. Plus de 80% de l'effectif est affecté aux activités de Recherche et Développement, les 20% restant étant affectés aux opérations de *business development* et à la direction administrative et financière. L'effectif comprend 1 médecin, 5 pharmaciens, 4 PhD (dont certains sont médecin ou pharmaciens), 2 scientifiques, un diplômé d'expertise-comptable et une responsable administrative. L'équipe est composée de 3 hommes et 8 femmes.

Un comité exécutif de 6 personnes dirige la Société (cf. organigramme section 17 du présent document de base). Les membres de ce comité exécutif ont collectivement une expertise qui couvre la chaîne de valeur nécessaire au développement d'un nouveau médicament. Tous ont occupé des postes à forte responsabilité dans de grands groupes, avec pour la plupart, une expérience clé au sein de la franchise Diabète de laboratoires pharmaceutiques de renom.

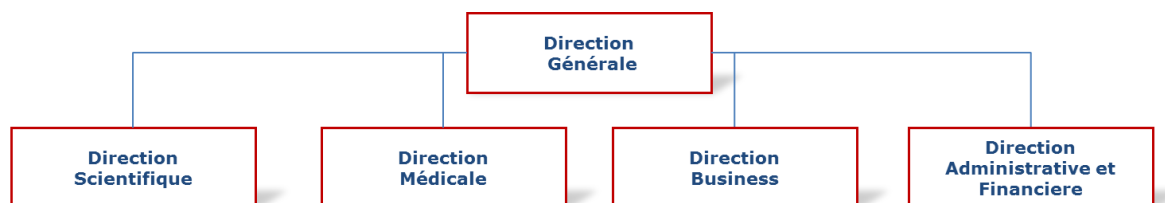
	<p>Thomas KUHN, Co-Fondateur et Directeur Général</p> <p>Docteur en Pharmacie (Lyon – France) & MBA (Ashridge – UK)</p> <p>15 ans d'expérience dans l'industrie pharmaceutique (Generics UK et Merck Serono)</p> <p>A dirigé la stratégie et le développement Diabète au sein de Merck Serono (produits en développement et commercialisés), avant de diriger le désinvestissement des actifs R&D, ayant conduit à la création de Poxel suite à la réalisation d'un accord de licence avec Merck Serono.</p>
	<p>Eric MASSOU, Directeur Administratif et Financier</p> <p>Diplômé d'expertise-comptable & EM Strasbourg Business School (Finance) & Business Economics and Social Studies (Trinity College Dublin - Erasmus)</p> <p>21 ans d'expérience dans la gestion et le financement des entreprises</p> <p>10 ans d'expérience chez E&Y et Mazars en audit légal et financier puis 7 ans à la direction financière d'un groupe industriel européen spécialisé dans la production d'emballage plastique.</p>
	<p>Pascale FOUQUERAY, Co-Fondateur et Directeur Médical</p> <p>Docteur en Médecine (Angers-France), Endocrinologue (Paris-France) & Docteur en Sciences (Paris-France)</p> <p>14 ans d'expérience dans l'industrie pharmaceutique (Merck Serono)</p> <p>Responsable du développement clinique exploratoire de molécules dans le diabète, l'obésité et la goutte chez Merck Serono, en particulier les stratégies permettant d'améliorer la compréhension des mécanismes d'action et d'atteindre la preuve du concept en terme d'efficacité.</p>

	<p>Sebastien BOLZE, Co-Fondateur et Directeur Scientifique</p> <p>Docteur en Pharmacie (Lyon – France) & Thèse de Doctorat en pharmacocinétique et métabolisme</p> <p>15 ans d'expérience dans l'industrie pharmaceutique (Merck Serono ; Fournier Pharma ; Solvay Pharmaceuticals)</p> <p>A dirigé plusieurs départements : ADME, unité globale multidisciplinaire de sélection des candidats précliniques (jusqu'à 120 ETP dans 3 pays)</p> <p>A contribué à de nombreux projets de recherche et à de nombreux développement de produits dans les maladies métaboliques (diabète de type 2, dyslipidémie, athérosclérose).</p>
	<p>Pascale MALGOUYRES, Co-Fondateur et Directeur du Business</p> <p>Docteur en Pharmacie (Lyon – France) & DEA de pharmacocinétique clinique (Institut de Pharmacie Industrielle – Lyon – France)</p> <p>28 ans d'expérience dans l'industrie pharmaceutique (Eli Lilly & Cie, Procter & Gamble Pharmaceuticals, Anphar-Roland et Merck Serono)</p> <p>A dirigé la franchise Diabète de Merck Serono (marketing & ventes) ayant atteint un chiffre d'affaires mondial de plus de 350 M€ avant le désinvestissement</p> <p>A développé un réseau international autour de grands Laboratoires pharmaceutiques (licensing, business development & alliances) et de leaders d'opinion.</p>
	<p>Sophie BOZEC, Co-Fondateur et Directeur Recherche Diabète</p> <p>Docteur en Biologie (Paris 7 - France)</p> <p>16 ans d'expérience dans l'industrie pharmaceutique (Lipha/Merck Serono)</p> <p>A dirigé une équipe de recherche diabète et géré des projets de recherche transversaux au sein de Merck Serono avant de participer à la création et au développement de Poxel.</p>

Cette équipe s'est entourée de conseils scientifiques composés d'experts de renoms en diabétologie, en développement clinique et de nouvelles formulations, afin de recueillir leur avis sur les résultats obtenus lors du développement des produits de la Société, ainsi que sur les prochaines étapes de R&D. La composition et le rôle de ces conseils scientifiques sont détaillés en section 11.1 « Recherche et développement » du présent document de base.

6.7.2. Organisation des opérations

Quatre directions gèrent les opérations de la Société :



- **Direction scientifique** : Composée de 3 personnes, elle définit la stratégie de recherche et de développement non clinique, définit le design des études à réaliser puis organise et pilote la sous-traitance de ces études. Elle s'appuie sur un réseau de sous-traitants et d'équipes académiques pour la réalisation de ces études. Elle développe et entretient continuellement ce réseau afin d'avoir une relation de proximité avec les équipes et une bonne réactivité. La direction scientifique met également tout en œuvre pour assurer un niveau de qualité *ad hoc* pour les études menées (BPL, BPF, BPC...). Elle possède toutes les compétences requises en chimie, fabrication, analytique, packaging, pharmacologie, pharmacocinétique et toxicologie en interne ou par l'intermédiaire de consultants externes. Elle fait également appelle à un réseau d'experts internationaux pour challenger sa stratégie et le design de ses études. Elle travaille en étroite collaboration avec la direction médicale pour lui apporter le soutien nécessaire dans le design et la réalisation des études cliniques à visées pharmacocinétiques et/ou mécanistiques, de façon également à assurer une bonne transition de la préclinique à la clinique.
- **Direction médicale** : Composée de 5 personnes, elle définit la stratégie de développement clinique en partenariat avec les directions scientifique et business. Elle établit le design des études à réaliser en tenant compte des objectifs et des contraintes tout en s'assurant de la faisabilité. Elle sélectionne les sous-traitants et contrôle toutes leurs activités lors de la réalisation des études cliniques, en s'assurant qu'elles sont menées dans le respect des bonnes pratiques cliniques. Enfin elle analyse en détail les résultats, qui seront ensuite soumis à un comité d'experts internationaux choisi par la Société pour discussion et validation avant toute exploitation extérieure.
- **Direction business** : Pascale Malgouyres possède une connaissance étendue de tous les acteurs globaux et régionaux dans la marché du diabète de type 2. Elle s'appuie sur une société tierce spécialisée dans les relations de business development et participe à tous les salons de partenariat. Elle assure également la communication corporate de la Société et la communication scientifique, en lien avec une société de relations presse et une société de publications médicales.
- **Direction administrative et financière** : Composée de 2 personnes, elle gère les opérations comptables et financières courantes, prévoit et anticipe les besoins de trésorerie en recherchant les ressources adéquates pour la réalisation des projets engagés par la Société, contrôle les coûts et structure les procédures administratives pour limiter au maximum les facteurs de risques financiers détaillés dans la section 4 du présent document de base.

6.8. Glossaire

- **Accident d'ischémie-reperfusion** : accident endommageant le cœur, provoqué par la reprise d'une circulation sanguine normale après une ischémie cardiaque, c'est à dire après la diminution de l'apport sanguin au niveau du cœur
- **Adenosine Mono Phosphate activated protein Kinase** ou protéine kinase activée par l'adénosine mono phosphate
- **Apoptose** : processus de mort cellulaire
- **Artériopathie des membres inférieurs** : atteinte obstructive des artères des membres inférieurs
- **Athérosclérose** : une maladie dans laquelle les artères sont obstruées par des plaques qui contiennent du cholestérol, des lipides, et des débris cellulaires.
- **bid** : bis in die, 2 fois par jour
- **Biodisponibilité** : proportion de la quantité de médicament administrée par voie orale atteignant le sang
- **Capacité oxydante** : capacité à dégrader les nutriments
- **Cellules endothéliales** : couche la plus interne des vaisseaux sanguins, en contact avec le sang
- **Clamp euglycémique hyperinsulinique**: technique permettant de mesurer la résistance à l'insuline, de mesurer l'effet de l'insuline sur l'utilisation du glucose par l'organisme ainsi que son effet sur la production hépatique de glucose
- **Comorbidité** : présence simultanée de plusieurs troubles
- **Condition néoglucogénique** : qui favorise la synthèse de glucose
- **Cytochromes P450** : enzymes du métabolisme des médicaments
- **DAG** : Diacylglycerol
- **DNID** : diabète non insulino-dépendant ou diabète de type 2
- **Dyslipidémies** : une concentration anormale de lipides (cholestérol, triglycérides, ...) dans le sang. C'est un facteur de risque de maladies cardiovasculaires
- **eNos** : endothelial Nitric Oxide Synthase
- **Enzyme hétérotrimérique** : protéine composée de trois sous-unités distinctes
- **Flexibilité métabolique** : capacité de l'organisme à réguler la vitesse de dégradation des nutriments en fonction de leur apport. Un patient diabétique est dans un état d'inflexibilité métabolique, c'est-à-dire que son organisme est incapable d'augmenter la dégradation des nutriments face un apport augmenté

- **Glycémie post-prandiale** : taux de sucre dans le sang après le repas
- **Homothétique** : de manière proportionnée
- **Isoformes** : différentes formes que peut prendre une même protéine
- **Myocarde** : tissu musculaire du cœur
- **Pharmacocinétique** : l'étude du devenir d'une substance active contenue dans un médicament après son administration dans l'organisme.
- **Pouvoir mutagénique** : production de mutation dans le génome
- **Stéatose hépatique** : accumulation de graisse (triglycérides) dans la cellule du foie
- **Substrat**: molécule utilisée comme produit de départ dans une réaction chimique catalysée par une enzyme
- **Tératogénicité**: production de malformations chez le fœtus

7. ORGANIGRAMME

7.1. Organigramme juridique

Néant, la Société ne détenant aucune filiale ou participation.

7.2. Sociétés du Groupe

Néant

7.3. Flux financiers du Groupe

Non applicable

8. PROPRIETES IMMOBILIERES, USINES ET EQUIPEMENTS

8.1. Propriétés immobilières et équipements

8.1.1. Propriétés immobilières louées

Le siège social de la Société est situé dans des locaux occupés au titre d'un bail commercial, pour héberger son équipe de développement clinique :

Adresse	200 Avenue Jean Jaurès – 69007 Lyon
Superficie	Bureaux de 160 m ² , 2 emplacements de parking
Durée	15 janvier 2009 – 15 janvier 2018
Redevance annuelle HT	34 232 €

Depuis février 2013, la Société loue une place de parking supplémentaire sous la forme d'un bail précaire renouvelable mensuellement, pour une redevance annuelle s'élevant à 1 008 € HT.

La Société occupe également des bureaux au titre d'un contrat de sous-location de 12 mois renouvelable tacitement chaque année :

Adresse	47 rue de Liège, 75008 Paris
Superficie	Bureaux de 17 m ²
Durée	1er janvier 2014 – 31 décembre 2014
Loyer annuel HT	14 400 €

8.1.2. Autres immobilisations corporelles

Les principales immobilisations corporelles détenues par la Société sont présentées dans la note 4 de l'annexe aux comptes établis en IFRS figurant à la section 20.1 « Comptes IFRS établis pour les exercices clos les 31 décembre 2011, 31 décembre 2012 et 31 décembre 2013 » du présent document de base.

8.2. Questions environnementales

La nature des activités de la Société n'entraîne pas de risque significatif pour l'environnement.

9. EXAMEN DE LA SITUATION FINANCIERE ET DU RESULTAT

La Société qui ne dispose ni de filiale, ni de participation au 31 décembre 2013, a établi en plus de ses comptes annuels conformes aux normes comptables françaises, des comptes sociaux retraités en normes IFRS telles qu'adoptées par l'Union européenne, aux titres des exercices 2011, 2012 et 2013, publiés sur une base volontaire.

Le lecteur est invité à lire les informations qui suivent relatives à la situation financière et aux résultats de la Société avec l'ensemble du présent document de base et notamment les états financiers de la Société établis en normes IFRS figurant à la section 20.1 « Comptes IFRS établis pour les exercices clos les 31 décembre 2011, 31 décembre 2012 et 31 décembre 2013 » ainsi que les informations financières semestrielles des premiers semestres 2014 et 2013 établis en normes IFRS figurant à la section 20.4 « Informations financières semestrielles » du présent document de base.

Les états financiers établis en normes comptables françaises pour l'exercice clos au 31 décembre 2013 figurent à la section 26.1 « Comptes statutaires établis pour les exercices clos les 31 décembre 2011, 31 décembre 2012 et 31 décembre 2013 » du présent document de base. Les différences entre les comptes présentés selon les normes françaises et les normes IFRS sont présentées dans la note 25 des annexes aux états financiers IFRS présentées à la section 20.1 « Comptes IFRS établis pour les exercices clos les 31 décembre 2011, 31 décembre 2012 et 31 décembre 2013 » du présent document de base. Les comptes établis en normes IFRS présentent un état du résultat par destination.

9.1. Présentation générale

9.1.1. Présentation générale

La Société a été immatriculée le 11 mars 2009 et a pour objet social la recherche et développement de nouvelles stratégies thérapeutiques et de nouvelles spécialités pharmaceutiques. Ses travaux de recherche sont orientés sur le traitement du diabète de type 2.

Les activités poursuivies par la Société au cours des différents exercices présentés peuvent être regroupées sous un unique segment : le développement de molécules innovantes et premières dans leur classe pour le traitement du diabète de type 2.

A ce stade, la Société ne réalise pas de chiffre d'affaires et consacre près de 90% de ses coûts d'exploitation à des fins de recherche. La Société s'appuie sur une structure de coûts fixes réduite et a largement recours à la sous-traitance, notamment pour la réalisation de ses essais précliniques et cliniques.

Depuis sa création, la Société a été financée par :

- des augmentations de capital ;
- un emprunt obligataire convertible en actions ;
- les remboursements reçus au titre du crédit d'impôt recherche ;
- la subvention octroyée par Merck Serono lors de la création de la Société ;
- des aides à l'innovation et des subventions d'OSEO ; et

- une subvention FEDER du Grand Lyon.

9.1.2. Chiffre d'affaires et produits opérationnels

Comme elle n'est pas encore en phase de commercialisation de ses produits, la Société a, jusqu'à présent enregistré des produits opérationnels liés uniquement aux subventions reçues et du CIR.

La Société bénéficie du CIR depuis sa création. Le CIR est un crédit d'impôt offert 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). Le CIR est constaté en produit au titre de l'exercice concerné.

Sur la période 2011-2014, la Société a bénéficié de deux subventions significatives :

- la première, octroyée en 2009, par le Grand Lyon et le programme FEDER, relative aux « nouvelles approches thérapeutiques dans le traitement des infections chroniques par le virus de l'hépatite B » (projet Natheb), dont le produit s'élève respectivement à 17 K€ et 46 K€ en 2013 et 2012 ; Poxel a contribué à cette approche en mettant à disposition sa connaissance de la cible qui est aussi bien mobilisée dans le cadre du diabète de type 2 que dans l'hépatite B ; et
- la seconde, octroyée courant 2011 par OSEO, sur les fonds FEDER, d'un montant de 233 K€, dans le cadre du programme de « Développement et sélection d'un nouveau médicament activateur AMPK pour traitement du diabète ».

Enfin, des subventions complémentaires de respectivement 16 K€, 209 K€, 6 K€ ont été reconnues en produit opérationnel au titre des exercices 2011, 2012 et 2013 en normes IFRS par la Société. Elles traduisent l'avantage octroyé à la Société résultant de l'économie de charges d'intérêts constituée par les avances remboursables à taux zéro consenties par OSEO (cf. note 11.2 des annexes aux états financiers IFRS présentées à la section 20.1 « Comptes IFRS établis pour les exercices clos les 31 décembre 2011, 31 décembre 2012 et 31 décembre 2013 » du présent document de base).

9.1.3. Recherche et développement – Sous-traitance

En raison des risques et incertitudes liés aux autorisations réglementaires et au processus de recherche et de développement, les six critères d'immobilisation prévus par la norme IAS 38 pour activer les frais de développement ne sont pas réputés remplis avant l'obtention de l'autorisation de mise sur le marché (AMM). Par conséquent, les frais de développement internes intervenant avant l'obtention de l'AMM, principalement composés des coûts des études cliniques (principalement sous-traitées), sont comptabilisés en charges, sur la ligne Frais de recherche et développement, dès lors qu'ils sont encourus.

Les principales dépenses de recherche et développement sont :

- des coûts de sous-traitance, études et recherches pour la réalisation des études cliniques sur l'Imeglimine et précliniques sur le PXL770 ; et
- des charges de personnel des 10 membres de l'équipe R&D ;

- des honoraires de propriété intellectuelle qui comprennent des frais de protection des brevets.

En 2013, la Société a consacré 9,1 M€ au développement de ses 2 projets principaux, Imeglimine et PXL770, contre 8,7 M€ en 2012 et 10,4 M€ en 2011 (cf. section 6 « Aperçu des activités » du présent document de base pour plus d'informations).

La Société consacre également une part non négligeable de ses ressources à la protection de sa propriété intellectuelle en déposant des brevets et demandes de brevets au niveau international (cf. section 11 « Recherche et développement, brevets, licences et autres droits de propriété intellectuelle » du présent document de base).

La structure interne de recherche et développement de la Société comprend 10 personnes avec un haut niveau de qualification. La réalisation des tests et de toutes les études cliniques est sous-traitée à des laboratoires externes.

9.1.4. Frais généraux et administratifs

La Société s'est organisée de manière à fonctionner avec un niveau minimal de frais généraux et administratifs, de manière à concentrer l'utilisation de ses ressources à des fins de recherche et développement. Les frais généraux et administratifs sont principalement constitués :

- des rémunérations de l'équipe administrative ;
- des honoraires d'avocats et de conseils extérieurs ;
- des frais de déplacements ; et
- des paiements fondés sur des actions.

9.1.5. Charges et produits financiers :

Les produits financiers sont principalement composés des gains de changes, des intérêts perçus et des gains sur les cessions de valeurs mobilières.

Les charges financières sont principalement composées :

- de la variation de la juste valeur des obligations convertibles (cf. note 11.3 des annexes aux états financiers IFRS présentées à la section 20.1 « Comptes IFRS établis pour les exercices clos les 31 décembre 2011, 31 décembre 2012 et 31 décembre 2013 » du présent document de base) ;
- de la variation de la juste valeur de la dette relative au Contrat MS (cf. note 11.4 des annexes aux états financiers IFRS présentées à la section 20.1 « Comptes IFRS établis pour les exercices clos les 31 décembre 2011, 31 décembre 2012 et 31 décembre 2013 » du présent document de base) ;
- des intérêts calculés au titre des avances remboursables ; et

- des pertes de changes.

9.1.6. Principaux facteurs ayant une incidence sur l'activité

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.

Au regard du stade de développement de la Société, les principaux facteurs ayant une incidence sur son activité, sa situation financière, ses résultats, son développement et ses perspectives sont :

- l'ampleur des programmes de R&D ainsi que le respect de leur calendrier d'avancement ;
- l'obtention de subventions et d'avances remboursables ;
- l'existence de dispositifs fiscaux incitatifs pour les sociétés mettant en œuvre des activités de recherches d'ordre technique et scientifique (Crédit d'Impôt Recherche et exonérations fiscales JEI) ; et
- les variations de la juste valeur des dettes évaluées à la juste valeur par le compte de résultat.

9.2. Evénements post-clôture

Les principaux événements post-clôture sont :

- L'augmentation de capital souscrite par Bpifrance Participations pour un montant de 5M€ en juillet 2014 ;
- La conversion du solde des obligations convertibles en actions en juillet 2014 ; et
- La mise en place d'un contrat de Venture Loan avec Kreos comprenant (i) un emprunt obligataire non convertible d'un montant maximum de 8 M€, souscrit par Kreos en juillet 2014, (ii) l'émission d'un nombre maximum de 220 000 bons de souscription d'actions de préférence A (dont 137 500 ont été émis le 25 juillet 2014) au profit de la société Kreos Capital IV (Expert Fund) et (iii) le consentement de nantissements de comptes bancaires, nantissement de créances et nantissement de certains droits de propriété intellectuelle (se référer à la section 22.4 « Venture Loan avec Kreos Capital IV (UK) Limited » du présent document de base pour une description détaillée dudit contrat) ;

Bien que présentant des capitaux propres négatifs à hauteur de 25,5 M€ au 30 juin 2014, les événements post-clôture présentés ci-dessus sont de nature à rétablir ses fonds propres à court et moyen terme :

- La conversion du solde des obligations convertibles ainsi que l'augmentation de capital intervenues en juillet 2014 sont venues renforcer les fonds propres respectivement de 21 M€ et 5 M€.

Ainsi, au 31 juillet 2014, après ces opérations et avant prise en compte du résultat du mois de juillet 2014, les fonds propres de la Société sont légèrement positifs.

- Par ailleurs, la Société présente au passif une dette vis-à-vis de Merck Serono dont la juste valeur s'élève à 7,6 M€ au 30 juin 2014. Cette dette sera intégrée aux fonds propre en cas d'introduction en bourse.

Cf. note 1.4 des annexes aux états financiers IFRS présentées à la section 20.4 « Informations financières semestrielles » du présent document de base.

9.3. Analyse des comptes intermédiaires

9.3.1. Formation du résultat opérationnel et du résultat net

La Société n'a pas réalisé de chiffre d'affaires sur le premier semestre 2014. Ses produits opérationnels s'analysent comme suit :

Chiffre d'affaires et produits opérationnels

CHIFFRE D'AFFAIRES ET PRODUITS OPERATIONNELS (Montants en euros)	30/06/2014 Non Audité	30/06/2013 Non Audité
Chiffre d'affaires	0	0
Recherche et développement		
Crédit d'impôt recherche	1 045 069	1 026 951
Subventions FEDER / Grand Lyon	1 845	-2 927
Subvention OSEO	0	0
Subventions / avances OSEO	0	5 857
Autres produits	0	0
Total chiffre d'affaires et produits opérationnels	1 046 914	1 029 881

Les produits opérationnels sont liés à l'activité de recherche de la Société et l'analyse de leur variation ne présente pas de caractère pertinent au regard de l'activité de la Société. Les subventions reçues sont présentées à la section 10.1.3 « Financement par avances remboursables et subventions » du présent document de base.

Charges opérationnelles

La Société a poursuivi son effort continu en matière de recherche et développement au cours du premier semestre 2014 sur les projets Imeglimine et PXL770 (cf. section 6 « Aperçu des activités » du présent document de base pour plus d'informations).

Les frais de recherche et développement au cours des exercices présentés se ventilent comme suit :

RECHERCHE ET DEVELOPPEMENT (Montants en euros)	30/06/2014 Non Audité	30/06/2013 Non Audité
Charges de personnel	473 361	499 573
Païement fondés sur des actions	329 796	19 444
Sous-traitance, études et recherches	2 334 425	2 332 733
Honoraires propriété intellectuelle	249 583	154 309
Rémunérations Interm. Honoraires	19 301	48 040
Primes d'assurance	39 761	30 032
Déplacements, Missions et Réceptions	39 097	32 038
Locations	21 011	22 359
Documentation, formations	1 819	7 983
Autres impôts et taxes	4 414	5 959
Frais de Recherche et Développement	3 512 569	3 152 469

En particulier, la sous-traitance correspond à la poursuite des essais cliniques sur le candidat médicament Imeglimine, en phase 2 de développement, dans le cadre d'un programme clinique visant notamment à confirmer l'efficacité du produit en monothérapie et déterminer la dose optimale, ainsi que renforcer la connaissance du mécanisme d'action.

L'évolution des honoraires de propriété intellectuelle est principalement liée au calendrier des approbations de brevets selon les pays, qui explique des variations non linéaires des coûts.

L'évolution des paiements fondés sur des actions provient des attributions de BSA et BSPCE décidées au cours du semestre (cf. section 21.1.4 « Valeurs mobilières convertibles, échangeable ou assorties de bons de souscription » du présent document de base pour plus d'informations).

Les frais généraux et administratifs au cours des exercices présentés se ventilent comme suit :

FRAIS GENERAUX ET ADMINISTRATIFS (Montants en euros)	30/06/2014 Non Audité	30/06/2013 Non Audité
Charges de personnel	291 229	174 705
Païement fondés sur des actions	460 789	93 062
Locations	13 053	7 488
Déplacements, Missions et Réceptions	134 506	78 837
Entretien et réparation	11 653	9 051
Frais postaux et télécommunications	11 169	8 611
Primes d'assurance	5 727	3 530
Publicité, Relations extérieures	350	4 315
Rémunérations Interm. Honoraires	313 207	157 699
Documentation et formation	56	28 243
Services bancaires et assimilés	3 333	2 507
Sous-traitance, études et recherches	24 443	6 920
Amortissement des immobilisations	6 553	7 731
Autres impôts et taxes	2 742	1 996
Divers	12 636	6 683
Frais Généraux et Administratifs	1 291 444	591 378

En particulier, l'évolution des paiements fondés sur des actions provient de l'attribution des BSA et BSPCE décidées au cours du semestre (cf. section 21.1.4 « Valeurs mobilières convertibles, échangeable ou assorties de bons de souscription » du présent document de base pour plus d'informations). L'évolution des honoraires est liée aux frais générés par le projet d'introduction en bourse.

Résultat financier

PRODUITS ET CHARGES FINANCIERS (Montants en euros)	30/06/2014 Non Audité	30/06/2013 Non Audité
Variation de la juste valeur OC	(2 049 160)	(692 407)
Autres charges financières	(14 496)	(11 369)
Produits financiers	20 612	76 684
Variation de la juste valeur dette Merck Serono	(4 997 136)	(44 281)
(Pertes) et gains de change	0	0
Total produits et charges financiers	(7 040 180)	(671 374)

Au 30 juin 2014, le résultat financier est principalement composé :

- des charges financières liées à la variation de la juste valeur de l'emprunt obligataire convertible émis en octobre 2012 (cf. note 11.3 des annexes aux états financiers IFRS présentées à la section 20.4 « Informations financières semestrielles » et la section 10.1.2.1 « Obligations convertibles en actions » du présent document de base.) ;
- des charges financières liées à la variation de la juste valeur de l'engagement de payer une indemnité à Merck Serono en cas de cession de la Société liée au Contrat MS (cf. note 11.4 des annexes aux états financiers IFRS présentées à la section 20.4 « Informations financières semestrielles » et à la section 10.1.5.2 « Obligations au titre d'autres contrats » du présent document de base.

Impôt sur les sociétés

Compte tenu des déficits antérieurs et de résultats courants avant impôt semestriels négatifs, la Société n'a pas enregistré de charge d'impôts sur le 1^{er} semestre 2013 et le 1^{er} semestre 2014.

Résultats semestriels

La perte semestrielle s'élève à 10 797 K€ au 30 juin 2014 contre 3 385 K€ au 30 juin 2013.

9.3.2. Analyse du bilan

Actifs non courants

Les immobilisations corporelles sont principalement constituées de matériel de bureau et informatique, la baisse de leur valeur nette étant liée aux amortissements annuels.

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

La Société n'a pas réalisé d'investissement significatif sur le premier semestre 2014.

Actifs courants

ACTIFS COURANTS (Montants en euros)	30/06/2014 Non Audité	31/12/2013 Audité
Stocks	0	0
Clients et comptes rattachés	0	0
Autres créances	4 759 764	4 265 067
Tr�sor�rie et équivalents de tr�sor�rie	3 733 014	7 971 401
Total actifs courants	8 492 778	12 236 468

Les compte bancaires créditeurs sont présentés au passif du bilan en dette financière court terme (406 K  au 30 juin 2014, 0,8 K  au 31 décembre 2013). La somme de la tr sor rie active et de la tr sor rie passif constitue la tr sor rie nette (3 327 K  au 30 juin 2014 contre 7 971 K  au 31 décembre 2013).

L'augmentation des autres créances provient de l'augmentation de la créance de crédit d'impôt recherche (1 045 K  au titre du premier semestre 2014), compensée par la diminution des créances de TVA.

Capitaux propres

Les capitaux propres s'établissent à -25 445 K  au 30 juin 2014 contre -20 010 K  au 31 décembre 2013.

Cette diminution s'explique essentiellement par :

- la perte enregistrée sur le 1er semestre 2014 (10 797 K ) ;
- l'enregistrement en diminution de la prime d'émission des frais encourus sur la période par la Société pour 618 K  dans le cadre du projet d'introduction en bourse ;
- compensées par l'augmentation de capital liée à la conversion d'une partie des obligations convertibles (5 154 K ) et la souscription des BSA par leurs bénéficiaires (30 K ).

Passifs non courants

Les passifs non courants sont principalement composés des avances remboursables perçues et n'évoluent pas de manière significative sur le premier semestre 2014.

Passifs courants

Les passifs courants ont connu sur la période une diminution liée principalement à la conversion d'une partie des obligations convertibles, compensée partiellement par l'évolution de la juste valeur des obligations convertibles subsistantes.

9.4. Comparaison des comptes des trois derniers exercices

9.4.1. Formation du résultat opérationnel et du résultat net

9.4.1.1. Chiffre d'affaires et produits opérationnels

La Société n'a pas réalisé de chiffre d'affaires sur les exercices 2011, 2012 et 2013. Ses produits opérationnels pour les exercices clos le 31 décembre 2011, 31 décembre 2012 et 31 décembre 2013 s'analysent comme suit :

CHIFFRE D'AFFAIRES ET PRODUITS OPERATIONNELS (Montants en euros)	31/12/2013 Audité	31/12/2012 Audité	31/12/2011 Audité
Chiffre d'affaires	0	0	0
Recherche et développement			
Crédit d'impôt recherche	2 913 064	2 310 304	2 713 990
Subventions FEDER / Grand Lyon	17 983	46 959	995
Subvention OSEO	0	0	232 998
Subventions / avances OSEO	5 857	208 949	15 909
Autres produits	0	0	0
Total chiffre d'affaires et produits opérationnels	2 936 904	2 566 213	2 963 892

Les produits opérationnels sont liés à l'activité de recherche de la Société et l'analyse de leur variation ne présente pas de caractère pertinent au regard de l'activité de la Société. Les subventions reçues sont présentées à la section 10.1.3 « Financement par avances remboursables et subventions » du présent document de base.

9.4.1.2. Charges opérationnelles par fonction

Frais de recherche et développement

En 2013, la Société a consacré la majeure partie de ses efforts de recherche et développement sur les projets Imeglimine et PXL770 (cf. section 6 « Aperçu des activités » du présent document de base pour plus d'informations).

Les frais de recherche et développement au cours des exercices présentés se ventilent comme suit :

RECHERCHE ET DEVELOPPEMENT (Montants en euros)	31/12/2013 Audité	31/12/2012 Audité	31/12/2011 Audité
Charges de personnel	1 016 235	911 541	826 814
Païement fondés sur des actions	24 685	56 124	67 656
Sous-traitance, études et recherches	7 484 508	7 165 312	8 931 514
Honoraires propriété intellectuelle	317 492	349 422	337 198
Rémunérations Interm. Honoraires	67 344	56 932	64 027
Primes d'assurance	56 676	41 940	37 836
Déplacements, Missions et Réceptions	47 059	58 022	46 484
Locations	43 102	42 284	34 229
Documentation, formations	14 992	7 702	12 205
Autres impôts et taxes	9 541	9 255	7 671
Frais de Recherche et Développement	9 081 634	8 698 535	10 365 634

En particulier, sur les 3 années présentées, les variations de la sous-traitance s'expliquent par la poursuite des essais cliniques sur le candidat médicament Imeglimine, en phase 2 de développement, dans le cadre d'un programme clinique visant notamment à démontrer le bénéfice d'associer l'Imeglimine avec les principaux antidiabétiques du marché.

Ceci représente, sur la période 2011-2013, un total de huit études cliniques. Six études sont terminées et deux sont toujours en cours de réalisation. La répartition des coûts par année est directement liée à l'avancée opérationnelle des études.

Frais généraux et administratifs

Les frais généraux et administratifs au cours des exercices présentés se ventilent comme suit :

FRAIS GENERAUX ET ADMINISTRATIFS (Montants en euros)	31/12/2013 Audité	31/12/2012 Audité	31/12/2011 Audité
Charges de personnel	361 680	317 495	314 432
Païement fondés sur des actions	99 700	63 761	132 049
Locations	15 420	14 750	13 044
Déplacements, Missions et Réceptions	168 991	162 405	141 443
Entretien et réparation	15 602	16 915	15 685
Frais postaux et télécommunications	17 970	25 263	25 515
Primes d'assurance	15 120	10 148	7 130
Publicité, Relations extérieures	15 666	37 512	88 162
Rémunérations Interm. Honoraires	357 377	299 488	293 838
Documentation et formation	16 030	1 579	255
Services bancaires et assimilés	4 844	6 267	6 728
Sous-traitance, études et recherches	7 335	1 526	213 181
Amortissement des immobilisations	15 391	15 334	13 684
Autres impôts et taxes	3 413	3 228	2 923
Divers	13 638	11 637	11 745
Frais Généraux et Administratifs	1 128 178	987 309	1 279 814

La structure de la Société est stable entre 2011 et 2013.

Le montant de sous-traitance sur les frais généraux en 2011 correspond à des frais d'étude de marché et de « pricing » pour le candidat médicament principal de la Société.

9.4.1.3. Résultat financier

PRODUITS ET CHARGES FINANCIERS (Montants en euros)	31/12/2013 Audité	31/12/2012 Audité	31/12/2011 Audité
Variation de la juste valeur OC	(10 965 716)	(93 858)	
Autres charges financières	(25 775)	(22 133)	(1 133)
Produits financiers	109 295	122 546	126 908
Variation de la juste valeur dette Merck Serono	(2 297 590)	(27 253)	(171 602)
(Pertes) et gains de change	0	1 988	103 427
Total produits et charges financiers	(13 179 787)	(18 711)	57 600

En 2013, le résultat financier est principalement composé :

- des charges financières liées à la variation de la juste valeur de l'emprunt obligataire convertible émis en octobre 2012 (cf. note 11.3 des annexes aux états financiers IFRS présentées à la section 20.1 « Comptes IFRS établis pour les exercices clos les 31 décembre 2011, 31 décembre 2012 et 31 décembre 2013 » et la section 10.1.2.1 « Obligations convertibles en actions » du présent document de base.) ;
- des charges financières liées à la variation de la juste valeur de l'engagement de payer une indemnité à Merck Serono en cas de cession de la Société liée au Contrat MS (cf. note 11.4 des annexes aux états financiers IFRS présentées aux sections 20.1 « Comptes IFRS établis pour les exercices clos les 31 décembre 2011, 31 décembre 2012 et 31 décembre 2013 » du présent document de base) et à la section 10.1.5.2 « Obligations au titre d'autres contrats » du présent document de base.

9.4.1.4. Impôt sur les sociétés

La Société n'a pas enregistré de charge d'impôt sur les sociétés.

La Société dispose au 31 décembre 2013 de déficits fiscaux indéfiniment reportables en France pour un montant de 35 525 K€ (contre 25 338 K€ au 31 décembre 2012 et 15 941 K€ au 31 décembre 2011). En France, pour les exercices clos à partir du 31 décembre 2012, l'imputation de ces déficits est plafonnée à 1 M€, majoré de 50% de la fraction des bénéfices excédant ce plafond. Le solde non utilisé du déficit reste reportable sur les exercices suivants, et est imputable dans les mêmes conditions sans limitation dans le temps.

Le taux d'impôt applicable à la Société est le taux en vigueur en France, soit 33,33%.

Des actifs d'impôt différé sont comptabilisés au titre des pertes fiscales reportables, lorsqu'il est probable que la Société disposera de bénéfices imposables futurs sur lesquels ces pertes fiscales non utilisées pourront être imputées. En application de ce principe, aucun impôt différé actif n'est comptabilisé dans les comptes de la Société au-delà des impôts différés passifs.

9.4.1.5. Résultat de base par action

Le résultat de base par action est calculé en divisant le bénéfice net revenant aux actionnaires de la Société par le nombre moyen pondéré d'actions en circulation au cours de l'exercice (avant prise en compte de la division du nominal par 20 intervenue le 28 mars 2014).

RESULTAT DE BASE PAR ACTION (Montants en euros)	31/12/2013 Audité	31/12/2012 Audité	31/12/2011 Audité
Résultat de l'exercice	(20 452 696)	(7 138 342)	(8 623 956)
Nombre moyen pondéré d'actions en circulation	389 990	389 990	344 688
Résultat de base par action (�/action)	(52,44)	(18,30)	(25,02)
Résultat dilué par action (�/action)	(52,44)	(18,30)	(25,02)

9.4.2. Analyse du bilan

9.4.2.1. Actifs non courants

ACTIFS NON COURANTS (Montants en euros)	31/12/2013 Audité	31/12/2012 Audité	31/12/2011 Audité
Goodwill	0	0	0
Immobilisations incorporelles	146	510	0
Immobilisations corporelles	20 566	32 211	39 535
Autres actifs financiers non courants	8 618	12 539	8 915
Total actifs non courants	29 330	45 260	48 450

Les immobilisations corporelles sont principalement constituées de matériel de bureau et informatique, la baisse de leur valeur nette étant liée aux amortissements annuels.

Les actifs financiers non courants sont constitués de dépôts de garantie versés dans le cadre de contrats de location simple des locaux pour les exercices clos les 31 décembre 2011, 2012 et 2013.

9.4.2.2. Actif circulant

ACTIFS COURANTS (Montants en euros)	31/12/2013 Audité	31/12/2012 Audité	31/12/2011 Audité
Stocks	0	0	0
Clients et comptes rattachés	0	0	0
Autres créances	4 265 067	3 196 453	3 643 611
Trésorerie et équivalents de trésorerie	7 971 401	4 941 208	6 482 776
Total actifs courants	12 236 468	8 137 661	10 126 387

La trésorerie et les équivalents de trésorerie se composent de dépôts bancaires à court terme et de SICAV monétaires.

Du fait de l'absence d'activité commerciale à ce stade de développement, la Société ne présente pas de stocks ni de créances clients à l'actif.

Les autres créances incluent principalement :

- les crédits impôts recherche constatés au cours des exercices de référence (2 714 K€ en 2011, 2 310 K€ en 2012 et 2 913 K€ en 2013) et dont le remboursement est intervenu (2011, 2012) ou doit intervenir (2013) au cours de l'exercice suivant ;
- la TVA déductible ou les crédits de TVA ;
- les charges constatées d'avances.

9.4.2.3. Capitaux propres

CAPITAUX PROPRES (Montants en euros)	31/12/2013 Audité	31/12/2012 Audité	31/12/2011 Audité
Capital	194 997	194 997	194 997
Primes d'émission et d'apport	352 772	347 772	347 772
Réserve de conversion	-	-	-
Réserves - part de groupe	(105 294)	6 910 603	15 428 925
Résultat - part du groupe	(20 452 696)	(7 138 342)	(8 623 955)
Capitaux propres, part du Groupe	(20 010 221)	315 030	7 347 739
Intérêts ne conférant pas le contrôle			
Total des capitaux propres	(20 010 221)	315 030	7 347 739

Le capital social au 31 décembre 2013 est fixé à 194 997 à divisé en 389 990 actions entièrement souscrites et libérées.

Les variations nettes des capitaux propres de la Société sur les exercices 2011, 2012 et 2013 résultent principalement de la conjugaison :

- des pertes annuelles reflétant les efforts que la Société a consacrés notamment aux travaux de recherche et développement ;
- des variations positives liées aux levées de fonds réalisées en 2011.

En mars 2014 une réduction de capital a eu lieu, décrite dans les  v nements post-clôture en note 1.4 des annexes aux  tats financiers IFRS présentées à la section 20.1 « Comptes IFRS établis pour les exercices clos les 31 décembre 2011, 31 décembre 2012 et 31 décembre 2013 » du présent document de base.

9.4.2.4. Passifs non courants

PASSIFS NON COURANTS (Montants en euros)	31/12/2013 Audité	31/12/2012 Audité	31/12/2011 Audité
Engagements envers le personnel	85 311	62 186	32 296
Dettes financières non courantes	726 925	693 602	85 224
Dettes d'exploitation et autres dettes non courantes	0	0	0
Provisions et autres dettes non courantes	0	0	0
Impôts différés passifs	0	0	0
Passifs non courants	812 237	755 788	117 520

Les dettes financières non courantes correspondent à la part non courante des avances remboursables accordées par des organismes publics (cf. note 11.2 des annexes aux  tats financiers IFRS présentées à la section 20.1 « Comptes IFRS établis pour les exercices clos les 31 décembre 2011, 31 décembre 2012 et 31 décembre 2013 » du présent document de base).

Depuis 2011, la Société a bénéficié de deux programmes d'avances remboursables, d'un montant maximum de 250 K  pour la première et 950 K  pour la seconde, avec des tirages plus importants en 2012 et 2013 (cf. section 10.1.3 « Financement par avances remboursables et subventions » du présent document de base).

Les engagements envers le personnel sont constitués de la provision pour indemnitis de départ en retraite.

9.4.2.5. Passifs courants

PASSIFS COURANTS (Montants en euros)	31/12/2013 Audité	31/12/2012 Audité	31/12/2011 Audité
Engagements envers le personnel	0	0	0
Dettes financières courantes	26 646 842	3 679 875	240 636
Provisions	0	0	0
Dettes fournisseurs et comptes rattachés	4 479 180	3 115 706	2 053 027
Dettes fiscales et sociales	337 760	316 522	395 777
Autres créditeurs et dettes diverses	0	0	20 137
Passifs courants	31 463 782	7 112 103	2 709 577

Les dettes financières courantes comprennent :

- En 2012 et 2013, la dette liée à l'émission d'obligations convertibles (cf. note 11.3 de l'annexe aux  tats financiers IFRS présentée à la section 20.1 « Comptes IFRS établis pour les exercices clos les 31 décembre 2011, 31 décembre 2012 et 31 décembre 2013 » du présent document de base et section 10.1.2.1), qui est évaluée à la juste valeur.
-   la dette liée au Contrat MS (cf. note 11.4 des annexes aux  tats financiers IFRS présentées à la section 20.1 du présent document de base et section 10.1.5.2), évaluée au titre des clôture 2011, 2012 et 2013 respectivement à 240 K , 267 K  et 2 565 K  ;

- la part courante des avances remboursables accordées par des organismes publics (cf. section 10.1.3 « Financement par avances remboursables et subventions » du présent document de base) ;
- les concours bancaires courants.

Les dettes fournisseurs et comptes rattachés ne représentaient pas d'antériorité supérieure à un an à la fin de chaque période. Leur variation est le reflet de l'activité des études cliniques en cours à la fin de chaque exercice.

10. TRESORERIE ET CAPITAUX

Le lecteur est invité à se reporter également aux notes 7, 9 et 11 en annexe des comptes annuels établis selon les normes IFRS et des comptes semestriels résumés figurant respectivement aux sections 20.1 « Comptes IFRS établis pour les exercices clos les 31 décembre 2011, 31 décembre 2012 et 31 décembre 2013 » et 20.4 « Informations financières semestrielles » du présent document de base.

10.1. Informations sur les capitaux, liquidités et sources de financement

Au 30 juin 2014, le montant net de la trésorerie et des équivalents de trésorerie détenus par la Société (somme de la trésorerie et des équivalents de trésorerie à l'actif et des concours bancaires courants au passif) s'élevait à 3 327 K€ contre 7 971 K€ au 31 décembre 2013, 4 940 K€ au 31 décembre 2012 et 6 482 K€ au 31 décembre 2011.

Depuis sa création, la Société a été financée par :

- des augmentations de capital ;
- un emprunt obligataire convertible en actions.
- les remboursements reçus au titre du crédit d'impôt recherche ;
- la subvention octroyée par Merck Serono lors de la création de la Société (Cf. section 22.1 « Contrat avec Merck Serono » du présent document de base) ;
- des aides à l'innovation et des subventions d'OSEO ;
- un emprunt obligataire non convertible souscrit par Kreos ;
- une subvention FEDER du Grand Lyon.

10.1.1. Financement par le capital

La Société a reçu un total de 34 075 K€ (avant déduction des frais liés aux augmentations de capital) au travers de l'apport des fondateurs et des augmentations de capital réalisées entre 2009 et 2014.

Le tableau ci-dessous synthétise les principales augmentations de capital en valeur jusqu'à ce jour :

Périodes	Montants bruts levés en K€	Opérations
2009	75	Constitution, apport des fondateurs
juin-10	9 600	Augmentation de capital par émission de 143 994 actions à un prix de souscription de 66,67 € par action. A chaque action est attaché un BSA "Tranche 2" permettant de souscrire à 2/3 d'action pour 1 BSA au prix de 66,67 € l'action avant le 15 juillet 2011.
juil-10	1 200	Exercice de 27 000 BSA Tranche 2 à un prix de souscription de 66,67 € l'action, donnant droit à 18 000 actions
juil-11	5 200	Exercice du solde des BSA Tranche 2 à un prix de souscription de 66,67 € l'action, donnant droit à 77 996 actions
avr-14	2 438	Conversion de 30 472 obligations convertibles (hors intérêts capitalisés)
Au 30 juin 2014	18 513	
juil-14	10 562	Conversion du solde des obligations convertibles (132 028 OC hors intérêts capitalisés)
juil-14	5 000	Augmentation de capital souscrite par Bpifrance Participations, par émission de 1 250 000 actions à un prix de souscription de 4 € par action.
Au 31 juillet 2014	34 075	

10.1.2. Financement par emprunts

10.1.2.1. Obligations convertibles en actions

L'assemblée générale du 31 octobre 2012 a émis au profit de certains fonds gérés par les actionnaires historiques un emprunt obligataire convertible en actions d'un montant de 13 M€ composé de 162 500 obligations convertibles (OC) d'une valeur nominale de 80 €, réparties en 3 tranches.

Le taux d'intérêt annuel était fixé à 5 %, capitalisés jusqu'à l'échéance des obligations et pouvant faire l'objet d'une incorporation au capital à l'occasion de la conversion des obligations. La date limite de conversion fixée initialement au 31 janvier 2014 a été prorogée au 31 mars 2014. L'Assemblée générale du 28 mars 2014 a de nouveau prorogé la date limite de conversion au 30 juin 2014 gelant les intérêts au 30 avril 2014 si la conversion était réalisée avant le 31 mai 2014 ou, dans le cas contraire, au 31 mai 2014. La conversion de ces obligations donnait droit à la souscription d'actions au prix de quatre (4) € par action (après prise en compte de la division du nominal par 20 intervenue suite à l'Assemblée générale du 28 mars 2014).

Ces obligations ont été converties :

- En mai 2014 à hauteur de 30 472 obligations convertibles qui, après prise en compte des intérêts capitalisés et la division du nominal par 20, ont donné lieu à la création de 645 722 actions nouvelles.
- En juillet 2014 pour le solde des obligations convertibles (soit 132 028 obligations) qui, après prise en compte des intérêts capitalisés et de la division du nominal par 20, ont donné lieu à

la création de 2 812 634 actions nouvelles . Dans les comptes au 30 juin 2014 présentés selon le référentiel IFRS, la dette liée aux obligations convertibles est comptabilisée à sa juste valeur, dont les variations sont comptabilisées dans le résultat financier (cf. section 9.4.1.3 « Résultat financier » du présent document de base).

Le tableau suivant présente l'évolution de cette juste valeur entre 2012 et 2014 :

EVOLUTION DES EMPRUNTS OBLIGATAIRES (Montant en milliers d'euros)	Total emprunt obligataire
Au 31 décembre 2011 (audité)	0
(+) Encaissement	3 312 640
(-) Remboursement	0
(-) JV de la dette	93 858
(+/-) Conversion	0
Au 31 décembre 2012 (audité)	3 406 498
(+) Encaissement	9 687 360
(-) Remboursement	0
(-) JV de la dette	10 965 716
(+/-) Conversion	0
Au 31 décembre 2013 (audité)	24 059 574
(+) Encaissement	0
(-) Remboursement	0
(-) JV de la dette	2 049 160
(+/-) Conversion	-5 154 503
Au 30 juin 2014 (non audité)	20 954 232

Cf. note 11.3 des annexes aux états financiers IFRS présentées à la section 20.1 « Comptes IFRS établis pour les exercices clos les 31 décembre 2011, 31 décembre 2012 et 31 décembre 2013 » et note 11.3 des annexes aux états financiers IFRS présentées à la section 20.4 « Informations financières semestrielles » du présent document de base pour plus d'informations sur les obligations convertibles.

10.1.2.2. Autorisation de découverts

La Société bénéficie d'une autorisation de découvert d'un montant de 1,7 M€ moyennant le nantissement d'un compte à terme pour le même montant.

10.1.2.3. Emprunt obligataire non convertible au profit de Kreos Capital IV (UK) Limited

La Société a conclu le 25 juillet 2014 un contrat de *Venture Loan* (le « **Venture Loan** ») destiné à permettre à la Société de bénéficier d'un financement sous forme d'obligations non convertibles représentant un emprunt d'un montant de 8 M€ auquel la société Kreos Capital IV (UK) Limited (« **Kreos** ») s'est engagée à souscrire en deux tranches, comme suit :

- 5 M€ (la « Tranche A ») souscrits dès le 25 juillet 2014, remboursables sur 33 mois (dont les 9 premiers mois sans remboursement du capital) ; et

- 3 M€ (la « Tranche B »), en un seul ou plusieurs tirages, conditionnés à l'obtention par la Société d'un financement complémentaire d'au moins 12 M€ (en capital, par l'émission d'obligations convertibles, d'un prêt subordonné d'actionnaire ou enfin par un accord de licence conclu avec une société pharmaceutique), d'ici le 31 mars 2015 et remboursable sur 36 mois.

Les obligations supportent un taux d'intérêt fixe de 11,25 % et sont assorties de différents frais à la charge de la Société.

Aux termes du Venture Loan, la Société devait par ailleurs émettre au profit de la filiale de Kreos, la société Kreos Capital IV (Expert Fund) Limited un maximum 220 000 bons de souscription d'actions de préférence A, dont 137 500 ont été émis au moment de la libération de la Tranche A et dont un maximum de 82 500 devront être émis lors de la libération intégrale de la Tranche B (se référer à la Note 4 de la section 21.1.4.1 « Plan de bons de souscription d'actions » du présent document de base pour une description détaillée des modalités d'exercice de ces bons de souscription d'action).

Enfin, afin de garantir l'ensemble des obligations prises par la Société au titre du contrat de Venture Loan, celle-ci a consenti différentes sûretés relatives à sa propriété intellectuelle et à sa trésorerie : nantissement de comptes bancaires, nantissement de créances et nantissement de certains droits de propriété intellectuelle (se référer aux sections 11.2.4 « Brevets faisant l'objet d'un nantissement » et 11.4 « Autres éléments de propriété intellectuelle » pour le détail de ces nantissements).

10.1.3. Financement par avances remboursables et subventions

Avances remboursables :

Depuis 2011, la Société a bénéficié de deux programmes d'avances remboursables, d'un montant maximum de 250 K€ pour la première (PXL770) et 950 K€ (Imeglimine – Nouvelle Formulation) pour la seconde, avec des tirages plus importants en 2012 et 2013.

Le tableau ci-dessous présente les mouvements relatifs à ces deux avances sur 2011, 2012, 2013, 2014 et précise leur répartition par produit concerné :

	PXL770	Imeglimine (Nouvelle Formulation)	Total
Au 1er janvier 2011 (audité)	0	0	0
(+) Encaissement	100 000		100 000
(-) Remboursement			
Charges financières	1 133		1 133
(+/-) Autres mouvements	(15 909)		(15 909)
Au 31 décembre 2011 (audité)	85 224	0	85 224
(+) Encaissement	100 000	700 000	800 000
(-) Remboursement			
Charges financières	3 446	18 687	22 133
(+/-) Autres mouvements	(16 361)	(192 588)	(208 949)
Au 31 décembre 2012 (audité)	172 308	526 099	698 407
(+) Encaissement	35 225		35 225
(-) Remboursement			
Charges financières	1 451	9 918	11 369
(+/-) Autres mouvements	(5 857)		(5 857)
Au 31 décembre 2013 (audité)	202 234	546 317	748 551
(+) Encaissement			
(-) Remboursement	(10 000)		(10 000)
Charges financières	3 968	10 300	14 267
(+/-) Autres mouvements			
Au 30 juin 2014 (non audité)	196 202	556 617	752 818

Les variations en « autres mouvements » sont relatives à l’attribution définitive des subventions virées en compte de résultat. Le détail des contrats des avances remboursables est présenté à la section 9.4.2.4 « Passifs non courants » du présent document de base et dans la note 11.2 de l’annexe aux comptes établis selon les normes IFRS figurant à la section 20.1 « Comptes IFRS établis pour les exercices clos les 31 décembre 2011, 31 décembre 2012 et 31 décembre 2013 » du présent document de base.

L’échéancier de remboursement de ces avances est décrit dans la note 11.2 de l’annexe aux comptes établis selon les normes IFRS figurant à la section 20.1 « Comptes IFRS établis pour les exercices clos les 31 décembre 2011, 31 décembre 2012 et 31 décembre 2013 » du présent document de base. Sur la base du solde au 30 juin 2014, il est synthétisé dans le tableau suivant :

	PXL770	Imeglimine (Nouvelle Formulation)	Total
Au 30 juin 2014 (non audité)	196 202	556 617	752 818
Part à moins d'un an	27 008		27 008
Part d'un an à 5 ans	169 193	321 140	490 333
Part à plus de 5 ans		235 477	235 477

Subventions :

La Société a obtenu :

- une subvention d'aide à l'innovation non remboursable Feder et Grand Lyon deux subventions d'un montant maximum de 218 K€ chacune, soit 437 K€ au total, dans le cadre du programme de « nouvelles approches thérapeutiques dans le traitement des infections chroniques par le virus de l'hépatite B (projet Natheb) », dont 285 K€ ont été reconnus en produit ; Poxel a contribué à cette approche en mettant à disposition sa connaissance de la cible qui est aussi bien mobilisée dans le cadre du diabète de type 2 que dans l'hépatite B.
- une subvention d'aide à l'innovation non remboursable OSEO dans le cadre du programme de « Développement et sélection d'un nouveau médicament activateur AMPK pour traitement du diabète ».

Le tableau ci-dessous récapitule les flux générés par ces subventions :

Subvention	Montant perçu ou à percevoir (non audité)
Subvention FEDER/Grand Lyon (projet NATHEB)	279 K€ perçus au total entre 2011 et 2014
Subvention OSEO (PXL770)	233 K€ perçus en 2012

10.1.4. Financement par le crédit d'impôt recherche

CREDITS D'IMPOTS RECHERCHE (Montants en euros)	31/12/2013 12 mois Audité	31/12/2012 12 mois Audité	31/12/2011 12 mois Audité	30/06/2014 6 mois Non audité	30/06/2013 6 mois Non audité
Crédits d'impôts recherche	2 913 064	2 310 304	2 713 990	1 045 069	1 026 951

La Société bénéficie du CIR depuis sa création. Ces montants représentent une créance de CIR à la clôture de chaque exercice. Les CIR de 2011 et 2012 ont été remboursés sur l'exercice suivant.

Le remboursement du CIR constaté pour l'exercice 2013 est attendu en 2014.

10.1.5.1. Locations immobilières

Au 31 décembre 2013, le montant des loyers et charges futurs relatifs au bail du siège social de la Société jusqu'à la prochaine période triennale s'élève à 171 K€ (cf. note 22.4 des annexes aux comptes IFRS présentée à la section 20.1 « Comptes IFRS établis pour les exercices clos les 31 décembre 2011, 31 décembre 2012 et 31 décembre 2013 » du présent document de base). Il s'élève à 147 K€ au 30 juin 2014.

10.1.5.2. Obligations au titre d'autres contrats

Conformément au Contrat MS de cession et de licence en date du 19 mars 2009 tel qu'amendé, Merck Serono a cédé certains brevets et concédé en licence d'autres brevets et du savoir-faire à Poxel pour la recherche et développement ainsi que la commercialisation de produits pharmaceutiques. Cette licence est exclusive pour une liste de 25 molécules, par programme, sélectionnées par Poxel.

Afin de l'accompagner dans ses activités de recherche et développement et compte tenu de l'intérêt économique de Merck Serono dans le développement de Poxel, Merck Serono a versé à Poxel un montant total non-remboursable de 7,2 M€.

En contrepartie des droits concédés à Poxel dans le cadre du Contrat MS, Poxel devra verser à Merck Serono:

- des redevances sur les ventes nettes de produits couverts par les brevets cédés ou concédés en licence par Merck Serono à un taux à un chiffre dans le haut de la fourchette (« *high single digit* ») pour l'Imeglimine, et à un taux à un chiffre dans le bas de la fourchette (« *low single digit* ») pour les autres projets ;
- un pourcentage des revenus issus de tout accord de partenariat relatif aux candidats médicaments couverts par les brevets cédés ou concédés en licence, à un taux à deux chiffres dans le bas de la fourchette (« *low double digit* »).

En cas de vente de la Société, Poxel devait verser à Merck Serono un montant correspondant à un pourcentage du prix de vente des actions de Poxel, à un taux à un chiffre dégressif en fonction dudit prix de vente. Cet engagement est valorisé dans les comptes présentés selon le référentiel IFRS aux 31 décembre 2011, 2012 et 2013 (cf. note 11.4 des annexes aux états financiers IFRS présentées à la section 20.1 « Comptes IFRS établis pour les exercices clos les 31 décembre 2011, 31 décembre 2012 et 31 décembre 2013 » du présent document de base).

Toutefois, aux termes de l'avenant au contrat signé le 23 mai 2014 et en prévision de l'introduction en bourse de la Société, les parties sont convenues, en contrepartie de l'abandon par Merck Serono de ses droits en cas de vente de la Société, que cette dernière bénéficiera (i) de 1 088 531 bons de souscription d'actions lui donnant droit, dans le cadre de l'introduction en bourse, à la souscription de 1 088 531 actions ordinaires au prix de 4 € par action, représentant 8,5 % du capital social de la Société sur une base pleinement diluée préalablement à l'offre au public et (ii) d'une créance sur la Société devant servir à la libération des actions émises par exercice des BSA MS. Cet engagement est valorisé dans les comptes présentés selon le référentiel IFRS au 30 juin 2014 (cf. note 11.4 des annexes aux états financiers semestriels IFRS présentées à la section 20.4 « Informations financières semestrielles » du présent document de base).

10.2. Flux de trésorerie

Tableau des flux de trésorerie (Montants en euros)	31/12/2013	31/12/2012	31/12/2011	30/06/2014	30/06/2013
	Audité	Audité	Audité	Non audité	Non audité
Capacité d'autofinancement	(7 008 519)	(7 053 189)	(8 243 885)	(2 927 244)	(2 512 312)
(-) Variation du besoin en fonds de roulement	(316 098)	(1 410 445)	36 399	1 108 063	(1 413 990)
Flux de trésorerie générés par l'exploitation	(6 692 422)	(5 642 744)	(8 280 284)	(4 035 307)	(1 098 322)
Flux de trésorerie liés aux opérations d'investissement	539	(12 145)	(12 339)	(9 825)	594
Flux de trésorerie liés aux opérations de financement	9 722 586	4 112 639	5 299 993	(598 560)	5 722 585
Augmentation (Diminution de la trésorerie)	3 030 701	(1 542 250)	(2 992 630)	(4 643 692)	4 624 858
Trésorerie et équivalent de trésorerie à l'ouverture	4 939 920	6 482 169	9 474 797	7 970 622	4 939 920
Trésorerie et équivalent de trésorerie à la clôture	7 970 622	4 939 920	6 482 169	3 326 930	9 564 777

La variation annuelle de la trésorerie au cours des exercices présentés est due principalement :

- aux pertes opérationnelles, liées aux dépenses de recherche ;
- aux opérations de financement (augmentations de capital, émission d'obligations convertibles).

10.2.1. Flux de trésorerie liés aux activités opérationnelles

La consommation de trésorerie liée aux activités opérationnelles pour les exercices clos les 31 décembre 2011, 2012 et 2013 s'est élevée respectivement à 8 281 K€, 5 643 K€ et 6 692 K€, en lien principalement avec les pertes opérationnelles. Elle s'élève à 4 035 K€ au 30 juin 2014.

Les variations de BFR sont liées d'une part à l'avancée opérationnelle des études et d'autre part à l'évolution de la créance de CIR.

10.2.2. Flux de trésorerie liés aux activités d'investissements

La Société a recours à des sous-traitants pour la réalisation de nombreuses opérations liées à la recherche, et n'internalise que le pilotage et la gestion de projet. Par conséquent, le modèle retenu est peu consommateur d'investissements.

La consommation de trésorerie liée aux activités d'investissement corporel et incorporel pour les exercices clos les 31 décembre 2011, 31 décembre 2012 et 31 décembre 2013 s'est élevée respectivement à 11 K€, 8 K€ et 3 K€. Elle s'élève à 9 K€ au 30 juin 2014.

10.2.3. Flux de trésorerie liés aux activités de financement

Le détail des flux de trésorerie liés aux opérations de financement figure ci-dessous.

(Montants en euros)	31/12/2013 Audité	31/12/2012 Audité	31/12/2011 Audité	30/06/2014 Non Audité	30/06/2013 Non Audité
Augmentation de de capital + prime d'émission net de frais et de conv. OC		-	5 199 993		-
Souscription de BSA	30 000	-	-	30 001	-
Frais relatifs au projet d'introduction en bourse	(25 000)			(618 561)	
Encaissement d'avances et de subventions conditionnées	35 225	800 000	100 000	-	35 225
Emission d'emprunts	-	-	-	-	-
Emission d'emprunt obligataire convertible en actions	9 687 360	3 312 640	-	-	5 687 360
Remboursements d'emprunts et d'avances conditionnées	(5 000)	-	-	(10 000)	-
Flux de trésorerie liés aux opérations de financement	9 722 586	4 112 639	5 299 993	(598 560)	5 722 585

10.3. Conditions d'emprunt et structure de financement

Les informations relatives au financement des activités de la Société figurent à la section 10.1 « Informations sur les capitaux, liquidités et sources de financement » du présent document de base.

10.4. Restrictions éventuelles à l'utilisation des capitaux

Néant

10.5. Sources de financement attendues pour les investissements futurs

L'augmentation du capital concomitante à l'admission des actions de la Société sur le marché réglementé d'Euronext à Paris devrait permettre à la Société de financer ses besoins futurs.

Au cas où les conditions de marché ne permettraient pas de réaliser l'introduction en bourse envisagée, la Société poursuivra sa recherche d'investisseurs dans le cadre d'un placement privé.

Aucune décision n'est toutefois formalisée à ce jour.

11. RECHERCHE ET DEVELOPPEMENT, BREVETS, LICENCES ET AUTRES DROITS DE PROPRIETE INTELLECTUELLE

11.1. Recherche et développement

Les activités de Recherche et Développement (R&D) sont au cœur de l'activité de la Société. Depuis la création en 2009, l'essentiel des ressources ont été consacrées aux activités de R&D permettant à la Société de disposer de deux candidats médicaments innovants en développement, Imeglimine et PXL770, premiers représentants de leur classe thérapeutique respective, les Glimines d'une part, et les activateurs d'AMPK d'autre part.

Pour être performant dans ses activités de R&D, la Société s'appuie sur plusieurs facteurs clés de succès :

- Une équipe essentiellement constituée de chercheurs et développeurs, ayant tous une expérience significative de l'industrie pharmaceutique. Chaque membre de cette équipe est incité à développer l'innovation au sein de la Société, afin que cela puisse contribuer positivement au développement de la Société. Ceci concerne non seulement les inventions de nouveaux candidats médicaments, mais également toute amélioration d'un produit existant (par une nouvelle formulation par exemple), d'un procédé de synthèse de ce produit, ou encore d'un design d'étude clinique. Toute innovation découverte au sein de la Société appartient à celle-ci, en échange d'une juste rémunération des inventeurs.
- Une stratégie de R&D orientée business : dès le début de l'élaboration de la stratégie, une analyse qualitative du marché est réalisée afin de confirmer que l'innovation, qui sera le fruit de la stratégie, répondra à un besoin non satisfait de ce marché et présentera un profil de rentabilité intéressant (études de scale-up industriel réalisées avec Merck Serono avant le spin-off). Ceci a bien évidemment été mis en place lors de l'initiation des deux programmes Imeglimine et Activateurs directs AMPK au sein de la Société, et cette analyse est mise à jour régulièrement afin de s'assurer que l'innovation réponde toujours au besoin du marché.
- Des sous-traitants qualifiés et confirmés : une fois la stratégie de R&D élaborée, un cahier des charges est développé afin de confier sa réalisation à un ou plusieurs sous-traitants (Contract Research Organization, Académiques, Centre Hospitalo-Universitaires). De par l'expérience significative de chaque salarié, plusieurs sous-traitants ayant une expertise reconnue dans le domaine concerné, sont contactés et un choix est fait en fonction de critères objectifs définis à priori (intégrant au minimum des aspects de qualité, d'expérience réussie, de coût et de timing). Si nécessaire, plusieurs rencontres avec le sous-traitant, des audits peuvent également être réalisés, afin de s'assurer que la réalisation de l'activité concernée réponde au cahier des charges.
- Enfin, la Société s'appuie sur des conseils scientifiques composés d'experts reconnus, pour analyser les résultats obtenus et discuter des prochaines étapes R&D.

Pour les programmes de la Société, trois comités d'experts ont été créés :

- i. Un Comité Scientifique composé de 6 membres, diabétologues et leaders d'opinion reconnus, aux Etats Unis et en Europe, qui participent à l'analyse des résultats cliniques obtenus depuis l'origine de la Société et qui émettent des recommandations sur les prochaines études à réaliser. Ces membres sont :

- Professeur Harold Lebovitz : Harold est actuellement professeur de médecine à la SUNY Health Science Center à Brooklyn (USA), où il a également servi auparavant comme chef de la Division d'endocrinologie et directeur du Centre de recherche clinique.
 - Professeur Michaela Diamant : Michaela est actuellement professeur agrégé d'endocrinologie et directeur scientifique du Centre de diabète, University Medical Center (VUMC), à Amsterdam, Pays-Bas.
 - Professeur Michael Roden : Michael est endocrinologue, professeur de médecine et directeur du département de maladies métaboliques Heinrich Heine à Düsseldorf, Allemagne. Il est également directeur scientifique du centre du diabète allemand (DDZ), et directeur de la Karl Institut Landsteiner pour l'endocrinologie et le métabolisme, à Vienne, Autriche.
 - Professeur Silvio Inzucchi : Silvio est actuellement professeur de médecine à l'Université de médecine de Yale à New Haven (USA), où il sert en tant que directeur de la clinique de la section d'endocrinologie, et médecin traitant au Yale-New Haven Hospital, où il est le directeur du Centre du diabète.
 - Professeur Guntram Schernthaner : Guntram sert en tant que chef du département de médecine à l'hôpital Rudolfstiftung à Vienne, Autriche.
 - Professeur Clifford Bailey : Clifford est professeur et directeur de la recherche sur le diabète, à l'Université d'Aston à Birmingham (Angleterre).
- ii. Un Comité d'experts cliniques 'Japon' qui sera à terme composé d'au moins 6 membres, diabétologues et leaders d'opinion reconnus au Japon, qui émettent des recommandations sur la stratégie de développement du produit au Japon et qui participeront à l'analyse des résultats cliniques des études menées au Japon. Lorsque des patients coréens seront également recrutés dans les essais menés par la Société, des diabétologues et leaders d'opinion coréens seront intégrés à ce comité scientifique. A ce jour, deux membres composent ce comité, et ont pour objectif de le renforcer avec de nouveaux experts :
- Professeur Kasuga : Masato est actuellement Président du National Center for Global Health and Medicine, basé à Tokyo, Japon.
 - Professeur Ueki : Kohjiro est actuellement Professeur à l'Université de Tokyo, Japon, dans le département de diabétologie.
- iii. Un comité d'experts « nouvelle formulation » composé de 4 membres, experts reconnus dans le développement pharmaceutique, qui participent au développement d'une nouvelle formulation innovante d'Imeglimine. Ces membres sont :
- Professeur Alain Dufour : professeur associé en Pharmacocinétique Biodynamique et Biopharmacie à l'Université René Descartes Faculté de Pharmacie Paris 5 et ancien coordinateur du développement galénique chez Sanofi ;
 - Jean-René Kichel : ancien responsable du développement pharmaceutique d'Aventis ;

- Luc Grislain : responsable du développement pharmaceutique et fabrication industrielle des produits de santé pour Bertin Pharma ; et
- Xavier Salancon : ancien responsable du développement pharmaceutique de Fournier Pharma.

Enfin, des experts *ad' hoc* sont fréquemment mobilisés dans le cadre du développement des produits de la Société :

- Expert en bioénergétique : Professeur Eric Fontaine ;
- Expert en toxicologie : Professeur Gerd Bode ;
- Expert réglementaire : Mark Cerpial ; et
- Expert qualité : Claire Castello-Bridoux.

11.2. Brevets et demandes de brevet

11.2.1. Présentation Générale

La propriété intellectuelle est un enjeu majeur pour Poxel dans la mesure où elle permet de protéger et de valoriser les découvertes réalisées par la Société et ainsi placer Poxel comme un acteur incontournable dans le traitement du diabète de type 2 parmi tous les groupes pharmaceutiques.

Poxel bénéficie de 17 familles de brevets en propre, qui concernent ses 2 programmes principaux, Imeglimine et les activateurs d'AMPK dont le candidat médicament le plus avancé est le PXL770. Par ailleurs, la Société bénéficie d'une licence sur 23 familles de brevets détenues par Merck Serono (dont 22 encore en vigueur) concernant à la fois les deux programmes principaux de Poxel, mais également d'autres programmes pour le traitement du diabète. La licence sur les brevets détenus par Merck Serono est consentie à la Société pour la durée des brevets, sous réserve de l'exécution par la Société de ses obligations contractuelles.

Le portefeuille de brevets de Poxel peut être séparé en trois groupes :

- les brevets visant à protéger l'Imeglimine ;
- les brevets concernant les activateurs d'AMPK ;
- les brevets visant à protéger les autres programmes de Poxel : les agonistes GLP-1, les agonistes FxR, les activateurs de Glucokinase et les inhibiteurs de 11-beta-Hydroxysteroid Dehydrogenase de type 1. Ces programmes sont toujours en phase de recherche.

Parmi ces trois groupes, plusieurs sous-groupes existent : les brevets de produits, les brevets de procédé de synthèse, les brevets d'association ainsi que les brevets de nouvelles applications thérapeutiques.

Le portefeuille de brevets de Poxel comprend des brevets dont la Société est propriétaire, des brevets en licence détenus par Poxel, ainsi que des brevets détenus en copropriété.

11.2.1.1. Brevets détenus par la Société (seul ou en copropriété)

Imeglimine			
Référence Poxel	Titre	Sous-Famille	Priorité
B896	Procédé de synthèse de l'Imeglimine	Procédé de synthèse	10.04.2003 FR
B897	Association de l'Imeglimine avec des produits insulino-secretagogues (sulfonylurées, gliptines, glinides, agonistes GLP-1)	Association	13.01.2006 FR
B899	Association de l'Imeglimine avec des produits insulino-sensibilisateurs (metformine, thiazolidinediones)	Association	13.01.2006 FR
B900	Association de l'Imeglimine avec les agonistes de PPARα (fibrates)	Association	13.01.2006 FR
B901	Application de l'Imeglimine pour la cicatrisation	Nouvelles applications thérapeutiques	13.01.2006 FR
B902	Optimisation de la première étape du procédé de synthèse de l'Imeglimine	Procédé de synthèse	02.02.2008 DE
B903	Nouveau procédé de synthèse de l'Imeglimine utilisant une voie basique	Procédé de synthèse	23.05.2008 EP
B904	Nouveau procédé de synthèse de l'Imeglimine utilisant la granulométrie	Procédé de synthèse	29.07.2008 EP
B923	Application de l'Imeglimine pour le cancer et l'inflammation	Nouvelles applications thérapeutiques	12.12.2008 EP
B944	Nouveau procédé de synthèse de l'Imeglimine basé sur la cristallisation préférentielle	Procédé de synthèse	26.03.2009 EP
B1042	Application de l'Imeglimine dans la prévention du diabète de type 1	Nouvelles applications thérapeutiques	09.06.2010 EP
B1043	Application de l'Imeglimine dans la prévention du diabète de type 2	Nouvelles applications thérapeutiques	09.06.2010 EP
B1053 ⁸⁹	Application de l'Imeglimine pour le traitement des maladies associées à une ischémie et/ou une reperfusion	Nouvelles applications thérapeutiques	17.07.2009 FR
B1100	Nouveau procédé de synthèse de l'Imeglimine utilisant l'acide tartrique	Procédé de synthèse	01.12.2010 EP
B1561	Association de l'Imeglimine avec l'insuline	Association	12.12.2008 EP

¹⁰² Ce brevet est la copropriété de la Société et de l'Inserm, dont les conditions sont régies par un protocole d'accord signé entre les parties en date du 22 janvier 2010. La portée de ce brevet, concernant l'utilisation de l'Imeglimine et de ses dérivés dans une pathologie autre que le diabète de type 2, n'est actuellement pas exploitée par la Société. En cas d'exploitation commerciale de ce brevet, la Société versera à l'Inserm des sommes forfaitaires lors de la réalisation de certaines étapes, ainsi que des redevances inférieures ou égales à 1%, sur les ventes nettes de produits couverts par le brevet dans le domaine d'application uniquement.

Activateurs d'AMPK			
Référence Poxel	Titre	Sous-Famille	Priorité
B993	Application de nouvelles structures activateurs d'AMPK dans le traitement du diabète de type 2 et ses pathologies associées	Produits	29.12.2009 EP
B1361	Application de nouvelles structures activateurs d'AMPK dans le traitement du diabète de type 2 et ses pathologies associées	Produits	29.06.2012 EP

11.2.1.2. Brevets détenus par Merck Serono, pour lesquels Poxel a une licence

Se reporter à la section 22.1 « Contrat avec Merck Serono » du présent document de base pour plus de précisions sur le contrat de cession et de licence conclu avec Merck Serono.

Imeglimine			
Référence Merck	Titre	Sous Famille	Priorité
Case 7023	Application de l'Imeglimine dans le traitement du diabète de type 2 et ses pathologies associées	Produits	26.01.2000 FR

Activateurs d'AMPK			
Référence Merck	Titre	Sous Famille	Priorité
P05/204 (case 7067)	Application de nouvelles structures activateurs d'AMPK dans le traitement du diabète de type 2 et ses pathologies associées	Produits	18.08.2005 EP
P06/101 (case 7071)	Application de nouvelles structures activateurs d'AMPK dans le traitement du diabète de type 2 et ses pathologies associées	Produits	13.07.2006 FR
P08/050 (case 7107)	Application de nouvelles structures activateurs d'AMPK dans le traitement du diabète de type 2 et ses pathologies associées	Produits	11.04.2008 EP
P08/063 (case 7108)	Application de nouvelles structures activateurs d'AMPK dans le traitement du diabète de type 2 et ses pathologies associées	Produits	05.05.2008 EP
P08/089 (case 7125)	Application de nouvelles structures activateurs d'AMPK dans le traitement du diabète de type 2 et ses pathologies associées	Produits	16.06.2008 EP

Agonistes GLP-1			
Référence Merck	Titre	Sous Famille	Priorité
P08/028 (case 7105)	Application de nouvelles structures d'agonistes GLP-1 dans le traitement du diabète de type 2 et ses pathologies associées	Produits	05.03.2008 EP
P08/026 (case 7116)	Application de nouvelles structures d'agonistes GLP-1 dans le traitement du diabète de type 2 et ses pathologies associées	Produits	05.03.2008 EP
P08/027 (case 7117)	Application de nouvelles structures d'agonistes GLP-1 dans le traitement du diabète de type 2 et ses pathologies associées	Produits	05.03.2008 EP
P08/062 (case 7124)	Application de nouvelles structures d'agonistes GLP-1 dans le traitement du diabète de type 2 et ses pathologies associées	Produits	29.04.2008 EP

Agonistes FxR			
Référence Merck	Titre	Sous Famille	Priorité
P08/151 (case 7123)	Application de nouvelles structures d'agonistes FxR dans le traitement du diabète de type 2 et ses pathologies associées	Produits	18.04.2008 EP

Inhibiteurs de 11-beta-Hydroxysteroid Dehydrogenase de Type 1 (11bHSD1)			
Référence Merck	Titre	Sous Famille	Priorité
P05/219 (case 7073)	Application de nouvelles structures d'inhibiteurs de 11 β HSD1 dans le traitement du diabète de type 2 et ses pathologies associées	Produits	16.12.2005 EP
P06/159 (case 7102)	Application de nouvelles structures d'inhibiteurs de 11 β HSD1 dans le traitement du diabète de type 2 et ses pathologies associées	Produits	03.11.2006 EP
P06/168 (case 7101)	Application de nouvelles structures d'inhibiteurs de 11 β HSD1 dans le traitement du diabète de type 2 et ses pathologies associées	Produits	21.12.2006 EP
P07/113 (case 7106)	Application de nouvelles structures d'inhibiteurs de 11 β HSD1 dans le traitement du diabète de type 2 et ses pathologies associées	Produits	05.11.2007 EP
P08/137 (case 7130)	Application de nouvelles structures d'inhibiteurs de 11 β HSD1 dans le traitement du diabète de type 2 et ses pathologies associées	Produits	01.09.2008 EP

Activateurs de Glucokinase			
Référence Merck	Titre	Sous Famille	Priorité
P07/103 (case 7118)	Application de nouvelles structures activateurs de glucokinase dans le traitement du diabète de type 2 et ses pathologies associées	Produits	09.10.2007 EP
P07/104 (case 7119)	Application de nouvelles structures activateurs de glucokinase dans le traitement du diabète de type 2 et ses pathologies associées	Produits	09.10.2007 EP
P08/007 (case 7120)	Application de nouvelles structures activateurs de glucokinase dans le traitement du diabète de type 2 et ses pathologies associées	Produits	24.01.2008 EP
P08/006 (case 7126)	Application de nouvelles structures activateurs de glucokinase dans le traitement du diabète de type 2 et ses pathologies associées	Produits	23.01.2008 EP
P08/020 (case 7127)	Application de nouvelles structures activateurs de glucokinase dans le traitement du diabète de type 2 et ses pathologies associées	Produits	25.02.2008 EP
P08/023 (case 7128)	Application de nouvelles structures activateurs de glucokinase dans le traitement du diabète de type 2 et ses pathologies associées	Produits	27.02.2008 EP
P08/024 (case 7129)	Application de nouvelles structures activateurs de glucokinase dans le traitement du diabète de type 2 et ses pathologies associées	Produits	01.03.2008 EP

11.2.1.3. Couverture géographique

Le choix des pays où s'appliquera la protection dépend surtout du marché potentiel porté par chacun de ces pays. Poxel a créé deux listes (liste A et liste B) de pays/groupes de pays adaptées à l'importance de l'invention protégée par le brevet. Les listes sont les suivantes :

Liste A		Liste B
Europe (liste telle que définie par l'Organisation Européenne des brevets)		Europe (limité à France, Allemagne, Italie, Royaume-Unis et Espagne)
Australie	Israël	Etats-Unis Japon
Brésil	Japon	
Canada	Mexique	
Chine	Eurasie (limité à la Russie)	
Corée du Sud	Taiwan	
Afrique du Sud	Etats-Unis	
Inde		

11.2.2.1. Groupe Imeglimine

- Une famille de brevets portant sur l'Imeglimine et ses dérivés pour le traitement du diabète de type 2 et ses pathologies associées.
- Cette famille de brevets est d'une importance considérable puisqu'elle protège l'Imeglimine en tant que telle et comme médicament, en particulier pour traiter le diabète de type 2. Ces brevets ont été délivrés dans un très grand nombre de pays, nombre très largement supérieur à celui de la liste retenue par Poxel et offrant ainsi une couverture territoriale très large. Ces brevets sont détenus par Merck Serono, et Poxel possède une licence exclusive sur le produit.

Une étude de la liberté d'exploitation de l'Imeglimine en Europe et aux USA a été réalisée en octobre 2011 par Becker et Associés, Conseils en Propriété Industrielle. Dix brevets ou demandes de brevet ont été identifiés car couvrant des molécules proches structurellement de l'Imeglimine. Aucun de ces brevets n'a été identifié comme susceptible de restreindre la liberté d'exploitation de l'Imeglimine en Europe et aux USA. Il est à noter que ces 10 brevets ou demandes de brevets ont tous été déposés après la date de dépôt du brevet couvrant l'Imeglimine.

- Brevets portant sur la synthèse de l'Imeglimine et ses dérivés

Six familles de brevets couvrent différents procédés de synthèse de l'Imeglimine. Ces brevets sont à différents stades dans la procédure de délivrance. Poxel est propriétaire de ces six familles de brevets.

- Brevets portant sur l'association de l'Imeglimine et de ses dérivés avec des produits déjà commercialisés pour le traitement du diabète et ses pathologies associées.

Quatre familles de brevets protègent l'Imeglimine et ses dérivés en association avec d'autres produits antidiabétiques. Par son mécanisme unique, l'Imeglimine est un candidat médicament qui a la capacité de s'associer avec tout traitement du diabète ou pathologies connexes. Poxel, par des études ciblées, a démontré que l'Imeglimine permet de renforcer l'efficacité de traitements antidiabétiques couramment prescrits actuellement. Ces brevets sont à des stades de délivrance plus ou moins avancées selon les pays. Poxel est propriétaire de ces quatre familles de brevets.

- Brevets portants sur l'Imeglimine et ses dérivés pour de nouvelles applications thérapeutiques

Quatre familles de brevets protègent l'utilisation de l'Imeglimine et ses dérivés dans le traitement de pathologies autre que le diabète de type 2. Poxel a ainsi découvert que l'Imeglimine en plus de son action sur le diabète de type 2, possède une action très prometteuse sur la prévention du diabète de type 1 et 2, sur le cancer, sur l'inflammation et sur la cicatrisation. Les brevets protégeant ces découvertes sont à des stades de délivrance plus ou moins avancés en fonction des pays. La Société est propriétaire de ces quatre familles de brevets.

En plus de ces quatre familles de brevets détenus en propre par la Société, différentes collaborations mises en place entre Poxel et l'Inserm ont permis d'identifier une innovation

brevetée, dont les droits ont ensuite été cédés à Poxel. En effet, une de ces collaborations a mis en évidence un effet inattendu de l'Imeglimine sur le traitement de l'ischémie-reperfusion. Cette collaboration a débouché sur le dépôt d'une famille de brevets conjoints avec l'Inserm. Ces brevets sont en cours d'examen dans les différents pays sélectionnés par la Société.

11.2.2.2. Groupe activateurs d'AMPK

- Brevet portant sur de nouvelles molécules et leurs utilisations thérapeutiques

Poxel a bénéficié d'une licence sur les droits de Merck Serono sur cinq familles de brevets de structures innovantes activatrices d'AMPK. Ces structures ont servi de base à la recherche de Poxel pour développer d'autres candidats médicaments. Ces brevets sont à des stades de délivrance plus ou moins avancés en fonction des pays.

La recherche de Poxel a également inventé et développé de nouvelles structures intéressantes prometteuses en tant qu'activateurs d'AMPK. Deux familles de brevets ont été déposées afin de protéger ces inventions. PXL770 protégée par l'une de ces familles de brevets est actuellement un candidat clinique très prometteur.

11.2.2.3. Autres Groupes

- Brevets portant sur de nouvelles molécules et leurs utilisations thérapeutiques

La Société a bénéficié d'une licence sur les droits de Merck Serono sur quatre autres programmes dans le cadre du traitement du diabète : les agonistes GLP-1, les agonistes FxR, les inhibiteurs de 11-beta-Hydroxysteroid Dehydrogenase de type 1 (11 β HSD1) et les activateurs de Glucokinase. Les brevets concédés en licence sont à des stades de délivrance plus ou moins avancés en fonction des pays.

11.2.3. Tableau récapitulatif des familles de brevets détenues par ou licenciées à Poxel

11.2.3.1 Famille Imeglimine

- Brevet portant sur l'Imeglimine et ses dérivés pour le traitement du diabète de type 2 et ses pathologies associées

Référence Merck	Titre	Date de priorité*	Date d'Expiration	Statut	
				Pays où le brevet est délivré**	Pays où la demande est en cours
7023	Application de l'Imeglimine dans le traitement du diabète de type 2 et ses pathologies associées	26/01/2000	26/01/2020	France	
			25/01/2021	Europe, Australie, Canada, Chine, Eurasie, Indonésie, Inde, Japon, Corée du Sud, Mexique, Singapour, USA, Afrique du Sud, Argentine, Hong-Kong	Brésil

* : La date de priorité du brevet est la date qui correspond au premier dépôt effectué dans un pays. Le brevet est généralement déposé à l'international un an après la date de priorité, ce qui donne lieu à un faisceau de brevets qui confèrent une protection dans chacun des pays d'une durée de 20 ans (ou environ 21 ans à compter de la date de priorité). Lorsqu'un produit obtient une autorisation de mise sur le marché, les brevets correspondants peuvent bénéficier dans la plupart des pays d'un prolongement de leur durée de protection allant jusqu'à 5 ans maximum.

** : La mention « Délivré » signifie que le brevet a été accordé par l'Office des brevets du pays concerné.

- **Brevets portant sur la synthèse de l'Imeglimine et ses dérivés**

Référence Poxel	Titre	Date de priorité	Date d'expiration	Statut	
				Pays où le brevet est délivré	Pays où la demande est en cours
B896	Procédé de synthèse de l'Imeglimine	10/04/2003	06/04/2024	Liste A	Brésil
B902	Optimisation de la première étape du procédé de synthèse de l'Imeglimine	02/02/2008	15/01/2029	Australie, Chine, Afrique du Sud, Europe, Japon, Israël, Mexique, Eurasie, Taïwan, Etats-Unis	Brésil, Canada, Corée du Sud, Inde
B903	Nouveau procédé de synthèse de l'Imeglimine utilisant une voie basique	23/05/2008	24/04/2029	Afrique du Sud, Australie, Eurasie (Russie), Israël, Japon, Mexique	Brésil, Canada, Corée du Sud, Europe, Inde
B904	Nouveau procédé de synthèse de l'Imeglimine utilisant la granulométrie	29/07/2008	28/07/2029	Afrique du Sud, Eurasie (Russie), Chine, Mexique, Etats-Unis	Australie, Brésil, Canada, Corée du Sud, Europe, Inde, Israël, Japon
B944	Nouveau procédé de synthèse de l'Imeglimine basé sur la cristallisation préférentielle	26/03/2009	26/03/2030	Europe (Allemagne, Espagne, France, Italie, Royaume-Uni), Etats-Unis, Japon	
B1100	Nouveau procédé de synthèse de l'Imeglimine utilisant l'acide tartrique	01/12/2010	30/11/2031	Afrique du Sud, Etats-Unis, Taïwan	Australie, Brésil, Canada, Chine, Corée du Sud, Inde, Europe, Israël, Japon, Mexique, Eurasie

- Brevets portant sur l'association de l'Imeglimine et de ses dérivés avec des produits déjà commercialisés pour le traitement du diabète et ses pathologies associées

Référence Poxel	Titre	Date de priorité	Date d'expiration	Statut	
				Pays où le brevet est délivré	Pays où la demande est en cours
B897	Association de l'Imeglimine avec des produits insulino-sécrétagogues (sulfonylurées, gliptines, glinides, agonistes GLP-1)	13/01/2006	18/12/2026	Australie, Canada, Afrique du Sud, France, Europe, Inde, Mexique, Eurasie, Taïwan, Etats-Unis	Brésil, Israël, Japon
B899	Association de l'Imeglimine avec des produits insulino-sensibilisateurs (metformine, thiazolidinediones)	13/01/2006	18/12/2026	Australie, Afrique du Sud, Europe, Israël, Japon, Mexique, Eurasie, Taïwan, Etats-Unis	Brésil, Canada, Corée du Sud, Inde, Etats-Unis
B900	Association de l'Imeglimine avec les agonistes de PPARα (fibrates)	13/01/2006	18/12/2026	Eurasie (Russie)	
B1561	Association de l'Imeglimine avec l'insuline	12/12/2008	13/11/2029	Afrique du Sud, Etats-Unis	Europe, Australie, Canada, Chine, Corée du Sud, Etats-Unis, Eurasie, Hong-Kong, Israël, Japon, Mexique

- Brevets portant sur l'Imeglimine et ses dérivés pour de nouvelles applications thérapeutiques

Référence Poxel	Titre	Date de priorité	Date d'expiration	Statut	
				Pays où le brevet est délivré	Pays où la demande est en cours
B901	Application de l'Imeglimine pour la cicatrisation	13/01/2006	18/12/2026	Afrique du Sud, Australie, Eurasie (Russie), Etats-Unis, France, Israël, Mexique	Brésil, Canada, Corée du Sud, Europe, Inde
B923	Application de l'Imeglimine pour le cancer et l'inflammation	12/12/2008	11/12/2029	Japon	Europe, Etats-Unis
B1042	Application de l'Imeglimine dans la prévention du diabète de type 1	09/06/2010	09/06/2031		Europe, Etats-Unis, Japon
B1043	Application de l'Imeglimine dans la prévention du diabète de type 2	09/06/2010	09/06/2031	Afrique du Sud, Australie, Canada, Taïwan	Brésil, Chine, Corée du Sud, Europe, Inde, Israël, Japon, Mexique, Eurasie, Etats-Unis

- Brevet détenu conjointement avec l'INSERM

Référence Poxel	Titre	Date de priorité	Date d'expiration	Statut	
				Pays où le brevet est délivré	Pays où la demande est en cours
B1053	Application de l'Imeglimine pour le traitement des maladies associées à une ischémie et/ou une reperfusion	17/07/2009	16/07/2030		Europe, Japon, Etats-Unis

11.2.3.2. Famille activateurs d'AMPK

- Brevets portant sur de nouvelles molécules et leurs utilisations thérapeutiques

Référence Merck	Titre	Date de priorité	Date d'Expiration	Statut	
				Pays où le brevet est délivré	Pays où la demande est en cours
P05/204	Application de nouvelles structures activateurs d'AMPK dans le traitement du diabète de type 2 et ses pathologies associées	18/08/2005	28/07/2026	Europe, Australie, Japon, Mexique, Russie, Singapour, Afrique du Sud	Canada
P06/101	Application de nouvelles structures activateurs d'AMPK dans le traitement du diabète de type 2 et ses pathologies associées	13/07/2006	12/06/2027	Europe, Australie, Israël, Japon, USA	Canada
P08/050	Application de nouvelles structures activateurs d'AMPK dans le traitement du diabète de type 2 et ses pathologies associées	11/04/2008	17/03/2029	Australie, Eurasie, Mexique, Nouvelle-Zélande, Singapour, USA, Afrique du Sud, Japon	Brésil, Canada, Chine, Colombie, Europe, Equateur, Hong-Kong, Indonésie, Inde, Israël, Corée du Sud, Malaisie, Philippines
			17/04/2029		Argentine
P08/063	Application de nouvelles structures activateurs d'AMPK dans le traitement du diabète de type 2 et ses pathologies associées	05/05/2008	30/04/2029		Argentine
			08/04/2029	Colombie, Europe, Nouvelle Zélande, Etats-Unis, Afrique du Sud, Australie, Japon, Chine, Mexique, Philippines, Singapour	Brésil, Canada, Eurasie, Equateur, Hong-Kong, Israël, Inde, Indonésie, Malaisie, Corée du Sud
P08/089	Application de nouvelles structures activateurs d'AMPK dans le traitement du diabète de type 2 et ses pathologies associées	16/06/2008	16/06/2029		Argentine
			19/05/2029	Chine, Europe, Eurasie, Japon, Mexique, Nouvelle Zélande, Etats-Unis, Afrique du Sud	Equateur, Hong-Kong, Indonésie, Malaisie, Philippines, Singapour, Argentine, Australie, Brésil, Canada, Colombie, Israël, Inde, Corée du Sud

Référence Poxel	Titre	Date de priorité	Date d'Expiration	Statut	
				Pays où le brevet est délivré	Pays où la demande est en cours
B993	Application de nouvelles structures activateurs d'AMPK dans le traitement du diabète de type 2 et ses pathologies associées	29/12/2009	28/12/2030	Europe, Eurasie, Afrique du Sud, Australie, Canada, Japon, Mexique	Brésil, Chine, Corée du Sud, Etats-Unis, Inde, Israël, Taiwan
B1361	Application de nouvelles structures activateurs d'AMPK dans le traitement du diabète de type 2 et ses pathologies associées	29/06/2012	28/06/2033		PCT

11.2.3.3. Autres groupes

- **Groupe Agonistes GLP-1 : Brevets portant sur de nouvelles molécules et leurs utilisations thérapeutiques**

Titre	Date de priorité	Date d'Expiration	Statut	
			pays où le brevet est délivré	pays où la demande est en cours
Application de nouvelles structures d'agonistes GLP-1 dans le traitement du diabète de type 2 et ses pathologies associées	05/03/2008	15/01/2029	Afrique du Sud, Etats-Unis, Australie, Chine, Japon Mexique	Brésil, Canada, Eurasie, Israël, Inde, Corée du Sud, USA (DIV)
Application de nouvelles structures d'agonistes GLP-1 dans le traitement du diabète de type 2 et ses pathologies associées	05/03/2008	15/01/2029	Etats-Unis, Afrique du Sud, Australie, Chine, Eurasie, Mexique, Russie	Brésil, Canada, Europe, Israël, Inde, Japon, Corée du Sud
Application de nouvelles structures d'agonistes GLP-1 dans le traitement du diabète de type 2 et ses pathologies associées	05/03/2008	15/01/2029	Afrique du Sud, Etats-Unis, Chine, Australie, Japon, Mexique	Brésil, Canada, Europe, Eurasie, Israël, Inde, Corée du Sud
Application de nouvelles structures d'agonistes GLP-1 dans le traitement du diabète de type 2 et ses pathologies associées	29/04/2008	31/03/2029	Afrique du Sud, Europe, Australie, Chine, Japon, Etats-Unis, Ukraine, Mexique	Brésil, Canada, Israël, Inde, Corée du Sud

- **Groupe Agonistes FxR : Brevet portant sur de nouvelles molécules et leurs utilisations thérapeutiques**

référence Merck	Titre	Date de priorité	Date d'Expiration	statut	
				pays où le brevet est délivré	pays où la demande est en cours
P08/151	Application de nouvelles structures d'agonistes FxR dans le traitement du diabète de type 2 et ses pathologies associées	18/04/2008	30/03/2029	Nouvelle Zélande, Afrique du Sud, Etats-Unis, Australie, Chine, Colombie, Japon, Hong-Kong, Indonésie, Mexique, Singapour, Ukraine	Argentine, Brésil, Canada, Eurasie, Equateur, Israël, Inde, Japon (DIV), Corée du Sud, Malaisie

- **Groupe Inhibiteurs de 11-beta-Hydroxysteroid Dehydrogenase de type 1 (11 β HSD1): Brevets portant sur de nouvelles molécules et leurs utilisations thérapeutiques**

Référence Merck	Titre	Date de priorité	Date d'expiration	Statut	
				Pays où le brevet est délivré	Pays où la demande est en cours
P05/219	Application de nouvelles structures d'inhibiteurs de 11- β -HSD1 dans le traitement du diabète de type 2 et ses pathologies associées	16/12/2005	22/11/2026	Australie, Eurasie, Europe, Mexique, Etats-Unis, Afrique du Sud, Canada, Chine, Israël, Corée du Sud, Japon	Brésil, Inde, Singapour
P06/159	Application de nouvelles structures d'inhibiteurs de 11- β -HSD1 dans le traitement du diabète de type 2 et ses pathologies associées	03/11/2006	05/10/2027	Europe, Etats-Unis, Australie, Japon	Argentine, Canada, Israël
P06/168	Application de nouvelles structures d'inhibiteurs de 11- β -HSD1 dans le traitement du diabète de type 2 et ses pathologies associées	21/12/2006	22/11/2027	Europe, Etats-Unis, Australie, Japon, Israël	Argentine, Canada
P07/113	Application de nouvelles structures d'inhibiteurs de 11- β -HSD1 dans le traitement du diabète de type 2 et ses pathologies associées	05/11/2007	01/10/2028	Chine, Eurasie, Europe, Israël, Japon, Mexique, Etats-Unis, Afrique du Sud, Ukraine	Australie, Brésil, Canada, Inde, Corée du Sud
P08/137	Application de nouvelles structures d'inhibiteurs de 11- β -HSD1 dans le traitement du diabète de type 2 et ses pathologies associées	01/09/2008	05/08/2029	Etats-Unis, Afrique du Sud, Australie, Eurasie (Russie), Japon, Mexique	Brésil, Canada, Chine, Europe, Israël, Inde, Corée du Sud

- **Groupe Activateurs de Glucokinase: Brevets portant sur de nouvelles molécules et leurs utilisations thérapeutiques**

Référence Merck	Titre	Date de priorité	Date d'expiration	Statut	
				Pays où le brevet est délivré	Pays où la demande est en cours
P07/103	Application de nouvelles structures activateurs de glucokinase dans le traitement du diabète de type 2 et ses pathologies associées	09/10/2007 23/01/2008	13/08/2028	Australie, Europe, Japon, Nouvelle-Zélande, Ukraine, Etats-Unis, Afrique du Sud, Mexique	Brésil, Canada, Israël, Inde, Corée du Sud
P07/104	Application de nouvelles structures activateurs de glucokinase dans le traitement du diabète de type 2 et ses pathologies associées	09/10/2007	09/09/2028	Eurasie (Russie), Europe, Etats-Unis, Afrique du Sud, Australie, Japon, Mexique	Canada, Israël, Inde, Corée du Sud
P08/007	Application de nouvelles structures activateurs de glucokinase dans le traitement du diabète de type 2 et ses pathologies associées	24/01/2008	23/12/2028	Australie, Eurasie (Russie), Europe, Etats-Unis, Afrique du Sud, Chine, Mexique	Brésil, Canada, Israël, Inde, Japon, Corée du Sud
P08/020	Application de nouvelles structures activateurs de glucokinase dans le traitement du diabète de type 2 et ses pathologies associées	25/02/2008	02/02/2029	Chine, Afrique du Sud, Japon	Canada, Europe, Inde, Japon (DIV)
P08/023	Application de nouvelles structures activateurs de glucokinase dans le traitement du diabète de type 2 et ses pathologies associées	27/02/2008	03/02/2029	Afrique du Sud	Canada, Israël, Inde, Corée du Sud
P08/024	Application de nouvelles structures activateurs de glucokinase dans le traitement du diabète de type 2 et ses pathologies associées	01/03/2008	05/02/2029	Etats-Unis, Afrique du Sud, Europe	Canada, Chine, Inde, Japon

11.2.4. Brevets faisant l'objet d'un nantissement

Les brevets suivants font l'objet d'un nantissement consenti en garantie des sommes dues aux termes du contrat de Venture Loan conclu avec Kreos (se référer à la section 22.4 « Venture Loan

avec Kreos Capital IV (UK) Limited » du présent document de base pour une description détaillée dudit contrat) :

Imeglimine – B897 – Combination of triazine derivatives and insulin secretion stimulators

Pays	Statut	Date de depot	Date d'expiration	N° de publication	N° de deliverance	Date de délivrance
France	Délivré	13/01/2006	13/01/2026		2 896 157	12/09/2008
France	Délivré	18/12/2006	18/12/2026		1 971 339	11/01/2012
Allemagne	Délivré	18/12/2006	18/12/2026	1 971 339	60 2006 027 087.9	11/01/2012
Royaum-Uni	Délivré	18/12/2006	18/12/2026	1 971 339	1 971 339	11/01/2012
Etats-Unis	Délivré	18/12/2006	18/12/2026	US-2010-0233255-A1	8,227,465	24/07/2012
Japon	Publié	18/12/2006	18/12/2026	2008-549780		

Imeglimine – B1043 – Treatment of type 2 diabetes

Pays / Zone géographique	Statut	Date de depot	Date d'expiration	N° de publication
Europe	Publié	09/06/2011	09/06/2031	2 579 880
Etats-Unis	Publié	09/06/2011	09/06/2031	US-2013-0131065-A1
Japon	Publié	09/06/2011	09/06/2031	2013-531646

AMPK – B1361 – Activators of AMPK and therapeutic uses thereof

Pays / Zone géographique	Statut	Date de depot	Date d'expiration	N° de publication
Europe	Déposé	29/06/2012	29/06/2032	
PCT Brevet International	Publié	28/06/2013	28/06/2033	WO 2014/001554

Note : la demande de brevet européen ci-dessus a été abandonnée au profit de la demande PCT correspondante.

11.3. Contrats de collaboration, de recherche, de prestations de services et de licences accordés par la Société ou concédés à cette dernière

Se référer à la section 22.3. « Contrat avec Metabrain » du présent document de base pour une description détaillée du contrat conclu avec Metabrain.

11.4. Autres éléments de propriété intellectuelle

La Société est titulaire des marques verbales Poxel suivantes :

- La marque n°3718962 enregistrée en France ;
- La marque n° 3964725 enregistrée aux Etats-Unis ;
- La marque internationale n°1036175, désignant la Suisse et le Japon.

Le logo de Poxel et le slogan attaché au logo sont protégés en France sous la marque figurative n°3719440 :



Poxel possède l'URL de son site internet : www.poxelpharma.com.

Par ailleurs, Poxel possède également les noms de domaine suivants :

poxel.com	imeglimin.be	imeglimine.be
	imeglimin.biz	imeglimine.biz
	imeglimin.eu	imeglimine.eu
	imeglimin.fr	imeglimine.fr
	imeglimin.info	imeglimine.info
	imeglimin.net	imeglimine.net
	imeglimin. org	imeglimine. org

Les marques n°3718962 enregistrée en France, n°3964725 enregistrée aux Etats-Unis et la marque figurative n°3719440 (logo de Poxel et slogan attaché au logo) font l'objet d'un nantissement consenti en garantie des sommes dues aux termes du contrat de Venture Loan conclu avec Kreos (se référer à la section 22.4 « Venture Loan avec Kreos Capital IV (UK) Limited » du présent document de base pour une description détaillée dudit contrat).

12.INFORMATION SUR LES TENDANCES

12.1. Principales tendances depuis la fin du dernier exercice

Compte tenu de l'importance dans la stratégie de la Société de nouer des partenariats avec des laboratoires pharmaceutiques, la Société a souhaité renforcer l'expertise de son conseil d'administration avec d'anciens dirigeants expérimentés en la matière. A cet effet, la nomination de Richard Kender comme administrateur indépendant, qui est supportée par les principaux actionnaires, est soumise au vote de l'assemblée générale des actionnaires convoquée par le conseil d'administration pour le 8 janvier 2015.

12.2. Tendances connues, incertitude, demande d'engagement ou événement raisonnablement susceptible d'influer sur les perspectives de la Société

Néant

13.PREVISIONS OU ESTIMATIONS DU BENEFICE

La Société ne communique pas de prévisions ou estimations de bénéfice.

14.ORGANES D'ADMINISTRATION, DE DIRECTION, DE SURVEILLANCE ET DIRECTION GENERALE

14.1. Informations générales relatives aux fondateurs, dirigeants et administrateurs

Jusqu'au 23 juin 2010, la Société était constituée sous forme de société par actions simplifiée.

L'assemblée générale du 23 juin 2010 a décidé 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 du règlement intérieur relatif au Conseil d'administration et aux Comités spécialisés figure respectivement aux sections 21.2 « Acte constitutif et statuts » et 16.3 « Comités spécialisés » du présent document de base.

14.1.1. Composition du Conseil d'administration

A la date du présent document de base, le Conseil d'administration de la Société est composé comme indiqué dans le tableau ci-dessous. La nomination d'un second membre indépendant du Conseil d'administration sera adoptée lors de l'assemblée générale des actionnaires convoquée par le Conseil d'administration pour le 8 janvier 2015.

Nom	Mandat	Principales fonctions dans la société	Date de nomination ou de renouvellement	Principales fonctions hors de la société
Thierry Hercend	Administrateur et Président du Conseil d'administration		Nomination : AG du 23/06/2010 Renouvellement : AG du 15/04/2014	Venture Partner pour EdRIP
Thomas Kuhn	Administrateur et Directeur Général		Nomination : AG du 23/06/2010 Renouvellement : AG du 15/04/2014	aucune
Edmond de Rothschild Investment Partners représentant permanent Raphaël Wisniewski	Administrateur		Nomination : AG du 23/06/2010 Renouvellement : AG du 15/04/2014	Directeur associé de Edmond de Rothschild Investment Partners
OMNES CAPITAL (anciennement Crédit Agricole Private Equity) représentant permanent Bruno Montanari	Administrateur		Nomination : AG du 23/06/2010 Renouvellement : AG du 15/04/2014	Directeur d'investissements pour OMNES CAPITAL
Bpifrance Investissement (anciennement CDC Entreprises) représentant permanent Olivier Martinez	Administrateur		Nomination : AG du 23/06/2010 Renouvellement : AG du 15/04/2014	Directeur d'investissement des fonds Innobion et Bioam gérés par Bpifrance Investissement
Mohammed Khoso Baluch	Administrateur indépendant		Nomination : AG du 31/10/2012 Renouvellement : AG du 15/04/2014	Senior Vice President et Président de la région Europe d'UCB
Laurent Higuieret	Administrateur		Nomination : AG du 25/07/2014	Directeur d'investissement de Bpifrance Participations

Le 28 mars 2014, Monsieur Thibaut Roulon, né le 8 mai 1976 à Provins (77) et demeurant 52 rue du Rendez-Vous à Paris (75012) a été nommé en tant que censeur, pour une durée de 3 années.

Le 25 juillet 2014, Monsieur Laurent Higuieret, né le 26 mai 1978 à Bordeaux (33) et demeurant 19 rue La Boétie à Paris (75008) a été nommé en tant qu'administrateur, pour une durée de 3 années. Le même jour, la société Bpifrance Participations, représentée par M. Louis Berlan et la société Kreos Capital IV (Expert Fund) ont été désignées en qualité de censeur pour une durée de 3 années.

Les administrateurs sont nommés pour une durée de 3 années, renouvelable. Le Président est nommé pour la durée de son mandat d'Administrateur.

Le Président du Conseil d'administration et le Directeur Général ont pour adresse professionnelle le siège social de la Société.

Les adresses professionnelles des autres Administrateurs sont les suivantes :

- Edmond de Rothschild Investment Partners : 47, rue du Faubourg Saint-Honoré – 75008 Paris ;
- OMNES CAPITAL (anciennement Crédit Agricole Private Equity) : 37-41, rue du Rocher – 75008 Paris ;
- Bpifrance Investissement (anciennement CDC Entreprises) : 6-8 boulevard Haussmann – 75009 Paris ;
- M. Mohammed Khoso Baluch : Gemslaan 6 Overijse 3090, Belgique; et
- M. Laurent Higueret : 19 rue La Boétie à Paris (75008).

L'expertise et l'expérience en matière de gestion de ces personnes résultent de différentes fonctions salariées et de direction qu'elles exercent et qu'elles ont précédemment exercées (cf. section 14.1.4 du présent document de base).

Il n'existe entre les personnes listées ci-dessus aucun lien familial.

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 ;
- 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 en cours

A la date du présent document de base, les autres mandats sociaux en cours exercés par les membres du Conseil d'administration sont :

Nom	Société	Nature du mandat
Thierry HERCEND à titre personnel:	GenticeI* Complix Inotrem	Président du Conseil de surveillance Administrateur Président du Conseil d'administration
Thomas KUHN	Néant	
Raphaël WISNIEWSKI en tant que représentant permanent d' Edmond de Rothschild Investment Partners :	Implanet* EOS Imaging* GenticeI*	Membre du Conseil d'administration Membre du Conseil d'administration Membre du Conseil d'administration
à titre personnel :	Chase Pharmaceuticals Cellnovo Axonics Europe Axonics Inc	Membre du Conseil d'administration Membre du Conseil d'administration Directeur Général Membre du Conseil d'administration
Bruno MONTANARI en tant que représentant permanent d' OMNES CAPITAL (anciennement Crédit Agricole Private Equity) :	Néant	
à titre personnel:	Novate Medical Ltd. ArGEN-X B.V. Xention Pharma Ltd. Themis Bioscience GmbH Opsona Therapeutics Ltd. Xention Discovery Ltd.	Membre du Conseil d'administration Membre du Conseil de surveillance Membre du Conseil d'administration Président du Conseil de surveillance Membre du Conseil d'administration Membre du Conseil d'administration
Olivier MARTINEZ en tant que représentant permanent de Bpifrance Investissement (anciennement CDC Entreprises) :	GenticeI* Fab Pharma Alizé Pharma	Membre du Conseil de surveillance Membre du Comité de direction Membre du Conseil d'administration
en tant que représentant permanent de Bpifrance Participations :	Innate Pharma* Cerenis Therapeutics	Censeur du Conseil de surveillance Censeur du Conseil d'administration
à titre personnel:	Adocia*	Membre du Conseil d'administration

Mohammed KHOSO BALUCH		
	Vedim Pharma SA (Espane)	Conseiller - Membre du Conseil d'administration
	UCB Pharma SpA (Italie)	Conseiller - Membre du Conseil d'administration
	UCB Pharma SpA (Italie)	Président du Conseil d'administration
	UCB Pharma S.A. (Espagne)	Conseiller - Membre du Conseil d'administration
	UCB A.E. (Grèce)	Président du Conseil d'administration
	UCB Pharma G.m.b.H. (Autriche)	Membre du Conseil de surveillance
	UCB GmbH	Membre du Conseil d'administration
	UCB Pharma Sp. z o.o. (Pologne)	Président du Conseil d'administration
	UCB Pharma Ltd	Directeur
Laurent HIGUERET		
en tant que représentant permanent de Bpifrance		
Participations	TxCell*	Censeur

*société cotée

14.1.3. Autres mandats sociaux exercés au cours des 5 derniers exercices mais ayant pris fin

A la date du présent document de base, les autres mandats sociaux exercés par les membres du Conseil d'administration au cours des 5 derniers exercices mais ayant pris fin sont :

Nom	Société	Nature du mandat
Thierry HERCEND	CYTOMICS U3	Membre du Conseil de surveillance Membre du Conseil d'administration
Thomas KUHN	Néant	
Raphaël WISNIEWSKI en tant que représentant permanent d' Edmond de Rothschild Investment Partners :	Novagali Biospace Lab MDX Health Pamgene Pangenetics Vessix Vascular Vessix Vascular Europe	Membre du Conseil de surveillance Membre du Conseil d'administration Membre du Conseil d'administration Membre du Conseil d'administration Membre du Conseil d'administration Membre du Conseil d'administration Président
à titre personnel :	Edmond de Rothschild Investment Partners	Membre du Directoire
Bruno MONTANARI en tant que représentant permanent d' OMNES CAPITAL (anciennement Crédit Agricole Private Equity) :	EOS Imaging S.A.	Administrateur puis censeur
à titre personnel:	Cytheris S.A. Ario Pharma Ltd. (ex. Provesica Ltd.)	Membre du Conseil de surveillance Censeur
Olivier MARTINEZ en tant que représentant permanent de Bpifrance Investissement (anciennement CDC Entreprises) :		
à titre personnel:	Cryolog Mutabilis Bioam Gestion Cytheris	Membre du Conseil de surveillance Membre du Conseil de surveillance Membre du Directoire Président du Conseil de surveillance
Mohammed Khoso Baluch	Vedim Pharma S.A. (Espagne) UCB Pharma S.A. (Espagne) UCB Inc. (Etats-Unis) UCB Inc. (Etats-Unis)	Gérant Gérant Membre du Conseil d'administration Senior Vice-Président et Président de la région Europe
Laurent Higuieret	Néant	



Thierry HERCEND

Président du Conseil d'administration

Docteur en médecine et docteur en immunologie, Thierry Hercend a acquis plus de trente ans d'expérience dans le secteur académique et l'industrie pharmaceutique dans des domaines thérapeutiques variés, dont l'oncologie et les maladies inflammatoires. Thierry Hercend est depuis 2006 Venture Partner au sein d'Edmond de Rothschild Investment Partners (EdRIP). De 2002 à 2005, Thierry Hercend a été vice-président en charge du domaine thérapeutique oncologie pour Aventis. De 1998 à 2002, Thierry Hercend a été vice-président (Europe) pour la recherche chez Vertex Pharmaceuticals. Il est entré dans l'industrie pharmaceutique en 1990 chez Roussel-Uclaf comme directeur du domaine thérapeutique immunologie puis directeur scientifique de la division santé.

Avant de rejoindre le secteur de l'industrie, Thierry Hercend a été chef de service, responsable du laboratoire d'Hémo-Immunologie de l'Institut Gustave Roussy (Villejuif, France), directeur de l'unité INSERM U333 dédiée à l'immunologie des tumeurs et professeur d'immunologie à la faculté de Médecine-Paris XI.

Thierry Hercend est auteur de plus 120 publications dans les domaines de l'oncologie, des maladies auto-immunes et de la transplantation.



Thomas KUHN

Directeur Général, Administrateur

Thomas Kuhn a rejoint Merck KGaA en 2000, où il a occupé plusieurs postes dans le développement clinique, principalement dans l'aire thérapeutique du Diabète de type 2, et a notamment eu la responsabilité de partenariats avec des laboratoires pharmaceutiques japonais. Entre 2004 et 2007, il a dirigé la R&D globale de Merck, avec deux produits en phase 2 clinique, et sur tous les projets de Life Cycle Management, principalement pour Glucophage® qui est le traitement de référence actuel du diabète.

Après l'acquisition de Serono en 2007, Thomas Kuhn a fait partie de l'équipe qui a reconsidéré la stratégie de Merck Serono de désinvestissement de l'aire thérapeutique du Diabète. Thomas Kuhn a initié et concrétisé le projet de transfert des actifs de Merck Serono en développement dans le Diabète dans une nouvelle entité juridique nommée Poxel.

Thomas Kuhn est pharmacien (Université Lyon 1) et a un MBA de Ashridge University (UK).



Raphaël WISNIEWSKI

Représentant permanent d'Edmond de Rothschild Investment Partners, Administrateur

Raphaël Wisniewski a rejoint l'équipe des sciences de la vie chez Edmond de Rothschild Investment Partners en 2001 où il a participé à plus d'une vingtaine d'investissements dans des sociétés européennes ou américaines de biotechnologie, des technologies médicales et de diagnostic moléculaire. Il a travaillé auparavant à Londres dans la division Healthcare Corporate Finance chez Salomon Smith Barney et Goldman Sachs et au sein du département financier des cliniques privées britanniques du groupe Générale de Santé.

Raphaël Wisniewski est diplômé d'HEC en France et possède un diplôme d'économie et finance de l'Institut d'Etudes Politiques de Paris.



Bruno MONTANARI

Représentant permanent d'OMNES CAPITAL, (anciennement Crédit Agricole Private Equity)

Administrateur

Bruno Montanari a rejoint en janvier 2010 l'équipe capital risque dans les Sciences de la Vie d'Omnes Capital. Bruno Montanari a débuté sa carrière en 1999 à Londres en banque d'investissement chez Deutsche Bank puis Merrill Lynch avant de rejoindre le capital risque d'abord chez CDP Capital puis chez Atlas Venture en 2004.

Bruno Montanari est diplômé du Mastère Strategic Management d'HEC et docteur en pharmacie (Paris V).



Olivier MARTINEZ

Représentant permanent de Bpifrance Investissement, (anciennement CDC Entreprises)

Administrateur

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, Olivier Martinez 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 (FSI) pour ses investissements dans les entreprises de biotechnologies. CDC Entreprises, le FSI, FSI Régions et Oséo sont désormais regroupés au sein de Bpifrance, la banque publique d'investissement.

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.



Mohammed KHOSO BALUCH

Administrateur indépendant

Mohammed Khoso Baluch est senior vice-président et président de la région Europe d'UCB, une société biopharmaceutique internationale. Avant de rejoindre UCB, Mohammed Khoso Baluch a travaillé pour Eli Lilly & Co pendant 24 ans, occupant diverses fonctions à travers l'Europe, le Moyen-Orient et les Etats-Unis au sein de la Direction Générale, en tant que responsable du business développement, de l'accès au marché ou encore du leadership produit. Mohammed Khoso Baluch a par ailleurs été nommé vice-président de l'unité américaine "Diabète et santé familiale" dans le cadre des fonctions qu'il a occupées chez Lilly. Il a également été membre du Conseil au sein de la division de l'Indiana de la Fondation américaine de la

recherche sur le diabète juvénile et président du Comité des nominations. Mohammed Khoso Baluch a en outre fait partie du Conseil consultatif de l'industrie nationale au sein de l'Association américaine du diabète. Il est actuellement membre du Comité exécutif de la Fédération mondiale des annonceurs (FMA).



Laurent HIGUERET

Administrateur

Laurent Higueret a rejoint le pôle Large Venture de Bpifrance début 2014 en tant que Directeur d'Investissement, se concentrant principalement sur les investissements dans le domaine de la santé. Il siège actuellement aux Conseils d'Administration de Poxel et de TxCell, et suit les participations de Bpifrance dans les sociétés Cerenis et DBV Technologies.

Précédemment, il a été banquier d'affaires pendant six ans au sein de l'équipe M&A Santé de BNP Paribas, et a également créé une startup dans le domaine des services à la santé.

Laurent est Docteur en Pharmacie de l'Université de Bordeaux et également titulaire d'un Master en Finance de l'EM Lyon Business School.

Thibaut ROULON

Censeur

Thibaut Roulon est ingénieur de l'Ecole Centrale de Paris et Docteur de l'Université Pierre et Marie Curie. Il a débuté sa carrière comme chercheur dans une société de biotechnologie américaine développant des immunothérapies anticancéreuses.

En 2005, il a rejoint Bioam Gestion, une société réalisant des investissements de capital-risque dans le domaine des sciences de la vie. En 2010, Bioam a été acquise par Bpifrance Investissement (anciennement CDC Entreprises), la filiale de la caisse des Dépôts en charge des investissements dans les PME et ETIs.

Chez Bpifrance Investissement, il est responsable d'investissements dans des sociétés du secteur des sciences de la vie (amorçage, capital-risque, sociétés cotées).

Kreos Capital IV (UK) Limited

Censeur

Kreos Capital est le plus important et le premier fournisseur de dette de croissance au profit d'entreprises à forte croissance réalisant jusqu'à 150 m€ de chiffre d'affaires.

Depuis 1998, en tant que pionnier de la fourniture de dette de croissance du Royaume-Uni à l'Europe de l'Ouest, la Scandinavie et Israël, Kreos a réalisé plus de trois cents opérations et engagé plus d'un milliard d'Euros dans quatorze pays.

Kreos jouit d'un historique éprouvé dans la création de valeur au sein des entreprises de son portefeuille, dont elle accompagne la croissance en leur fournissant des capitaux supplémentaires et de la flexibilité tout au long de leur cycle d'activité tout en coopérant étroitement avec l'équipe de management et les investisseurs financiers.

L'équipe globale de Kreos dispose d'une grande expérience en matière de financement par endettement, de gestion et de capital investissement, qui couvre la marché paneuropéen à partir de ses implantations à Londres, Tel-Aviv et Stockholm.

Louis BERLAN

Censeur

Louis Berlan est chargé d'affaires au sein du pôle Large Venture de Bpifrance depuis début 2014, où il se concentre sur des investissements dans le numérique et la santé. Il suit notamment les participations de Bpifrance chez Poxel, Valneva, Fermentalg, Withings et Sequans.

Précédemment, il a été consultant en stratégie pendant 3 ans au sein du cabinet Bain & Company à Paris.

Louis est diplômé de Sciences Po., et titulaire d'un Master de Finance & Stratégie.

14.2. Conflits d'intérêts au niveau des organes d'administration et de la direction générale

Le Président, le Directeur Général et la majorité des Administrateurs sont actionnaires, directement ou indirectement, de la Société et/ou titulaires de valeurs mobilières donnant accès au capital de la Société (cf. sections 15.3 « Bons de souscription d'actions et bons de souscription de parts de créateur d'entreprise » et 18 « Principaux actionnaires » du présent document de base).

Il existe des conventions entre apparentés décrites aux sections 16.2 « Contrats de service entre les administrateurs et la Société » et 19.3 « Rapports spéciaux des commissaires aux comptes sur les conventions réglementées » du présent document de base.

A la connaissance de la Société et sous réserve des intérêts personnels liés aux conventions présentées à la section 16.2 « Contrats de service entre les administrateurs et la Société » du présent document de base, 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 à la section 14.1 « informations générales relatives aux fondateurs, dirigeants et administrateurs » du présent document de base ci-dessus.

Le pacte d'actionnaires signé entre les actionnaires de la Société le 23 juin 2010, auquel Bpifrance Participations a adhéré le 25 juillet 2014, sera de plein droit résilié à la date de première cotation des actions de la Société sur le marché d'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 desquels l'un des Administrateurs ou l'un des dirigeants de la Société a été nommé, ou prévoyant une restriction applicable aux personnes visées à

la section 14.1 « informations générales relatives aux fondateurs, dirigeants et administrateurs » du présent document de base concernant la cession de leur participation dans le capital social de la Société.

15. REMUNERATIONS ET AVANTAGES

15.1. Rémunérations des administrateurs et dirigeants

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 Middlednext et validé en tant que code de référence par l'AMF.

Les tableaux suivants relevant de la « Position - recommandation AMF n°2009-16 » du 17 décembre 2013 sont présentés ci-dessous.

Tableaux n°1 : Tableaux de synthèse des rémunérations et des bons de souscription d'actions (BSA) et bons de souscription de parts de créateur d'entreprise (BSPCE) attribués à chaque dirigeant mandataire social

Tableau de synthèse des rémunérations et des bons de souscription d'actions (BSA) et bons de souscription de parts de créateur d'entreprise (BSPCE) attribués à chaque dirigeant mandataire social			
	Exercice 2011	Exercice 2012	Exercice 2013
Monsieur Thierry Hercend, Président du Conseil d'administration			
Honoraires dues au titre de l'exercice	50 000 €	50 000 €	62 000 €
Valorisation des rémunérations variables pluriannuelles attribuées au cours de l'exercice	- €	- €	- €
Valorisation des options attribués au cours de l'exercice (détaillées au tableau 4)	56 995 €	26 858 €	58 804 €
Valorisation des actions attribuées gratuitement (détaillées au tableau 6)	- €	- €	- €
Total	106 995 €	76 858 €	120 804 €
Monsieur Thomas Kuhn, Directeur général			
Rémunérations dues au titre de l'exercice (détaillées au tableau 2)	135 873 €	140 609 €	147 387 €
Valorisation des rémunérations variables pluriannuelles attribuées au cours de l'exercice	- €	- €	- €
Valorisation des options attribués au cours de l'exercice (détaillées au tableau 4)	- €	- €	- €
Valorisation des actions attribuées gratuitement (détaillées au tableau 6)	- €	- €	- €
Total	135 873 €	140 609 €	147 387 €

Tableau n°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 2011, 2012 et 2013 et les rémunérations perçues par ces mêmes personnes au cours de ces mêmes exercices.

	Exercice 2011		Exercice 2012		Exercice 2013	
	montants dus ⁽¹⁾	montants versés ⁽²⁾	montants dus ⁽¹⁾	montants versés ⁽²⁾	montants dus ⁽¹⁾	montants versés ⁽²⁾
Monsieur Thierry Hercend, Président du Conseil d'administration						
Honoraires (3)	50 000 €	37 500 €	50 000 €	50 000 €	62 000 €	62 000 €
Rémunération variable annuelle	0 €	0 €	0 €	0 €	0 €	0 €
Rémunération variable pluriannuelle	0 €	0 €	0 €	0 €	0 €	0 €
Rémunération exceptionnelle	0 €	0 €	0 €	0 €	0 €	0 €
Jetons de présence	0 €	0 €	0 €	0 €	0 €	0 €
Avantages en nature	0 €	0 €	0 €	0 €	0 €	0 €
TOTAL	50 000 €	37 500 €	50 000 €	50 000 €	62 000 €	62 000 €
Monsieur Thomas Kuhn, Directeur général						
Rémunération fixe	111 278 €	111 278 €	111 576 €	111 576 €	119 388 €	119 388 €
Rémunération variable annuelle (4)	23 187 €	18 576 €	23 121 €	23 187 €	23 121 €	23 121 €
Rémunération variable pluriannuelle	0 €	0 €	0 €	0 €	0 €	0 €
Rémunération exceptionnelle	0 €	0 €	0 €	0 €	0 €	0 €
Jetons de présence	0 €	0 €	0 €	0 €	0 €	0 €
Avantages en nature (5)	1 408 €	1 408 €	5 912 €	5 912 €	4 878 €	4 878 €
TOTAL	135 873 €	131 262 €	140 609 €	140 675 €	147 387 €	147 387 €

(1) au titre de l'exercice.

(2) au cours de l'exercice.

(3) La rémunération de Monsieur Hercend au titre de son contrat de consulting s'est élevée à 12 500 € HT par trimestre de 2011 à 2013 auxquels se sont ajoutés 12 000 € HT en 2013 au titre d'un avenant élargissant la mission initiale (cf. sections 16.2.2 « Contrat de consulting avec Thierry Hercend, Administrateur et Président du Conseil d'administration » et 19.3 « Rapports spéciaux des commissaires aux comptes sur les conventions réglementées » du présent document de base).

(4) Le bonus de Monsieur Kuhn (rémunération variable) repose sur un plan d'objectifs précis (critères quantitatifs et critères qualitatifs), dont 85% correspondent à des objectifs communs à l'ensemble des salariés et 15% à des objectifs personnels. Ces objectifs sont majoritairement assis sur le respect des délais dans la réalisation de certaines études cliniques et l'obtention de financements dilutifs et non dilutifs.

(5) Les avantages en nature correspondent au bénéfice de l'utilisation d'un véhicule.

Tableau n°3 : Tableau sur les jetons de présence et les autres rémunérations perçues par les mandataires sociaux non-dirigeants

Mandataires sociaux non dirigeants	Rémunérations	Montants versés au cours de l'exercice 2011	Montants versés au cours de l'exercice 2012	Montants versés au cours de l'exercice 2013
Edmond de Rothschild Investment Partner représenté par Raphael Wisniewski	Jetons de présence	0 €	0 €	0 €
	Autres rémunérations	0 €	0 €	0 €
OMNES représenté par Bruno Montanari	Jetons de présence	0 €	0 €	0 €
	Autres rémunérations	0 €	0 €	0 €
BPI France représenté par Olivier Martinez	Jetons de présence	0 €	0 €	0 €
	Autres rémunérations	0 €	0 €	0 €
Monsieur Khoso Baluch	Jetons de présence	0 €	0 €	0 €
	Autres rémunérations (1)	0 €	0 €	48 000 €

(1) La rémunération de Monsieur Khoso Baluch au titre de son contrat de consulting s'est élevée à 7 500 € HT par trimestre en 2013 auxquels se sont ajoutés 18 000 € HT au titre d'une mission spécifique (cf. sections 16.2.3 « Contrat de consulting avec Mohammed Khoso Baluch, Administrateur » et 19.3 « Rapports spéciaux des commissaires aux comptes sur les conventions réglementées » du présent document de base).

L'assemblée générale du 15 avril 2014 a décidé l'octroi d'une enveloppe de jetons de présence. Le Conseil d'administration tenu le même jour a décidé l'attribution de jetons de présence à Mohammed Khoso Baluch à hauteur de 22 500 € au titre de l'exercice 2014 sous réserve de sa participation active au sein du Comité de Business Développement.

Tableau n°4 : Bons de souscription d'actions (BSA) ou bons de souscription de parts de créateur d'entreprise (BSPCE) attribués à chaque dirigeant mandataire social par la Société ou toute société de son Groupe durant les exercices clos les 31 décembre 2010, 2011, 2012 et 2013.

Mandataires sociaux dirigeants	Date de l'attribution	Nature des bons (BSA ou BSPCE)	Valorisation des bons selon la méthode Black & Scholes (en euros)	Nombre de bons attribués	Prix de souscription par action	Date d'expiration
Monsieur Thierry Hercend	05-juil-10	BSA	30,03 €	4 500	66,67 €	23-juin-15
Monsieur Thierry Hercend	20-févr-13	BSA	28,74 €	1 000	80,00 €	31-oct-20
TOTAL				5 500		

Tableau n° 5 : Bons de souscription d'actions (BSA) ou bons de souscription de parts de créateur d'entreprise (BSPCE) exercés par chaque dirigeant mandataire social durant les exercices clos les 31 décembre 2011, 2012 et 2013

Néant

Tableau n°6 : Actions attribuées gratuitement à chaque mandataire social durant les exercices clos les 31 décembre 2011, 2012 et 2013

Néant

Tableau n°7 : Actions attribuées gratuitement devenues disponibles pour chaque mandataire social durant les exercices clos les 31 décembre 2011, 2012 et 2013

Néant.

Tableau n°8 : Historique des attributions de bons de souscription d'actions (BSA) ou de bons de souscription de parts de créateur d'entreprise attribués aux mandataires sociaux

Se reporter aux tableaux figurant aux sections 21.1.4.1 « Plan de bons de souscription d'actions » et 21.1.4.2 « Plan de BSPCE » du présent document de base.

Tableau n°9 : Bons de souscription d'actions (BSA) ou bons de souscription de parts de créateur d'entreprise (BSPCE) consentis aux 10 premiers salariés non mandataires sociaux attributaires et bons exercés par ces derniers

	2013		2012		2011		2010	
	BSA	BSPCE	BSA	BSPCE	BSA	BSPCE	BSA	BSPCE
Date du conseil d'administration						20-sept-11		20-juin-10 17-déc-10
Prix moyen pondéré						50,00 €		50,00 €
Nombre de droits consentis au cours de chacun de ces exercices aux dix salariés du Groupe attributaires du plus grand nombre de droits ainsi consentis à la date du Document de Base	0	0	0	0	0	1 500	0	8 000
Nombre de droits exercés au cours de chacun de ces exercices par les dix salariés du Groupe attributaires du plus grand nombre de droits ainsi exercés à la Date du Document de Base	0	0	0	0	0	0	0	0

Tableau n°10 : Historique des attributions d'actions gratuites.

Néant.

Tableau n° 11

Le tableau suivant apporte des précisions quant aux conditions de rémunération et autres avantages consentis aux mandataires sociaux dirigeants :

Tableau fixant les conditions de rémunération et autres avantages consentis aux dirigeants mandataires sociaux								
	Contrat de travail		Régime de retraite complémentaire		Indemnités ou avantages dus ou susceptible d'être dus en raison de la cessation ou du changement de fonction		Indemnités dues au titre d'une clause de non concurrence	
	oui	non	oui	non	oui	non	oui	non
Thierry Hercend Président du Conseil et administrateur		X		X		X		X
DATE DEBUT DE MANDAT Assemblée générale du 28 mars 2014 (renouvellement) DATE FIN DE MANDAT (Assemblée générale devant statuer sur les comptes clos le 31 décembre 2016)								
Thomas Kuhn Directeur général et administrateur		X		X		X		X
DATE DEBUT DE MANDAT Assemblée générale du 28 mars 2014 (renouvellement) DATE FIN DE MANDAT (Assemblée générale devant statuer sur les comptes clos le 31 décembre 2016)								

15.2. Sommes provisionnées ou constatées par la Société aux fins de versement de pensions, de retraites ou d'autres avantages au profit des administrateurs et dirigeants

La Société n'a pas provisionné de sommes aux fins de versement de pensions, retraites et autres avantages au profit des mandataires sociaux.

La Société n'a pas versé de primes d'arrivée ou de départ aux mandataires sociaux.

15.3. Bons de souscription d'actions et bons de souscription de parts de créateur d'entreprise

Administrateur et dirigeant concerné	BSA Administrateurs	BSA 31 10 2012	Nombre d'actions susceptibles d'être émises au résultat de ces droits
Thierry Hercend <i>Président du Conseil d'administration</i>	4 500	2 875	147 500
Mohammed Khoso Baluch <i>Administrateur indépendant</i>		2 125	42 500
TOTAL	4 500	5 000	190 000

Note : cf. sections 21.1.4.1 « Plan de bons de souscription d'actions » et 21.1.4.2 « Plan de BSPCE » du présent document de base pour obtenir le détail des modalités et conditions d'exercice des différentes catégories de BSA et BSPCE.

Le nombre d'actions susceptibles d'être émises au résultat de ces droits est présenté après division du nominal de l'action par 20, décidée en mars 2014 par l'Assemblée générale.

15.4. Éléments de rémunérations et avantages dus ou susceptibles d'être dus à raison ou postérieurement à la cessation des fonctions de dirigeants de la Société

Néant

15.5. Prêts et garanties accordés aux dirigeants

Néant

16.FONCTIONNEMENT DES ORGANES D'ADMINISTRATION ET DE DIRECTION

16.1. Direction de la Société

La Société est une société anonyme à Conseil d'administration.

Par décision en date du 23 juin 2010, le Conseil d'administration a décidé de dissocier les fonctions de Président et de Directeur Général. Depuis cette date, le Conseil d'administration est présidé par Thierry Hercend. Thomas Kuhn représente la Société à l'égard des tiers en qualité de Directeur Général.

La composition détaillée du Conseil d'administration figure à la section 14.1.1 « Composition du Conseil d'administration » du présent document de base. L'ensemble des mandats des membres du Conseil d'administration d'une durée de 3 ans arrive à échéance à l'issue de l'assemblée générale ordinaire appelée à statuer sur les comptes de l'exercice clos le 31 décembre 2016.

Au cours de l'exercice clos le 31 décembre 2013, le Conseil d'administration de la Société s'est réuni 6 fois. Le taux de présence moyen des Administrateurs est de 100 %.

16.2. Contrats de service entre les administrateurs et la Société

La Société est liée à certains de ses mandataires sociaux par les contrats suivants (cf. également section 19.2 « Conventions significatives conclues avec des apparentées »).

16.2.1. Contrat de management avec Thomas Kuhn, Administrateur et Directeur Général

Ce contrat, préalablement autorisé par le Conseil d'administration réuni le 28 mars 2014, a été conclu en date du 28 mars 2014. Il définit les conditions d'exercice du mandat social de Thomas Kuhn en qualité de Directeur Général de Poxel en prévoyant des limitations de pouvoirs (article 3) et les conditions de la cessation de ses fonctions (article 4), notamment en mettant en place un préavis de 4 mois.

Le contrat est conclu pour la durée du mandat de Directeur Général de Thomas Kuhn, sans préjudice du droit de révocation qui est dévolu au Conseil d'administration. Par conséquent, le Conseil d'administration ne se prononcera pas sur le renouvellement de ce contrat aussi longtemps que le mandat social de Thomas Kuhn perdurera.

Ce contrat sera maintenu postérieurement à l'introduction de la Société sur le marché réglementé d'Euronext à Paris.

16.2.2. Contrat de consulting avec Thierry Hercend, Administrateur et Président du Conseil d'administration

Ce contrat, autorisé par le Conseil d'administration réuni le 5 juillet 2010, a été conclu en date du 1^{er} juillet 2010 et modifié par un amendement n°1 en date du 20 février 2013. Il définit les conditions dans lesquelles Thierry Hercend fournit, à la demande de la Société, des prestations de conseil en matière de stratégie de développement préclinique et clinique et d'activités de *business development*, avec l'objectif de favoriser la croissance de la Société. Thierry Hercend s'est abstenu de voter lors des délibérations du Conseil d'administration ayant approuvé cette convention.

Le contrat a été conclu pour une durée initiale de douze mois tacitement renouvelable pour des périodes identiques.

Les prestations de Thierry Hercend sont rémunérées sur la base d'une rémunération forfaitaire trimestrielle fixe.

Ce contrat sera maintenu postérieurement à l'introduction de la Société sur le marché réglementé d'Euronext à Paris.

L'avenant n°1 conclu le 20 février 2013, pour une période de dix mois et onze jours se terminant au 31 décembre 2013 prévoyait que Thierry Hercend devait conseiller la Société sur la définition et la mise en œuvre de sa stratégie de financement, à raison de 8 journées sur la période couverte par ledit avenant. En rémunération de ces prestations, Thierry Hercend a perçu une somme forfaitaire.

16.2.3. Contrat de consulting avec Mohammed Khoso Baluch, Administrateur

Ce contrat, autorisé par le Conseil d'administration réuni le 20 février 2013, a été conclu à la même date. Il définit les conditions dans lesquelles Mohammed Khoso Baluch fournit, à la demande de la Société, des prestations de conseil comprenant notamment des conseils directs à l'équipe responsable de la gestion opérationnelle ainsi que, pour la période courant jusqu'au 31 décembre 2013, des interventions ponctuelles auprès de l'équipe dirigeante de la Société pour développer en Asie une nouvelle stratégie de communication, recherche et développement et financière concernant son candidat médicament Imeglimine. Mohammed Khoso Baluch s'est abstenu de voter lors des délibérations du Conseil d'administration ayant approuvé cette convention.

Le contrat a été conclu pour une durée initiale de douze mois, renouvelable automatiquement pour des périodes identiques.

Les prestations de Mohammed Khoso Baluch sont rémunérées sur la base d'une rémunération forfaitaire trimestrielle fixe.

Ce contrat a été résilié en date du 31 mars 2014.

16.3. Comités spécialisés

Lors de sa réunion en date du 24 septembre 2010, le Conseil d'administration a décidé d'instaurer deux Comités spécialisés en vue d'assister le Conseil d'administration dans ses travaux. Le rôle et les modalités de fonctionnement de ces Comités ont été précisés à l'occasion du Conseil d'administration du 12 mars 2014 et figurent dans le règlement intérieur de ce dernier adopté le 12 mars 2014. En outre, le Conseil d'administration du 15 avril 2014 a décidé d'instaurer un troisième Comité spécialisé, le Comité de Business Développement.

16.3.1. Comité d'audit

16.3.1.1. Missions – Attributions

Le Comité d'audit assure le suivi des questions relatives à l'élaboration et au contrôle des informations comptables et financières et a pour mission de formuler des recommandations au Conseil d'administration dans sa mission de contrôle permanent de la gestion de la Société telle que prévue par la loi et les statuts de la Société. Il émet une recommandation sur les commissaires aux comptes proposés à la désignation par l'assemblée générale ou l'organe exerçant une fonction analogue.

Sans préjudice des compétences du Conseil d'administration, le Comité d'audit est notamment chargé d'assurer le suivi :

- du processus d'élaboration de l'information financière ;
- de l'efficacité des systèmes de contrôle interne et de gestion des risques ;
- du contrôle légal des comptes annuels et des comptes consolidés par les Commissaires aux comptes ;
- de l'indépendance des Commissaires aux comptes.

La mission du Comité d'audit est moins d'entrer dans le détail des comptes que d'assurer le suivi des processus qui concourent à leur établissement et d'apprécier la validité des méthodes choisies pour traiter les opérations significatives.

Dans ce cadre, le Comité d'audit pourra examiner les états financiers annuels de la Société tels qu'ils seront présentés au Conseil d'administration, entendre les commissaires aux comptes, le directeur financier, et recevoir communication de ses travaux d'analyses et de ses conclusions.

Dans le cadre de leur mission, les membres du Comité disposent des mêmes droits d'information que ceux des administrateurs.

Le Comité d'audit peut recourir à des experts extérieurs, aux frais de la Société, après information du Président du Conseil d'administration ou du Comité, et à charge d'en rendre compte au Conseil d'administration.

16.3.1.2. Composition – Rémunération

Le Comité est composé d'au moins deux membres. Les membres du Comité sont nommés par le Conseil d'administration parmi les membres du Conseil d'administration ou des tiers, hors dirigeants mandataires sociaux. Ils sont nommés à durée déterminée, qui ne peut excéder la durée de leur mandat d'administrateur, et peuvent être révoqués par le Conseil d'administration. Ils sont renouvelables sans limitation.

Le Comité peut inviter toute personne, interne ou externe à la Société, à participer à ses réunions et participer à ses travaux.

Les membres du Comité doivent avoir une compétence en matière financière ou comptable.

Le Président du Comité est nommé par le Conseil d'administration.

Les membres du Comité ne perçoivent aucune rémunération autre que leurs jetons de présence. Leurs fonctions au sein du Comité peuvent être prises en compte afin de déterminer la répartition desdits jetons de présence.

Au jour de l'enregistrement du présent document, les membres du Comité d'audit sont :

- Bpifrance Investissement, représentée par M. Olivier Martinez ; et
- Omnes Capital, représentée par M. Bruno Montanari.

Ils ont été désignés lors du Conseil d'administration du 24 septembre 2010 et confirmés dans leurs fonctions par le Conseil d'administration du 12 mars 2014.

16.3.1.3. Modalités de fonctionnement

Le Comité se réunit quand le Président du Comité ou du Conseil d'administration le juge utile et au moins deux fois par an, en particulier avant les publications des comptes. Le Comité est convoqué par tout moyen au moins 24 heures avant la réunion, par le Président du Comité ou du Conseil d'administration, le Directeur Général ou toute personne à laquelle l'un d'entre eux aura délégué les pouvoirs nécessaires à la convocation.

Les réunions sont présidées par le Président du Comité et s'il est absent un autre membre désigné par le Comité pour présider la séance.

Un membre du Comité peut se faire représenter par un autre membre du Comité.

Le Président du Comité rend compte régulièrement au Conseil d'administration des travaux du Comité et l'informe sans délai de toute difficulté rencontrée.

Les recommandations du Comité sont adoptées à la majorité simple ; en cas de partage de voix, celle du Président du Comité est prépondérante.

A l'issue de chaque réunion, lorsque les membres l'estiment nécessaire, il peut être établi un procès-verbal de la réunion. Celui-ci est signé par le président de séance et au moins un membre du Comité.

16.3.2. Comité des rémunérations

16.3.2.1. Missions – Attributions

Le Comité des rémunérations a pour mission de formuler des recommandations au Conseil d'administration en matière de nomination et de rémunération des mandataires sociaux et des directeurs opérationnels et fonctionnels ainsi qu'en matière de nominations et de politique de rémunération et d'intéressement interne, et plus particulièrement :

- a) formuler, auprès du Conseil d'administration, des recommandations et propositions concernant la nomination, notamment dans la recherche d'un équilibre souhaitable de la représentation des hommes et des femmes au sein du Conseil d'administration, la rémunération, le régime de retraite et de prévoyance, les compléments de retraite, les avantages en nature, les droits pécuniaires divers des dirigeants et des mandataires sociaux de la Société, les attributions de BSPCE, d'actions gratuites, de bons de souscription d'actions, d'options de souscription ou d'achat d'actions, au profit des salariés, dirigeants, consultants ou autre collaborateur de la Société et, le cas échéant, de ses filiales, conformément aux dispositions légales ;
- b) procéder à la définition des modalités de fixation de la part variable de la rémunération des dirigeants mandataires sociaux et en contrôler l'application ;
- c) proposer une politique générale d'attribution de BSPCE, d'actions gratuites ou de performance, d'options de souscription ou d'achat d'actions et d'en fixer la périodicité selon les catégories de bénéficiaires ;

- d) examiner le système de répartition des jetons de présence entre les membres du Conseil d'administration ;
- e) donner son avis à la Direction Générale sur la rémunération des principaux cadres dirigeants ; et
- f) débattre de la qualification d'Administrateur indépendant de chaque administrateur lors de sa nomination puis de l'exercice de son mandat le cas échéant.

Dans le cadre de leur mission, les membres du Comité disposent des mêmes droits d'information que ceux des administrateurs.

16.3.2.2. Composition – Rémunération

Le Comité est composé d'au moins deux membres. Les membres du Comité sont nommés par le Conseil d'administration parmi les membres du Conseil d'administration ou des tiers. Ils sont nommés à durée déterminée, qui ne peut excéder, le cas échéant, la durée de leur mandat d'administrateur, et peuvent être révoqués par le Conseil d'administration. Ils sont renouvelables sans limitation. Les dirigeants mandataires sociaux peuvent également être désignés mais chaque dirigeant mandataire social ne pourra pas prendre part aux délibérations le concernant.

Le Comité peut inviter toute personne, interne ou externe à la Société, à participer à ses réunions et participer à ses travaux.

Le Président du Comité est nommé par le Conseil d'administration.

Lorsqu'ils sont également administrateurs, les membres du Comité ne perçoivent aucune rémunération autre que leurs jetons de présence. Leurs fonctions au sein du Comité peuvent être prises en compte afin de déterminer la répartition desdits jetons de présence. Lorsqu'ils ne sont pas administrateurs, les membres du Comité peuvent percevoir une rémunération fixée par le Conseil d'administration.

Au jour de l'enregistrement du présent document de base, les membres du Comité des rémunérations sont :

- Edmond de Rothschild Investment Partner, représentée par M. Raphael Wisniewski ;
- Bpifrance Investissement, représentée par M. Olivier Martinez ; et
- M. Thierry Hercend.

Ils ont été désignés lors du Conseil d'administration du 24 septembre 2010 et confirmés dans leurs fonctions par le Conseil d'administration du 12 mars 2014.

16.3.2.3. Modalités de fonctionnement

Le Comité se réunit quand le Président du Comité ou du Conseil d'administration le juge utile et au moins deux fois par an, en particulier avant les publications des comptes. Le Comité est convoqué par tout moyen au moins 24 heures avant la réunion, par le Président du Comité ou du Conseil d'administration, ou toute personne à laquelle l'un d'entre eux aura délégué les pouvoirs nécessaires à la convocation.

Les réunions sont présidées par le Président du Comité et s'il est absent un autre membre désigné par le Comité pour présider la séance.

Un membre du Comité peut se faire représenter par un autre membre du Comité.

Le Président du Comité rend compte régulièrement au Conseil d'administration des travaux du Comité et l'informe sans délai de toute difficulté rencontrée.

Les recommandations du Comité sont adoptées à la majorité simple ; en cas de partage de voix, celle du Président du Comité est prépondérante.

A l'issue de chaque réunion, lorsque les membres l'estiment nécessaire, il peut être établi un procès-verbal de la réunion. Celui-ci est signé par le président de séance et au moins un membre du Comité.

16.3.3. Comité de Business Développement

16.3.3.1. Missions - attributions

Le Comité de Business Développement a pour mission de formuler des recommandations au Conseil d'administration en matière de développement client, et plus particulièrement :

- a) formuler, auprès du Conseil d'administration, des recommandations et propositions concernant les grands axes de business développement ;
- b) assister le Directeur Général dans le cadre de la mise en œuvre de cette politique ;
- c) analyser l'environnement compétitif, les marchés cibles et les opportunités de développement tant en France qu'à l'étranger ;
- d) analyser les opérations de la Société et formuler des recommandations pour leur optimisation.

Dans le cadre de leur mission, les membres du Comité disposent des mêmes droits d'information que ceux des administrateurs.

16.3.3.2. Composition – rémunération

Le Comité est composé d'au moins deux membres. Les membres du Comité sont nommés par le Conseil d'administration parmi les membres du Conseil d'administration ou des tiers. Ils sont nommés à durée déterminée, qui ne peut excéder, le cas échéant, la durée de leur mandat d'administrateur, et peuvent être révoqués par le Conseil d'administration. Ils sont renouvelables sans limitation. Les dirigeants mandataires sociaux peuvent également être désignés.

Le Comité peut inviter toute personne, interne ou externe à la Société, à participer à ses réunions et participer à ses travaux.

Le Président du Comité est nommé par le Conseil d'administration.

Lorsqu'ils sont également administrateurs, les membres du Comité ne perçoivent aucune rémunération autre que leurs jetons de présence. Leurs fonctions au sein du Comité peuvent être prises en compte afin de déterminer la répartition desdits jetons de présence. Lorsqu'ils ne sont pas administrateurs, les membres du Comité peuvent percevoir une rémunération fixée par le Conseil d'administration.

16.3.3.3. Modalités de fonctionnement

Le Comité se réunit quand le Président du Comité ou du Conseil d'administration le juge utile et au moins quatre fois par an. Le Comité est convoqué par tout moyen au moins 24 heures avant la réunion, par le Président du Comité ou du Conseil d'administration, ou toute personne à laquelle l'un d'entre eux aura délégué les pouvoirs nécessaires à la convocation.

Les réunions sont présidées par le Président du Comité et s'il est absent un autre membre désigné par le Comité pour présider la séance.

Un membre du Comité peut se faire représenter par un autre membre du Comité.

Le Président du Comité rend compte régulièrement au Conseil d'administration des travaux du Comité et l'informe sans délai de toute difficulté rencontrée.

Les recommandations du Comité sont adoptées à la majorité simple ; en cas de partage de voix, celle du Président du Comité est prépondérante.

A l'issue de chaque réunion, lorsque les membres l'estiment nécessaire, il peut être établi un procès-verbal de la réunion. Celui-ci est signé par le président de séance et au moins un membre du Comité.

16.4. Censeurs

La Société est dotée de trois censeurs, Monsieur Thibaut Roulon, nommé le 28 mars 2014 pour une durée de trois années et Kreos Capital IV (UK) Ltd et Bpifrance Participations, nommées le 25 juillet 2014 pour une durée de trois années. Aux termes des statuts de la Société, celle-ci est dotée d'un collège de censeurs composé d'un maximum de cinq (5) censeurs pouvant être nommés sur décision de l'assemblée générale ordinaire, et ce, pour une durée de trois (3) années qui prend fin à l'issue de la réunion de l'assemblée générale ordinaire appelée à statuer sur les comptes de l'exercice écoulé et tenue dans l'année au cours de laquelle expire leur mandat.

Ils sont révoqués sur décision de l'assemblée générale ordinaire.

Les censeurs sont convoqués à toutes les séances du Conseil d'administration de la Société selon les mêmes modalités de convocation que les administrateurs. Ils disposent du même droit d'information que les administrateurs.

Ils participent aux séances du Conseil d'administration de la Société avec une voix consultative, non délibérative.

16.5. Déclaration relative au gouvernement d'entreprise

Dans un souci de transparence et d'information du public, la Société a engagé une réflexion d'ensemble relative aux pratiques de gouvernement d'entreprise, notamment dans la perspective de l'admission de ses actions aux négociations sur le marché réglementé d'Euronext à Paris.

La Société se réfère au Code de gouvernement d'entreprise pour les valeurs moyennes et petites tel qu'il a été publié en décembre 2009 par Middlednext et validé en tant que code de référence par l'AMF, dans la mesure où les principes qu'il contient seront compatibles avec l'organisation, la taille, les moyens et la structure actionnariale de la Société, en particulier dans le cadre de l'élaboration du

rapport du Président du Conseil d'administration prévu par les dispositions de l'article L. 225-37 du Code de commerce.

Les éléments donnés ci-dessous se situent dans une démarche descriptive des travaux déjà réalisés, par la Société. Le Conseil d'administration est composé de six membres dont un est Directeur Général. La composition du Conseil d'administration figure à la section 14.1.1 « Composition du Conseil d'administration » du présent document de base.

La Société dispose à ce jour d'un administrateur indépendant, au sens du Code de gouvernement d'entreprise Middlenext, en la personne de Mohammed Khoso Baluch, dans la mesure où il :

- n'est pas salarié ni mandataire social dirigeant de la Société et ne l'a pas été au cours des trois dernières années ;
- n'est pas client, fournisseur ou banquier significatif de la Société et ne représente pas une part significative de l'activité de celle-ci ;
- 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 ;
- n'a pas été auditeur de l'entreprise au cours des trois dernières années.

Le règlement intérieur du Conseil d'administration fixe les principes qui guident sa composition. Ce document a été adopté par le Conseil d'administration en date du 12 mars 2014.

Le règlement intérieur du Conseil d'administration, ainsi que les Comités spécialisés qu'il décrit, complète les dispositions législatives et réglementaires, dans le respect du Code de commerce et du Code de gouvernement d'entreprise Middlenext.

La Société dispose de trois Comités spécialisés mis en place par le Conseil d'administration, à savoir le Comité d'audit, le Comité des rémunérations et le Comité de Business Développement, décrits à la section 16.3 « Comités spécialisés » du présent document de base.

La Société a d'ores et déjà engagé ou engagera à court terme des réflexions sur :

- la nécessité de se doter d'un second administrateur indépendant et les critères devant être retenus dans l'évaluation du niveau d'indépendance du candidat pressenti ;
- la nécessité de se conformer aux règles de composition du Conseil d'administration et à l'application du principe de représentation équilibrée des femmes et des hommes en son sein ; et
- le perfectionnement de la procédure existante d'évaluation des travaux du Conseil d'administration.

Le tableau suivant résume la position de la Société au sujet de chacune des recommandations prévues par le Code de gouvernement d'entreprise Middlenext :

Recommandation du code Middlednext	Adoptée	Sera adoptée	Ne sera pas adoptée
Le pouvoir exécutif			
R2 Définition et transparence de la rémunération des dirigeants et mandataires sociaux	X		
R3 Indemnités de départ (Note 1)		X	
R4 Régimes de retraites supplémentaires (Note 2)		X	
R5 Stock-options et attributions gratuites		X	
Le pouvoir de surveillance			
R6 Mise en place d'un règlement intérieur	X		
R7 Déontologie des membres du Conseil	X		
R8 Composition des membres du Conseil, présence de membres indépendants		X	
R9 Choix des administrateurs	X		
R10 Durée des mandats des membres du Conseil	X		
R11 Information des membres du Conseil	X		
R12 Mise en place de comités	X		
R13 Réunions du Conseil et des comités	X		
R14 Rémunération des administrateurs	X		
R15 Mise en place d'une évaluation des travaux du Conseil	X		

Note 1 : Aucun dirigeant de la Société ne bénéficie actuellement d'une quelconque indemnité de départ. Si une telle indemnité venait à être mise en place, la recommandation R3 serait suivie.

Note 2 : Bien qu'actuellement aucun régime de retraite supplémentaire ne soit mis en place, la recommandation R4 visant à plus de transparence à l'égard des actionnaires serait suivie le cas échéant, si la Société venait à adopter de tels régimes.

La recommandation R5 sera adoptée lors de l'attribution de stock-options ou d'actions gratuites aux dirigeants de la Société (non prévue pour le moment).

La recommandation R8, et plus particulièrement la nomination d'un second membre indépendant du Conseil d'administration, sera adoptée lors de l'assemblée générale des actionnaires convoquée par le conseil d'administration pour le 8 janvier 2015.

16.6. Contrôle interne

La Société n'a pas, à la date du dépôt du présent document de base, l'obligation d'établir un rapport sur son contrôle interne tel que visé à l'article L. 225-37 du Code de commerce.

Conformément aux dispositions de l'article 222-9 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 2014, et pour autant que les actions de la Société aient été admises aux négociations sur le marché d'Euronext à Paris, le président du Conseil d'administration rendra compte dans un rapport de la composition du Conseil et de l'application du principe de représentation équilibrée des femmes et des hommes en son sein, 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.

A la date du présent document de base, la Société dispose néanmoins d'ores et déjà des procédures de contrôle interne suivantes :

Organisation du département comptable et financier

La fonction financière est gérée en interne par le directeur financier. La fonction comptable est assurée avec l'assistance d'un expert-comptable. La Société est soucieuse de préserver une séparation entre ses activités de production et de supervision des états financiers et a recours à des experts indépendants pour l'évaluation de postes comptables complexes (engagements de retraites, évaluation des BSA / BSPCE) et/ou faisant appel à des hypothèses subjectives.

La réalisation de la paie et la revue fiscale sont confiées à un expert-comptable.

Les comptes établis en normes françaises et IFRS, produits avec l'assistance de cabinet d'expertise comptable indépendants, sont soumis pour audit aux co-commissaires aux comptes de la Société.

La Direction Financière reporte directement au Directeur général (cf. organigramme présenté à la section 17.1 « Nombre de salariés et répartition par fonction » du présent document de base).

Processus budgétaire et « reporting mensuel »

Le système comptable mis en place par la Société repose sur les normes comptables françaises. La Société établit un budget annuel. La Société établit un « reporting mensuel », incluant un compte d'exploitation, un bilan ainsi que des prévisions de trésorerie. Ces éléments sont présentés au comité de direction et à chaque Conseil d'administration. La Société réalise un suivi budgétaire précis.

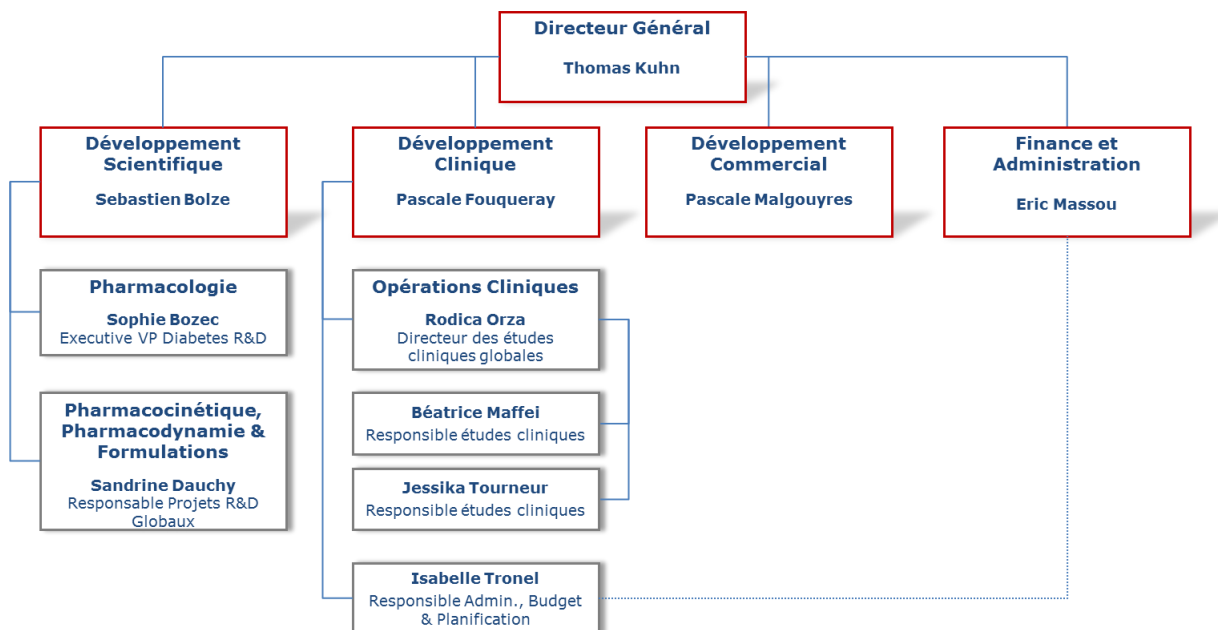
Délégation de pouvoirs

Chaque cadre responsable d'une activité dispose d'une délégation pour élaborer et négocier des achats ou des prestations de service. La signature effective de la commande est réalisée par la direction générale (ou par le directeur financier, sur instruction de la direction générale). Les demandes d'achats/prestations sont ensuite rapprochées des factures et des bons de livraison pour les marchandises avant approbation pour paiement.

Les règlements bancaires font l'objet d'une double signature systématique.

17. SALARIES

17.1. Nombre de salariés et répartition par fonction



Les principaux managers de la Société bénéficient d'une grande expérience dans leurs domaines respectifs. Ces expériences sont résumées à la section 6.6 « Organisation de la Société » du présent document de base.

L'effectif moyen s'élève à 12 salariés en 2013, contre 9 salariés en 2012 et 2011. Il est présenté dans la note 17 de l'annexe aux comptes établis en IFRS figurant à la section 20.1 « Comptes IFRS établis pour les exercices clos les 31 décembre 2011, 31 décembre 2012 et 31 décembre 2013 » du présent document de base.

17.2. Participations et stocks options des membres de la direction

Il est renvoyé à la section 15 « Rémunérations et avantages » du présent document de base.

17.3. Participation des salariés dans le capital de la Société

Certains salariés sont titulaires de BSPCE pouvant leur conférer une participation de 1,66% du capital en cas d'exercice intégral (cf. sections 21.1.4.1 « Plan de bons de souscription d'actions » et 21.1.4.2 « Plan de BSPCE » du présent document de base).

17.4. Contrats d'intéressement et de participation

Néant.

18. PRINCIPAUX ACTIONNAIRES

18.1. Répartition du capital et des droits de vote

Le tableau détaillé de l'actionnariat ci-dessous tient compte :

- des décisions de l'assemblée générale ordinaire et extraordinaire réunie le 28 mars 2014, à savoir :
 - la réduction du capital social par apurement du compte report à nouveau, et
 - la division par 20 de la valeur nominale des actions et la multiplication corrélative du nombre d'actions,
- des décisions de l'assemblée générale extraordinaire réunie le 26 mai 2014 et ayant autorisé le Conseil d'administration à émettre et à attribuer des bons de souscription d'actions au profit de Merck Santé (les « BSA MS ») à la date et sous condition suspensive de l'introduction en bourse (cf. section 22.1 « Contrat avec Merck Serono » du présent document de base).
- des conversions par l'ensemble des porteurs de leurs obligations convertibles intervenues les 23 mai 2014 et 25 juillet 2014, et ayant conduit à la création de respectivement 645 722 actions et 2 812 634 actions.
- des décisions de l'assemblée générale ordinaire et extraordinaire réunie le 25 juillet 2014 à savoir :
 - l'émission de 1 250 000 actions de préférence au profit de Bpifrance Participations et
 - l'émission de bons de souscription d'actions de préférence au profit de Kreos Capital IV (Expert Fund) (les « BSA_{2014-KREOS} ») intervenue le même jour.

Il tient également compte de la constatation de la conversion automatique des actions de préférence en actions ordinaires, à raison d'une action ordinaire pour une action de préférence, qui interviendra préalablement à la cotation, à la date à laquelle le Conseil d'administration aura arrêté le prix de souscription de l'augmentation de capital réalisée dans le cadre la première admission des actions aux négociations sur le marché réglementé d'Euronext à Paris au vu du carnet d'ordre résultant du placement.

	% du capital et des droits de vote	Nombre d'actions	% du capital et des droits de vote	Nombre d'actions résultant de l'exercice des BSA	Nombre d'actions résultant de l'exercice des BSPCE	nombre d'actions post exercice des BSA / BSPCE	% du capital et des droits de vote
TOTAL Fondateurs et Managers	38,46%	3 000 000	23,98%			3 000 000	21,19%
Thomas KUHN	19,23%	1 500 080	11,99%			1 500 080	10,59%
Sébastien BOLZE	4,81%	374 980	3,00%			374 980	2,65%
Pascale FOUQUERAY	4,81%	374 980	3,00%			374 980	2,65%
Sophie BOZEC	4,81%	374 980	3,00%			374 980	2,65%
Pascale MALGOUYRES	4,81%	374 980	3,00%			374 980	2,65%
TOTAL Investisseurs Financiers	61,54%	8 258 156	66,02%			8 258 156	58,32%
Fonds Edmond de Rothschild Investment Partners	30,77%	4 131 477	33,03%			4 131 477	29,18%
Fonds OMNES CAPITAL	11,54%	1 545 722	12,36%			1 545 722	10,92%
Fonds Bpifrance Investissement	19,23%	2 580 957	20,63%			2 580 957	18,23%
TOTAL Merck Serono				1 088 531		1 088 531	7,69%
TOTAL Bpifrance Participations		1 250 000	9,99%			1 250 000	8,83%
TOTAL Autres Salariés					235 000	235 000	1,66%
TOTAL Kreos				137 500		137 500	0,97%
TOTAL Autres Administrateurs				190 000		190 000	1,34%
Thierry Hercend				147 500		147 500	1,04%
Mohammed Khoso Baluch				42 500		42 500	0,30%
TOTAL	100,00%	12 508 156	100,00%	1 416 031	235 000	14 159 187	100,00%

Note : les 1 088 531 BSA détenus par Merck Serono seront automatiquement convertis à la date d'introduction en bourse.

Se référer à la section 21.1.4 « Valeurs mobilières convertibles, échangeable ou assorties de bons de souscription » du présent document de base pour un détail des conditions de conversion des obligations convertibles et d'exercice des BSA et des BSPCE et à la section 21.1.7.2 « Modifications intervenues dans la répartition du capital au cours des trois derniers exercices » pour une présentation détaillée de l'évolution du capital.

18.2. Actionnaires significatifs non représentés au Conseil d'administration

A la date du présent document de base, tous les actionnaires significatifs sont membres ou représentés au Conseil d'administration de la Société.

18.3. Droits de vote des principaux actionnaires

A ce jour, les droits de vote de chaque actionnaire sont égaux au nombre d'actions détenues par chacun d'entre eux.

18.4. Contrôle de la Société

A la date du présent document de base, aucun actionnaire ne détient individuellement le contrôle de la Société, ni 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.

Il est à noter néanmoins que les fonds gérés par Edmond de Rothschild Investment Partners détiennent ensemble une minorité de blocage aux assemblées générales extraordinaires.

Il existe à ce jour un pacte d'actionnaire qui deviendra caduc à la date de première cotation de la Société sur le marché réglementé d'Euronext à Paris.

A la connaissance de la Société, il n'existera pas d'action de concert entre actionnaires à la date de cotation de la Société sur le marché réglementé d'Euronext à Paris et de la résiliation du pacte.

18.5. Accords pouvant entraîner un changement de contrôle

Aucun élément particulier 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.

18.6. Etat des nantissements d'actions de la Société

A la connaissance de la Société, il n'existe aucun nantissement sur les titres de la Société.

19. OPERATIONS AVEC DES APPARENTES

19.1. Opérations intra-groupe

La Société ne dispose pas de filiales à la date du présent document de base.

19.2. Conventions significatives conclues avec des apparentés

La Société a conclu en 2010 un contrat de prestation de services avec Monsieur Thierry Hercend, (cf. section 16.2.2 « Contrat de consulting avec Thierry Hercend, Administrateur et Président du Conseil d'administration » du présent document de base). Cette convention a été ratifiée par l'assemblée générale des actionnaires de la Société le 22 juin 2011 et figure dans le rapport spécial établi par le commissaire aux comptes de la Société (cf. section 19.3.1 « Rapport spécial du commissaire aux comptes sur les conventions réglementées établi au titre de l'exercice clos le 31 décembre 2013 » du présent document de base) annuellement. Cette convention a fait l'objet d'un avenant autorisé par le Conseil d'administration de la Société le 20 février 2013.

Les prestations sont rendues sur la base d'une rémunération trimestrielle de 12 500 € hors taxes à laquelle s'ajoute en 2013 une rémunération de 12 000 € hors taxes au titre de l'avenant. A la date du présent document de base, la Société a versé à Thierry Hercend au titre de ce contrat :

- Au titre de l'exercice 2013, des honoraires pour un montant de 62 000 € hors taxes ;
- Au titre de l'exercice 2012, des honoraires pour un montant de 50 000 € hors taxes ;
- Au titre de l'exercice 2011, des honoraires pour un montant de 50 000 € hors taxes.

La Société a conclu un contrat de prestation de services avec Monsieur Khoso Baluch (cf. section 16.2.3 « Contrat de consulting avec Mohammed Khoso Baluch, Administrateur » du présent document de base). Cette convention a été autorisée par le Conseil d'administration de la Société le 20 février 2013 et figure dans le rapport spécial établi par le commissaire aux comptes de la Société (cf. section 19.3.1 « Rapport spécial du commissaire aux comptes sur les conventions réglementées établi au titre de l'exercice clos le 31 décembre 2013 » du présent document de base) présenté à l'assemblée générale le 15 avril 2014.

Les prestations sont rendues sur la base d'une rémunération trimestrielle de 7 500 € hors taxes au titre de la première mission ainsi qu'un montant de 18 000 € au titre de la seconde. Au titre de l'exercice 2013, ces honoraires s'élèvent à 48 000 € hors taxes. Ce contrat a été résilié en date du 31 mars 2014.

La Société a conclu un contrat de management avec Thomas Kuhn, Directeur Général de la Société. Ce contrat, préalablement autorisé par le Conseil d'administration réuni le 28 mars 2014, a été conclu en date du 28 mars 2014. Il définit les conditions d'exercice du mandat social de Thomas Kuhn en qualité de Directeur Général de Poxel en prévoyant des limitations de pouvoirs (article 3) et les conditions de la cessation de ses fonctions (article 4), notamment en mettant en place un préavis de 4 mois.

Le contrat est conclu pour la durée du mandat de Directeur Général de Thomas Kuhn, sans préjudice du droit de révocation qui est dévolu au Conseil d'administration. Par conséquent, le Conseil d'administration ne se prononcera pas sur le renouvellement de ce contrat aussi longtemps que le mandat social de Thomas Kuhn perdurera.

Ce contrat sera soumis à l'approbation de la prochaine assemblée générale ordinaire annuelle.

19.3. Rapports spéciaux des commissaires aux comptes sur les conventions réglementées

19.3.1. Rapport spécial du commissaire aux comptes sur les conventions réglementées établi au titre de l'exercice clos le 31 décembre 2013

Aux actionnaires,

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, selon les termes de l'article R. 225-31 du code de commerce, d'apprécier l'intérêt qui s'attachait à la conclusion de ces conventions en vue de leur approbation.

Par ailleurs, il nous appartient, le cas échéant, de vous communiquer les informations prévues à l'article R. 225-31 du code de commerce relatives à l'exécution, au cours de l'exercice écoulé, des conventions déjà approuvées par l'assemblée générale.

Nous avons mis en œuvre les diligences que nous avons estimé nécessaires au regard de la doctrine professionnelle de la Compagnie nationale des commissaires aux comptes relative à cette mission. Ces diligences ont consisté à vérifier la concordance des informations qui nous ont été données avec les documents de base dont elles sont issues.

CONVENTIONS SOUMISES A L'APPROBATION DE L'ASSEMBLEE GENERALE

En application de l'article L. 225-40 du code de commerce, nous avons été avisés des conventions suivantes qui ont fait l'objet de l'autorisation préalable de votre conseil d'administration.

Avenant au Contrat de Conseil avec Monsieur Thierry Hercend

Personne concernée : Monsieur Thierry Hercend, Président du Conseil d'Administration.

Date d'autorisation : Conseil d'Administration du 20 février 2013.

Nature et objet : Avenant n°1 au contrat de conseil signé le 1er juillet 2010, pour la réalisation d'une prestation ponctuelle.

Modalités : Elargissement de la mission initiale, confiée à Monsieur Thierry Hercend, afin d'effectuer des activités de prospection et de recherches de financement auprès de tous investisseurs nationaux comme étrangers. Le contrat couvre la période du 20 février 2013 au 31 décembre 2013 moyennant une rémunération de 12 000 euros HT se répartissant sur 8 jours d'intervention à 1 500 euros HT.

Une somme de 12 000 euros HT figure à ce titre dans les charges de l'exercice.

Contrat de consulting avec Monsieur Khoso Baluch

Personne concernée : Monsieur Khoso Baluch, Administrateur.

Date d'autorisation : Conseil d'Administration du 20 février 2013.

Nature et objet : contrat de consulting avec Monsieur Khoso Baluch signé le 20 février 2013.

Modalités : contrat de consulting présentant deux missions différentes :

- Conseil sur la stratégie de l'entreprise et support aux activités de *business development*, avec l'objectif de favoriser le développement de la Société. Le contrat est d'une durée d'un an, renouvelable par tacite reconduction par période de 12 mois, moyennant une rémunération trimestrielle de 7 500 euros HT.
- Conseil sur le développement d'une stratégie « Asie » pour le candidat médicament Imeglimine. Le contrat couvre la période du 20 février 2013 au 31 décembre 2013, moyennant une rémunération fixe de 18 000 euros HT.

Au titre de la première mission, une somme de 30 000 euros HT figure dans les charges de l'exercice.

Au titre de la deuxième mission, une somme de 18 000 euros HT figure dans les charges de l'exercice.

CONVENTIONS DEJA APPROUVEES PAR L'ASSEMBLEE GENERALE

En application de l'article R. 225-30 du code de commerce, nous avons été informés que l'exécution des conventions suivantes, déjà approuvées par l'assemblée générale au cours d'exercices antérieurs, s'est poursuivie au cours de l'exercice écoulé :

Contrat de conseil avec Monsieur Thierry Hercend

Nature et objet : contrat de conseil avec Monsieur Thierry Hercend signé le 1er juillet 2010.

Modalités : contrat de prestations pour la définition et la mise en place de la stratégie de développement préclinique et clinique, et pour les activités de business développement avec objectif de favoriser la croissance de la Société. Le contrat est d'une durée de 12 mois à compter du 1er juillet 2010, renouvelable par tacite reconduction par période de 12 mois, moyennant une rémunération trimestrielle de 12 500 euros HT.

Une somme de 50 000 euros HT figure à ce titre dans les charges de l'exercice.

Fait à Villeurbanne, le 31 mars 2014

Le commissaire aux comptes

MAZARS

Philippe GALOFARO

Christine DUBUS

19.3.2. Rapport spécial du commissaire aux comptes sur les conventions réglementées établi au titre de l'exercice clos le 31 décembre 2012

Aux actionnaires,

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, selon les termes de l'article R. 225-31 du Code de commerce, d'apprécier l'intérêt qui s'attachait à la conclusion de ces conventions en vue de leur approbation.

Par ailleurs, il nous appartient, le cas échéant, de vous communiquer les informations prévues à l'article R. 225-31 du Code de commerce relatives à l'exécution, au cours de l'exercice écoulé, des conventions déjà approuvées par l'assemblée générale.

Nous avons mis en œuvre les diligences que nous avons estimé nécessaires au regard de la doctrine professionnelle de la Compagnie nationale des commissaires aux comptes relative à cette mission. Ces diligences ont consisté à vérifier la concordance des informations qui nous ont été données avec les documents de base dont elles sont issues.

CONVENTIONS SOUMISES A L'APPROBATION DE L'ASSEMBLEE GENERALE

Nous vous informons qu'il ne nous a été donné avis d'aucune convention autorisée au cours de l'exercice écoulé à soumettre à l'approbation de l'assemblée générale en application des dispositions de l'article L. 225-38 du Code de commerce.

CONVENTIONS DEJA APPROUVEES PAR L'ASSEMBLEE GENERALE

En application de l'article R. 225-30 du Code de commerce, nous avons été informés que l'exécution des conventions suivantes, déjà approuvées par l'assemblée générale au cours d'exercices antérieurs, s'est poursuivie au cours de l'exercice écoulé :

Première convention

Nature et objet : contrat de prestations de services avec Monsieur Thierry Hercend

Modalités : contrat de prestations de conseils pour la définition et la mise en place de la stratégie de développement préclinique et clinique, et pour les activités de *business development* avec objectif de favoriser la croissance de la Société. Le contrat est d'une durée de 12 mois à compter du 1er juillet 2010, renouvelable par tacite reconduction par période de 12 mois, moyennant une rémunération trimestrielle de 12 500 euros HT.

Une somme de 50 000 euros HT figure à ce titre dans les charges de l'exercice.

Deuxième convention

Nature et objet : Attribution de BSA administrateurs à Monsieur Thierry Hercend

Modalités : Dans le cadre de l'émission de 6 200 bons de souscription d'actions (BSA administrateurs) décidée par l'Assemblée Générale Extraordinaire du 23 juin 2010, votre Conseil d'administration a attribué 4 500 BSA administrateurs à Monsieur Thierry Hercend dans les conditions définies par l'AGE du 23 juin 2010. Cette attribution, ouvrant droit à souscription pour une augmentation de capital de 2 250 €, n'a pas eu d'impact sur les comptes de l'exercice 2012.

Fait à Villeurbanne, le 7 mai 2013

Le commissaire aux comptes

MAZARS

Philippe GALOFARO

19.3.3. Rapport spécial du commissaire aux comptes sur les conventions réglementées établi au titre de l'exercice clos le 31 décembre 2011

Aux actionnaires,

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, selon les termes de l'article R. 225-31 du Code de commerce, d'apprécier l'intérêt qui s'attachait à la conclusion de ces conventions en vue de leur approbation.

Par ailleurs, il nous appartient, le cas échéant, de vous communiquer les informations prévues à l'article R. 225-31 du Code de commerce relatives à l'exécution, au cours de l'exercice écoulé, des conventions déjà approuvées par l'assemblée générale.

Nous avons mis en œuvre les diligences que nous avons estimé nécessaires au regard de la doctrine professionnelle de la Compagnie nationale des commissaires aux comptes relative à cette mission. Ces diligences ont consisté à vérifier la concordance des informations qui nous ont été données avec les documents de base dont elles sont issues.

CONVENTIONS SOUMISES A L'APPROBATION DE L'ASSEMBLEE GENERALE

Nous vous informons qu'il ne nous a été donné avis d'aucune convention autorisée au cours de l'exercice écoulé à soumettre à l'approbation de l'assemblée générale en application des dispositions de l'article L. 225-38 du Code de commerce.

CONVENTIONS DEJA APPROUVEES PAR L'ASSEMBLEE GENERALE

En application de l'article R. 225-30 du Code de commerce, nous avons été informés que l'exécution des conventions suivantes, déjà approuvées par l'assemblée générale au cours d'exercices antérieurs, s'est poursuivie au cours de l'exercice écoulé :

Première convention

Nature et objet : contrat de prestations de services avec Monsieur Thierry Hercend

Modalités : contrat de prestations de conseils pour la définition et la mise en place de la stratégie de développement préclinique et clinique, et pour les activités de *business development* avec objectif de favoriser la croissance de la société. Le contrat est d'une durée de 12 mois à compter du 1er juillet 2010, renouvelable par tacite reconduction par période de 12 mois, moyennant une rémunération trimestrielle de 12 500 euros HT.

Une somme de 50 000 euros HT figure à ce titre dans les charges de l'exercice.

Deuxième convention

Nature et objet : Attribution de BSAadministrateurs à Monsieur Thierry Hercend

Modalités : Dans le cadre de l'émission de 6 200 bons de souscription d'actions (BSAadministrateurs) décidée par l'Assemblée Générale Extraordinaire du 23 juin 2010, votre Conseil d'administration a attribué 4 500 BSAadministrateurs à Monsieur Thierry Hercend dans les conditions définies par l'AGE du 23 juin 2010. Cette attribution, ouvrant droit à souscription pour une augmentation de capital de 2 250 €, n'a pas eu d'impact sur les comptes de l'exercice 2011.

Fait à Villeurbanne, le 6 juin 2012

Le commissaire aux comptes

MAZARS

Pierre BELUZE

20.INFORMATIONS FINANCIERES CONCERNANT LE PATRIMOINE, LA SITUATION FINANCIERE ET LES RESULTATS DE LA SOCIETE

20.1. Comptes établis en normes IFRS pour les exercices clos les 31 décembre 2011, 31 décembre 2012 et 31 décembre 2013

20.1.1. Etat de situation financière

POXEL Etat de situation financière	Notes	31/12/2013 €	31/12/2012 €	31/12/2011 €	31/12/2010 €
ACTIF					
Goodwill	-	-	-	-	-
Immobilisations incorporelles	3	146	510	-	480
Immobilisations corporelles	4	20 566	32 211	39 535	41 334
Autres actifs financiers non courants	5	8 618	12 539	8 915	7 981
Impôts différés actifs	19	-	-	-	-
Total actifs non courants		29 330	45 260	48 450	49 795
Stocks	-	-	-	-	-
Clients et comptes rattachés	-	-	-	-	-
Autres créances	6	4 265 067	3 196 453	3 643 611	3 170 457
Actif d'impôt exigible	19	-	-	-	-
Trésorerie et équivalents de trésorerie	7	7 971 401	4 941 208	6 482 776	9 475 835
Total actifs courants		12 236 468	8 137 661	10 126 387	12 646 292
Total Actif		12 265 799	8 182 921	10 174 837	12 696 087
PASSIF					
Capitaux propres					
Capital	9	194 997	194 997	194 997	155 999
Primes d'émission et d'apport	9	352 772	347 772	347 772	347 772
Réserves - part du groupe	9	(105 294)	6 910 603	15 428 925	11 496 268
Résultat - part du groupe	9	(20 452 696)	(7 138 342)	(8 623 955)	(1 419 104)
Capitaux propres, part du Groupe		(20 010 221)	315 030	7 347 739	10 580 935
Intérêts ne conférant pas le contrôle		-	-	-	-
Total des capitaux propres		(20 010 221)	315 030	7 347 739	10 580 935
Passifs non courants					
Engagements envers le personnel	12	85 311	62 186	32 296	13 500
Dettes financières non courantes	11	726 925	693 602	85 224	-
Dettes d'exploitation et autres dettes non courantes		-	-	-	-
Provisions et autres dettes non courantes		-	-	-	-
Impôts différés passifs		-	-	-	-
Passifs non courants		812 237	755 788	117 520	13 500
Passifs courants					
Dettes financières courantes	11	26 646 842	3 679 875	240 636	69 466
Dérivé passif	11.3	-	-	-	-
Provisions	13	-	-	-	-
Dettes fournisseurs et comptes rattachés	14.1	4 479 180	3 115 706	2 053 027	1 755 127
Dettes fiscales et sociales	14.2	337 760	316 522	395 777	277 059
Autres créateurs et dettes diverses	14.3	-	-	20 137	-
Passifs courants		31 463 782	7 112 103	2 709 577	2 101 652
Total Passif		12 265 799	8 182 921	10 174 837	12 696 087

20.1.2. Etat du résultat global

POXEL Etat du résultat global	Notes	31/12/2013 €	31/12/2012 €	31/12/2011 €
Chiffre d'affaires	15	-	-	-
Coûts des ventes		-	-	-
Marge brute		-	-	-
Frais de recherche et développement				
Frais de recherche et développement	16.1	(9 081 634)	(8 698 535)	(10 365 634)
Subvention	16.1	2 936 904	2 566 213	2 963 892
Frais généraux et administratifs	16.2	(1 128 178)	(987 309)	(1 279 814)
Autres produits		-	-	-
Autres charges		-	-	-
Résultat opérationnel		(7 272 909)	(7 119 630)	(8 681 556)
Charges financières	18	(13 289 081)	(143 245)	(172 735)
Produits financiers	18	109 295	122 546	126 908
Gains et pertes de change	18	-	1 988	103 427
Résultat avant impôts		(20 452 695)	(7 138 341)	(8 623 956)
Charge d'impôts	19	-	-	-
Résultat net		(20 452 696)	(7 138 342)	(8 623 956)
<i>Part du Groupe</i>		<i>(20 452 697)</i>	<i>(7 138 342)</i>	<i>(8 623 956)</i>
<i>Intérêts ne conférant pas le contrôle</i>		<i>-</i>	<i>-</i>	<i>-</i>
Résultat par action	Notes	31/12/2013	31/12/2012	31/12/2011
Nombre moyen pondéré d'actions en circulation		389 990	389 990	344 688
Résultat de base par action (€/action)	20	(52,44)	(18,30)	(25,02)
Résultat dilué par action (€/action)	20	(52,44)	(18,30)	(25,02)

20.1.3. Autres éléments du résultat global

POXEL - IFRS Etat du Résultat Global	31/12/2013 €	31/12/2012 €	31/12/2011 €
Bénéfice de l'exercice	(20 452 696)	(7 138 342)	(8 623 956)
Ecart actuariels (non recyclable)	(1 941)	(14 251)	(8 940)
Effet d'impôts rattachables à ces éléments			
Autres éléments du résultat global (net d'impôts)	(1 941)	(14 251)	(8 940)
Résultat Global	(20 454 637)	(7 152 593)	(8 632 896)
<i>Part du Groupe</i>	<i>(20 454 637)</i>	<i>(7 152 593)</i>	<i>(8 632 896)</i>
<i>Intérêts ne conférant pas le contrôle</i>	<i>-</i>	<i>-</i>	<i>-</i>

20.1.4. Variation des capitaux propres

POXEL Variation des capitaux propres consolidés	Capital Nombre d'actions	Capital	Primes liées au capital	Réserves et résultat	Ecart de conversion	Ecart actuariels	Capitaux propres part du Groupe	Intérêts ne conférant pas le contrôle	Capitaux propres
		€	€	€	€	€	€	€	€
Au 1er janvier 2011	311 994	155 999	347 772	10 077 166	-	-	10 580 935	-	10 580 935
Résultat net 2011				(8 623 956)			(8 623 956)		(8 623 956)
Autres éléments du résultat global						(8 940)	(8 940)		(8 940)
Résultat global		-	-	(8 623 956)	-	(8 940)	(8 632 896)	-	(8 632 896)
Dividendes							-		-
Emission d'actions	77 996	38 998		5 160 995			5 199 993		5 199 993
Souscription de BSA							-		-
Palements en actions				199 705			199 705		199 705
Au 31 décembre 2011	389 990	194 997	347 772	6 813 911	-	(8 940)	7 347 739	-	7 347 739
Résultat net 2012				(7 138 342)			(7 138 342)		(7 138 342)
Autres éléments du résultat global						(14 251)	(14 251)		(14 251)
Résultat global		-	-	(7 138 342)	-	(14 251)	(7 152 593)	-	(7 152 593)
Dividendes							-		-
Emission d'actions							-		-
Souscription de BSA							-		-
Palements en actions				119 885			119 885		119 885
Autres							-		-
Au 31 décembre 2012	389 990	194 997	347 772	(204 547)	-	(23 191)	315 030	-	315 030
Résultat net 2013				(20 452 697)			(20 452 697)		(20 452 697)
Autres éléments du résultat global						(1 941)	(1 941)		(1 941)
Résultat global		-	-	(20 452 697)	-	(1 941)	(20 454 638)	-	(20 454 638)
Dividendes							-		-
Emission d'actions							-		-
Souscription de BSA			30 000				30 000		30 000
Palements en actions				124 385			124 385		124 385
Frais d'augmentation de capital			(25 000)				(25 000)		(25 000)
Au 31 décembre 2013	389 990	194 997	352 772	(20 532 858)	-	(25 132)	(20 010 222)	-	(20 010 221)

20.1.5. Tableau des flux de trésorerie

POXEL - IFRS Tableau des flux de trésorerie		Notes	31/12/2013 €	31/12/2012 €	31/12/2011 €
Flux de trésorerie générés par les activités opérationnelles					
Résultat net des activités poursuivies			(20 452 695)	(7 138 341)	(8 623 956)
Résultat net des activités abandonnées			-	-	-
Résultat net			(20 452 696)	(7 138 342)	(8 623 956)
(-) Elimination des amortissement des immobilisations incorporelles	3		(1 556)	(644)	(480)
(-) Elimination des amortissement des immobilisation corporelles	4		(13 836)	(14 691)	(13 204)
(-) Dotations provisions	12		(21 184)	(15 638)	(9 856)
(-) Reprises provisions			-	-	-
(-) Charge liée aux paiements fondés sur des actions	10		(124 385)	(119 885)	(199 705)
(-) Plus ou moins values sur cession d'immobilisations			-	-	-
(-) Impôts payés			-	-	-
(-) Variation des impôts différés			-	-	-
(-) Variation de la juste-valeur de la dette financière (OC)	11.3		(10 965 707)	(93 858)	-
(-) Variation de la juste-valeur de la dette Merck			(2 297 590)	(27 253)	(171 602)
(-) Subvention virée au résultat	11.2		(19 919)	186 816	14 776
Capacité d'autofinancement avant coût de l'endettement financier net et impôts			(7 008 519)	(7 053 189)	(8 243 885)
(-) Variation du besoin en fonds de roulement			(316 098)	(1 410 445)	36 399
Flux de trésorerie générés par l'exploitation			(6 692 421)	(5 642 745)	(8 280 284)
Flux de trésorerie générés par l'investissement					
Acquisition d'immobilisations incorporelles	3		(1 191)	(1 154)	-
Capitalisation des frais de développement	3		-	-	-
Acquisition d'immobilisations corporelles	4		(2 191)	(7 366)	(11 405)
Souscription de dépôts à terme classés en autres actifs financiers non courants			-	-	-
Cession d'immobilisations			-	-	-
Autres flux d'investissements			3 921	(3 624)	(934)
Flux de trésorerie liés aux opérations d'investissement			539	(12 145)	(12 339)
Flux de trésorerie liés aux opérations de financement					
Augmentation de de capital + prime d'émission net de frais	10		(25 000)	-	5 199 993
Souscription de BSA	10		30 000	-	-
Encaissement d'avances et de subventions conditionnées	11.2		35 225	800 000	100 000
Emission d'emprunts			-	-	-
Remboursements d'emprunts et d'avances conditionnées	11.2		(5 000)	-	-
Emission d'emprunt obligataire convertible en actions	11.3		9 687 360	3 312 640	-
Dérivé passif	11.3		-	-	-
Flux de trésorerie liés aux opérations de financement			9 722 586	4 112 639	5 299 993
Incidences des variations des cours de devises			-	-	-
Augmentation (Diminution de la trésorerie)			3 030 702	(1 542 250)	(2 992 630)
Trésorerie et équivalent de trésorerie à l'ouverture (y compris concours bancaires courants)			4 939 920	6 482 169	9 474 797
Trésorerie et équivalent de trésorerie à la clôture (y compris concours bancaires courants)			7 970 622	4 939 920	6 482 169
Augmentation (Diminution de la trésorerie)			3 030 702	(1 542 250)	(2 992 630)
			31/12/2013	31/12/2012	31/12/2011
Trésorerie et équivalent de trésorerie	7		7 971 401	4 941 208	6 482 776
Concours bancaires courants	11		(779)	(1 288)	(607)
Trésorerie et équivalent de trésorerie à la clôture (y compris concours bancaires courants)			7 970 622	4 939 920	6 482 169

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

Détail de la variation du BFR des activités poursuivies	31/12/2013	31/12/2012	31/12/2011
Autres actifs non courants	-	-	-
Stocks (net des dépréciations de stocks)	-	-	-
Clients et comptes rattachés (nets des dépréciations de créances clients)	-	-	-
Autres créances	1 068 614	(447 158)	473 154
Autres actifs financiers courants	-	-	-
Actif d'impôt exigible	-	-	-
Dettes d'exploitation et autres dettes non courantes	-	-	-
Dettes fournisseurs et comptes rattachés	(1 363 474)	(1 062 679)	(297 900)
Dettes fiscales et sociales	(21 238)	79 254	(118 718)
Autres créditeurs et dettes diverses	-	20 137	(20 137)
Total des variations	(316 098)	(1 410 445)	36 399

20.1.7. Notes aux états financiers IFRS

Note 1 : Présentation de l'activité et des événements majeurs

Les informations ci-après constituent l'Annexe des comptes annuels IFRS faisant partie intégrante des états financiers présentés pour les exercices clos le 31 décembre 2013, 2012 et 2011. Chacun de ces exercices a une durée de douze mois couvrant la période du 1er janvier au 31 décembre.

1.1 Information relative à la Société et à son activité

Créée en mars 2009 suite à un « spin-off » de Merck Serono, la Société POXEL (Société anonyme de droit français) a pour activité le développement de molécules innovantes et premières dans leur classe pour le traitement du diabète de type 2.

Adresse du siège social :

200 Avenue Jean Jaurès, 69007 LYON

Numéro du Registre du Commerce et des Sociétés : 510 970 817 RCS de LYON

La Société POXEL est ci-après dénommée la « Société ».

1.2 Date de première application des IFRS

Bien que ne répondant pas aux conditions d'application du règlement n°1606/2002 du Conseil Européen adopté le 19 juillet 2002 (publication des comptes consolidés des Sociétés cotées sur un marché réglementé, selon les normes IFRS — International Financial Reporting Standards — à compter des exercices ouverts à compter du 1er janvier 2005), la Société a choisi de fournir, sur une base volontaire, une information financière préparée selon le référentiel IFRS tel qu'adopté par l'Union Européenne.

Les comptes présentés ci-dessous ont été préparés en application de la norme IFRS1 « Première adoption des Normes Internationales d'information financière ». Ces comptes constituent un jeu de

comptes supplémentaire par rapport aux comptes sociaux historiques de la Société qui sont établis selon les principes comptables français et qui ont été arrêtés respectivement les 28 mars 2014, 24 avril 2013 et le 8 mars 2012 pour les exercices clos le 31 décembre 2013, 2012 et 2011.

La Société a considéré pour le seul besoin des informations financières IFRS que la date de transition est le 1er janvier 2011.

1.3 Evènements marquants

Exercice clos le 31 décembre 2013

L'ensemble des trois tranches d'obligations convertibles (« OC ») prévues par le contrat signé le 31 octobre 2012 ont été émises et souscrites, portant le montant total de la dette (hors intérêts capitalisés) à 13 M€. Le Conseil d'administration tenu le 20 décembre 2013 a décidé de proroger l'échéance du contrat au plus tard au 30 juin 2014. Cf. note 11.3.

Exercice clos le 31 décembre 2012

L'assemblée générale du 31 octobre 2012 a émis au profit de certains actionnaires un emprunt obligataire convertible en action d'un montant de 13 M€ composé de 162 500 OC d'une valeur nominale de 80 €, réparties en 3 tranches (cf. note 11.3). Au 31 décembre 2012, 3,3 M€ d'OC ont ainsi été émises et souscrites. Cf. note 11.3.

Exercice clos le 31 décembre 2011

Le 7 juillet 2011, la Société a procédé à une augmentation de capital de 5 199 993 € (dont 38 998 € de nominal et 5 160 995 € de prime d'émission) du fait de l'exercice de 116 994 BSA « Tranche 2 ». Cf. note 9.

1.4 Evènements postérieurs à la clôture

Conversion des obligations convertibles en actions

Un avenant au contrat d'obligations convertibles a été signé par l'ensemble des obligataires et la Société le 28 mars 2014. Il fige les modalités de conversion conformément à l'hypothèse 4 du contrat initial en gelant les intérêts au 30 avril 2014 si la conversion est réalisée avant le 31 mai 2014 ou, dans le cas contraire, au 31 mai 2014 et prévoit en l'absence de conversion préalable que les obligations convertibles seront automatiquement converties en actions en cas de survenance d'une introduction de la Société sur un marché réglementé. La conversion de ces obligations donne droit à la souscription d'actions au prix de quatre (4) € par action (après prise en compte de la division du nominal par 20). Leur conversion conduirait alors à la création d'un maximum de 172 051 actions nouvelles après prise des intérêts capitalisés (soit 3 441 020 actions nouvelles, après prise en compte de la division du nominal par 20). Compte tenu des intentions formulées par certains porteurs d'obligations de convertir leurs OC avant le 31 mai 2014, leur conversion conduirait à la création de 3 437 913 actions nouvelles.

Réduction de capital et division du nominal de l'action par 20

Le 28 mars 2014 une réduction de capital de 39 001 € a été décidée par l'Assemblée générale, ramenant le capital social de 194 997 € à 155 996 € par imputation sur les pertes reportables. Il en résulte, après cette opération, et la division du nominal par 20, un capital s'élevant à 155 996 € pour 7 799 800 actions.

Projet d'introduction en bourse sur le marché d'Euronext à Paris

Afin de pouvoir financer ses différents projets de recherche et développement, le Conseil d'administration de la Société a décidé de lancer un processus d'introduction en Bourse sur le marché d'Euronext à Paris.

Note 2 : Principes, règles et méthodes comptables

Les états financiers sont présentés en euros sauf indication contraire. Des arrondis sont faits pour le calcul de certaines données financières et autres informations contenues dans ces comptes. En conséquence, les chiffres indiqués sous forme de totaux dans certains tableaux peuvent ne pas être la somme exacte des chiffres qui les précèdent.

2.1 Principe d'établissement des comptes

Déclaration de conformité

La Société POXEL a établi ses comptes, arrêtés par le Conseil d'administration le 28 mars 2014, conformément aux normes et interprétations publiées par l'International Accounting Standards Boards (IASB) et adoptées par l'Union Européenne à la date de préparation des états financiers, et ceci pour toutes les périodes présentées.

Ce référentiel, disponible sur le site de la Commission européenne (http://ec.europa.eu/internal_market/accounting/ias_fr.htm), intègre les normes comptables internationales (IAS et IFRS), les interprétations du comité permanent d'interprétation (Standing Interpretations Committee – SIC) et du comité d'interprétation des normes d'informations financières internationales (International Financial Interpretations Committee – IFRIC).

Les principes et méthodes comptables et options retenues par la Société 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.

Principe de préparation des états financiers

Les comptes de la Société ont été établis selon le principe du coût historique à l'exception de certaines catégories d'actifs et passifs conformément aux dispositions édictées par les normes IFRS. Les catégories concernées sont mentionnées dans les notes suivantes.

Continuité d'exploitation

L'hypothèse de la continuité de l'exploitation a été retenue par le Conseil d'Administration compte tenu :

- de la situation de trésorerie nette disponible au 31 décembre 2013 positive de 8,0 M€ ;
- du remboursement du crédit d'impôt recherche 2013 (2,9 M€) attendu sur le second semestre 2014 ;
- de la conversion automatique des obligations convertibles émises en 2012 dans le cadre du projet d'introduction en bourse de la Société ou de la prorogation de la date d'exigibilité de ces obligations convertibles au-delà de mars 2015.

Ces éléments devraient permettre à la Société de couvrir ses besoins jusqu'au mois de mars 2015.

La situation déficitaire historique de la Société s'explique par le caractère innovant des produits développés impliquant ainsi une phase de recherche de plusieurs années.

Afin de couvrir les besoins postérieurs, le conseil d'administration a d'ores et déjà pris les mesures suivantes pour assurer le financement nécessaire au-delà de mars 2015 :

- projet d'introduction en bourse des actions de la Société sur le marché d'Euronext à Paris à la fin du second trimestre 2014 (Cf. Note 1.4) ;
- poursuite d'une recherche d'investisseurs dans le cadre d'un placement privé au cas où les conditions de marché ne permettraient pas de réaliser l'introduction en bourse envisagée ;
- poursuite d'une recherche en vue de conclure des accords de partenariats relatifs à l'utilisation des technologies développées par la Société.

Méthodes comptables

Pour l'établissement de son bilan d'ouverture, la Société 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.

La date de transition adoptée par la Société est le 1er janvier 2011.

La norme IFRS 1 prévoit des exceptions à l'application rétrospective des normes IFRS à la date de transition ; celles retenues par la Société sont les suivantes :

- il a été choisi de ne pas appliquer rétrospectivement IFRS 3 (révisée en 2008) à des regroupements d'entreprises qui se sont déroulés avant la date de transition aux IFRS ;
- concernant IAS 19 « Avantages au personnel », il a été choisi de comptabiliser en capitaux propres tous les écarts actuariels cumulés à la date de transition aux IFRS ;
- l'option de réévaluation des immobilisations corporelles à leur juste valeur n'a pas été retenue à la date de transition.

Les méthodes comptables exposées ci-après ont été appliquées d'une façon permanente à l'ensemble des périodes présentées dans les états financiers, 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 1er janvier 2013

La Société a appliqué les nouvelles normes, amendements de normes et interprétations suivantes à compter de l'ouverture de l'exercice 2013 :

- Amendements IAS 1 – Présentation des états financiers – présentation des autres éléments du résultat global (applicable au plus tard aux exercices ouverts à compter du 1er juillet 2012) ;
- Amendements IAS 12 – Impôts différés : recouvrement des actifs sous-jacents (applicable au plus tard aux exercices ouverts à compter du 1er janvier 2013) ;
- Amendements IAS 19 – Avantages post-emploi - Comptabilisation des régimes à prestations définies (applicable au plus tard aux exercices ouverts à compter du 1er janvier 2013 et appliqué de façon anticipée par la Société pour l'ensemble des exercices présentés) ;
- Amendements IFRS 7 - Instruments financiers : informations à fournir – Compensation d'actifs financiers et de passifs financiers (applicable au plus tard aux exercices ouverts à compter du 1er janvier 2013) ;
- IFRS 13 – Evaluation de la juste valeur (applicable au plus tard aux exercices ouverts à compter du 1er janvier 2013) ;
- Amendements IFRS 1 – Hyperinflation sévère et suppression des dates fixes pour les premiers adoptants ;
- Amendements IFRS 1 – Prêts publics ;
- Processus annuel d'amélioration des normes cycle 2009-2011 (publié le 17 mai 2012).

Ces nouveaux textes publiés par l'IASB n'ont pas eu d'incidence significative sur les comptes de la Société.

Normes et interprétations publiées mais non encore entrées en vigueur

- Amendements d'IAS 32 – Instruments financiers : Présentation – Compensation d'actifs financiers et de passifs financiers ;
- IFRS 10 – Etats financier consolidés ;
- IFRS 11 – Accords conjoints ;
- IFRS 12 – Informations à fournir sur les participations dans d'autres entités ;
- IAS 27 Révisée – Etats financiers individuels ;
- IAS 28 Révisée (2011) – Participations dans des entreprises associées ;
- Amendements IFRS 10, IFRS 11 et IFRS 12 – modalités de transition ;
- IFRS 9 – Instruments financiers – Amendements à IFRS 9 et IFRS 7 : report de la date d'entrée en vigueur et aux informations à fournir sur la transition ;
- Amendements à IFRS 10, IFRS 11 et IFRS 12 – Transition ;
- Amendements IAS 36 – montant recouvrable des actifs non financiers ;
- Amendements IAS 39 – Novation de dérivés et continuité de comptabilité de couverture ;
- Processus annuel d'amélioration des normes cycle 2010-2012 et 2011-2013 (publiés le 12 décembre 2013).

La Société est actuellement en cours d'appréciation des impacts consécutifs à la première application de ces nouveaux textes. Elle 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 de la Société ; elles ont pu affecter les montants présentés au titre des éléments d'actif et de passif, les passifs éventuels à la date d'établissement des états financiers, et les montants présentés au titre des produits et des charges de l'exercice.

Ces estimations sont basées sur l'hypothèse de la continuité d'exploitation et sont établies en fonction des informations disponibles lors de leur établissement. Elles sont évaluées de façon continue sur la base d'une expérience passée ainsi que de divers autres facteurs jugés raisonnables qui constituent le fondement des appréciations de la valeur comptable des éléments d'actif et de passif. Les estimations peuvent être révisées si les circonstances sur lesquelles elles étaient fondées évoluent ou par suite de nouvelles informations. Les résultats réels pourraient différer sensiblement de ces estimations en fonction d'hypothèses ou de conditions différentes.

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

- attribution de bons de souscriptions d'actions ou de bons de souscriptions de parts de créateurs d'entreprises aux salariés, dirigeants et aux prestataires extérieurs (note 10) ;
- comptabilisation du contrat d'obligations convertibles émis (note 11.3) ;
- comptabilisation du contrat avec Merck Serono (note 11.4) ;
- provision pour engagement de retraite et autres provisions (note 12) ;
- reconnaissance des actifs d'impôts différés (note 19).

2.3 Changement de méthode comptable

Conformément à IFRS 1, les trois exercices sont présentés sur la base de méthodes comptables identiques.

2.4 Monnaie fonctionnelle de présentation

Les états financiers de la Société sont établis en euro qui est la monnaie de présentation et la monnaie fonctionnelle de la Société.

2.5 Monnaie étrangère

Les transactions en monnaie étrangère sont converties dans la monnaie fonctionnelle de la Société en appliquant le cours de change en vigueur à la date des transactions. Les actifs et passifs monétaires libellés en monnaie étrangère à la date de clôture sont convertis dans la monnaie fonctionnelle en utilisant le cours de change à cette date.

Les gains et pertes de change résultant de la conversion d'éléments monétaires correspondent à la différence entre le coût amorti libellé dans la monnaie fonctionnelle à l'ouverture de la période, ajusté de l'impact du taux d'intérêt effectif et des paiements sur la période, et le coût amorti libellé dans la monnaie étrangère converti au cours de change à la date de clôture.

Les actifs et passifs non monétaires libellés en monnaie étrangère qui sont évalués à la juste valeur sont convertis dans la monnaie fonctionnelle en utilisant le cours de change de la date à laquelle la juste valeur a été déterminée. Les écarts de change résultant de ces conversions sont comptabilisés en résultat, à l'exception des écarts résultant de la conversion des instruments de capitaux propres disponibles à la vente, d'un passif financier désigné comme couverture d'un investissement net dans une activité à l'étranger, ou d'instruments qualifiés de couverture de flux de trésorerie, qui sont comptabilisés directement en capitaux propres.

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.

2.6 Distinction courant et non courant

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

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

- les actifs et passifs constitutifs du besoin en fonds de roulement entrant dans le cycle normal de l'activité sont classés en « courant » ;
- les actifs et passifs, hors cycle normal d'exploitation, sont présentés en « courants », d'une part et en « non courants » d'autre part, selon que leur échéance est à plus ou moins d'un an ou suivant l'application de cas spécifiques visés par IAS 1.

2.7 Immobilisations incorporelles

Les immobilisations incorporelles sont principalement composées de logiciels.

Frais de recherche et développement

Les frais de recherche sont systématiquement comptabilisés en charges.

Selon IAS 38, les frais de développement, sont comptabilisés en immobilisations incorporelles uniquement si l'ensemble des critères suivants sont satisfaits :

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

- évaluation fiable des dépenses de développement.

Sont activables les coûts qui sont directement attribuables à la production de l'immobilisation, qui incluent :

- les coûts des services utilisés ou consommés pour générer l'immobilisation incorporelle ;
- les salaires et charges du personnel engagé pour générer l'actif.

Les dépenses ne sont activées qu'à partir de la date à laquelle les conditions d'activation de l'immobilisation incorporelle sont remplies. Les dépenses cessent d'être inscrites à l'actif lorsque l'immobilisation incorporelle est prête à être utilisée. Les coûts de développement portés à l'actif sont amortis linéairement sur 5 ans, leur durée d'utilité.

Logiciels

Les coûts liés à l'acquisition des licences de logiciels sont inscrits à l'actif sur la base des coûts encourus pour acquérir et pour mettre en service les logiciels concernés.

Autres immobilisations incorporelles

En application des critères de la norme IAS 38, les immobilisations incorporelles acquises sont comptabilisées à l'actif du bilan à leur coût d'acquisition.

Durée et charge d'amortissement

Lorsqu'elles ont une durée d'utilité finie, l'amortissement est calculé de façon linéaire afin de ventiler le coût sur leur durée d'utilité estimée, soit :

Éléments	Durées d'amortissement
Licences et développement de Logiciels	1 à 3 ans

La charge d'amortissement des immobilisations incorporelles est comptabilisée en résultat dans la catégorie des coûts administratifs compte tenu de la nature des logiciels détenus.

2.8 Immobilisations corporelles

Les immobilisations corporelles sont évaluées à leur coût d'acquisition (prix d'achat et frais accessoires) ou à leur coût de production par l'entreprise.

Les éléments d'actif font l'objet de plans d'amortissement déterminés selon la durée réelle d'utilisation du bien.

Les durées et modes d'amortissement retenus sont principalement les suivants :

Éléments	Durées d'amortissement
Installations et agencements	5 à 10 ans – Linéaire
Matériel informatique	1 à 3 ans – Linéaire
Mobilier	5 ans – Linéaire

La charge d'amortissement des immobilisations corporelles est comptabilisée en résultat dans la catégorie des coûts administratifs compte tenu de la nature des immobilisations détenues.

2.9 Contrats de location

Les contrats de location, pour lesquels substantiellement tous les risques et avantages sont conservés par le bailleur, sont classés en contrats de location simple. Les paiements effectués pour ces contrats de location simple, nets de toute mesure incitative, sont constatés en charges au compte de résultat de manière linéaire sur la durée du contrat.

Les biens financés par des contrats de location financement au sens de la norme IAS 17, qui en substance transfèrent à la Société les risques et avantages inhérents à leur propriété, sont comptabilisés à l'actif du bilan. La dette correspondante est inscrite au passif dans les « Dettes financières ».

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 (« UGT ») 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, 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 2013 :

- la Société ne détient pas d'actif incorporel à durée de vie indéfinie ;
- la notion d'UGT s'apprécie au niveau de la Société prise dans son ensemble ;
- aucun actif non courant ne présente d'indice interne ou externe de perte de valeur.

2.11 Actifs Financiers

Les actifs financiers de la Société sont classés en deux catégories selon leur nature et l'intention de détention :

- les actifs financiers à la juste valeur par le compte de résultat ;
- les prêts et créances.

Tous les actifs financiers sont initialement comptabilisés au coût qui correspond à la juste valeur du prix payé augmenté des coûts d'acquisition. Les valeurs mobilières de placement sont présentées en trésorerie et équivalent de trésorerie.

Tous les achats et ventes normalisés d'actifs financiers sont comptabilisés à la date de règlement.

Actifs financiers à la juste valeur par le compte de résultat

Cette catégorie inclut les valeurs mobilières de placement.

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

Cette catégorie inclut les autres prêts et créances et les créances commerciales.

Les actifs financiers non courants comprennent les avances et les dépôts de garantie donnés à des tiers ainsi que les dépôts à terme n'étant pas assimilé à des équivalents de trésorerie. 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.

2.12 Trésorerie, Équivalents de trésorerie et Instruments financiers

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.

Pour les besoins du tableau des flux de trésorerie, la trésorerie nette comprend la trésorerie et les équivalents de trésorerie tels que définis ci-dessus.

2.13 Juste valeur des instruments financiers

Les valeurs mobilières de placement qualifiées d'équivalents de trésorerie à la clôture de l'exercice sont comptabilisées en juste valeur par résultat, leur juste valeur étant basée sur leur valeur de marché.

Les emprunts et dettes financières sont comptabilisés au coût amorti, calculé à l'aide du taux d'intérêt effectif (TIE) ou sur option à la juste valeur par le compte de résultat.

La juste valeur des créances clients et des dettes fournisseurs est assimilée à leur valeur au bilan, compte tenu des échéances très courtes de paiement de ces créances. Il en est de même pour les autres créances et les autres dettes courantes.

La Société a distingué trois catégories d'instruments financiers selon les conséquences qu'ont leurs caractéristiques sur leur mode de valorisation et s'appuie sur cette classification pour exposer certaines des informations demandées par la norme IFRS 7 :

- catégorie de niveau 1 : instruments financiers faisant l'objet de cotations sur un marché actif ;
- catégorie de niveau 2 : instruments financiers dont l'évaluation fait appel à l'utilisation de techniques de valorisation reposant sur des paramètres observables ;
- catégorie de niveau 3 : instruments financiers dont l'évaluation fait appel à l'utilisation de techniques de valorisation reposant pour tout ou partie sur des paramètres inobservables ; un paramètre inobservable étant défini comme un paramètre dont la valeur résulte d'hypothèses ou de corrélations qui ne reposent ni sur des prix de transactions observables sur les marchés, sur le même instrument à la date de valorisation, ni sur les données de marché observables disponibles à la même date.

Les instruments comptabilisés en juste valeur par résultat détenus par le Groupe sont :

- les équivalents de trésorerie, relevant de la catégorie de niveau 1 ;
- la juste valeur des obligations convertibles, relevant de la catégorie de niveau 3 ;
- la juste valeur de la dette vis-à-vis de Merck Serono, relevant de la catégorie de niveau 3.

2.14 Subventions publiques à recevoir

Avances conditionnées

La Société bénéficie d'un certain nombre d'aides publiques, sous forme de subventions ou d'avances conditionnées. Le détail de ces aides est fourni en Note 11.2.

La Société bénéficie d'avances remboursables et ne portant pas intérêt, pour le financement de ses projets de recherche et développement. La différence entre la valeur actualisée de l'avance au taux de marché (c'est-à-dire le capital remboursé in fine en l'absence de flux d'intérêt, actualisé au taux de marché) et le montant reçu en trésorerie de l'organisme public constitue une subvention, au sens de la norme IAS 20. Cette différence doit être comptabilisée comme une subvention liée au résultat, dans la mesure où les frais de recherche et développement générés dans le cadre du projet sont comptabilisés immédiatement en charges, et enregistrée en produit dans l'état du résultat global.

Le coût financier des avances remboursables calculé au taux de marché est enregistré ensuite en charges financières.

Les subventions sont présentées au compte de résultat, en déduction des « Frais de recherche et développement » car elles correspondent à des aides à l'innovation et au financement des activités de recherche.

Dans l'état de situation financière, ces avances sont enregistrées en « Dettes financières non courantes » et en « Dettes financières courantes » selon leur échéance. En cas de constat d'échec prononcé, l'abandon de créance consenti est enregistré en subvention ».

Subventions

Les subventions reçues sont enregistrées dès que la créance correspondante devient certaine, compte tenu des conditions posées à l'octroi de la subvention.

Les subventions d'exploitation sont enregistrées en produits courants en tenant compte, le cas échéant, du rythme des dépenses correspondantes de manière à respecter le principe de rattachement des charges aux produits.

Crédit d'impôt recherche

Des crédits d'impôt recherche sont octroyés aux entreprises par l'État français afin de les inciter à réaliser des recherches d'ordre technique et scientifique. Les entreprises qui justifient de dépenses remplissant les critères requis 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.

Le crédit d'impôt recherche est présenté dans l'état du résultat global en subvention au niveau des coûts de recherche et développement.

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

La Société a reçu le remboursement du crédit d'impôt recherche des années 2011 et 2012 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 bénéficie principalement d'une exonération des cotisations patronales de sécurité sociale sur les rémunérations versées à certaines catégories de salariés. Cet avantage est comptabilisé en moins des postes de charges auxquels il se rapporte.

2.15 Créances

Les créances sont évaluées à leur valeur nominale. Elles sont, le cas échéant, dépréciées au cas par cas par voie de provision pour tenir compte des difficultés de recouvrement auxquelles elles sont susceptibles de donner lieu.

Les autres créances comprennent la valeur nominale du crédit d'impôt recherche qui est enregistré à l'actif sur l'exercice d'acquisition correspondant à l'exercice au cours duquel des dépenses éligibles donnant naissance au crédit d'impôt ont été engagées.

2.16 Capital

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.

2.17 Paiements en actions

Depuis sa création, la Société a mis en place plusieurs plans de rémunération susceptibles de se dénouer en instruments de capitaux propres sous la forme de « bons de souscriptions d'actions » (« BSA ») ou de « bons de souscriptions de parts de créateurs d'entreprises » (« BSPCE ») attribués à des salariés, dirigeants, consultants et membres du Conseil d'Administration.

En application de la norme IFRS 2, le coût des transactions réglées en instruments de capitaux propres est comptabilisé en charge sur la période au cours de laquelle les droits à bénéficier des instruments de capitaux propres sont acquis, en contrepartie d'une augmentation des capitaux propres.

La Société a appliqué la norme IFRS 2 à l'ensemble des instruments de capitaux propres octroyés, depuis l'origine de la Société, à des employés, membres du Conseil d'Administration ou à des personnes physiques lui fournissant des services tels que des consultants.

La juste valeur des bons de souscription d'actions octroyées aux employés est déterminée par application du modèle Black-Scholes de valorisation d'options. Il en est de même pour les options octroyées à d'autres personnes physiques fournissant des services similaires, la valeur de marché de ces derniers n'étant pas déterminable.

L'ensemble des hypothèses ayant servi à la valorisation des plans sont décrits en note 10.

2.18 Provisions

Les provisions correspondent aux engagements résultant de litiges et risques divers, dont l'échéance et le montant sont incertains, auxquels la Société peut être confrontée dans le cadre de ses activités.

Une provision est comptabilisée lorsque la Société a une obligation envers un tiers résultant d'un événement passé dont il est probable qu'elle provoquera une sortie de ressources au bénéfice de ce tiers, sans contrepartie au moins équivalente attendue de celui-ci, et que les sorties futures de liquidités peuvent être estimées de manière fiable. Le montant comptabilisé en provision est l'estimation de la dépense nécessaire à l'extinction de l'obligation, actualisée si nécessaire à la date de clôture.

2.19 Engagements sociaux

Les salariés français de la Société bénéficient des prestations de retraites prévues par la loi en France :

- obtention d'une indemnité de départ à la retraite, versée par la Société, lors de leur départ en retraite (régime à prestations définies) ;
- versement de pensions de retraite par les organismes de Sécurité Sociale, lesquels sont financés par les cotisations des entreprises et des salariés (régime à cotisations définies).

Les régimes de retraite, les indemnités assimilées et autres avantages sociaux qui sont analysés comme des régimes à prestations définies (régime dans lequel la Société s'engage à garantir un montant ou un niveau de prestation défini) sont comptabilisés au bilan sur la base d'une évaluation actuarielle des engagements à la date de clôture.

Cette évaluation repose sur l'utilisation de la méthode des unités de crédit projetées, prenant en compte la rotation du personnel et des probabilités de mortalité. Les éventuels écarts actuariels sont comptabilisés dans les capitaux propres, en « autres éléments du résultat global ».

Les paiements de la Société pour les régimes à cotisations définies sont constatés en charges du compte de résultat de la période à laquelle ils sont liés. Ils se sont élevés à respectivement 93 K€, 103 K€ et 108 K€ au titre des exercices 2011, 2012 et 2013.

2.20 Emprunts

Les passifs financiers sont classés en passifs financiers comptabilisés au coût amorti ou en 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 comptabilisés au coût amorti calculé à l'aide du taux d'intérêt effectif. La fraction à moins d'un an des dettes financières est présentée en « dettes financières courantes ».

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

Le cas échéant, notamment si l'existence d'un instrument hybride est constatée, un passif financier peut être comptabilisé à la juste valeur par le compte de résultat.

2.21 Impôts sur les Sociétés

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.

Les différences temporaires principales sont liées aux pertes fiscales reportables.

Des actifs d'impôt différé sont comptabilisés au titre des pertes fiscales reportables, lorsqu'il est probable que la Société disposera de bénéfices imposables futurs sur lesquels ces pertes fiscales non utilisées pourront être imputées. La détermination du montant des impôts différés actifs pouvant être reconnus nécessite que le management fasse des estimations à la fois sur la période de consommation des reports déficitaires, et sur le niveau des bénéfices imposables futurs, au regard des stratégies en matière de gestion fiscale.

2.22 Chiffres d'affaires

Les produits des activités ordinaires correspondent à la juste valeur de la contrepartie reçue ou à recevoir au titre des biens et des services vendus dans le cadre habituel des activités de la Société. Les produits des activités ordinaires figurent nets de la taxe sur la valeur ajoutée, des retours de marchandises, des rabais et des remises.

Le cas échéant, dans le cadre de ses activités ordinaires, la Société peut conclure des contrats commerciaux avec des groupes pharmaceutiques. La rémunération de ces contrats serait en général basée sur :

- le paiement d'une prime à la signature ;
- la rémunération au forfait de développements spécifiques basée sur l'atteinte de jalons techniques ;
- la rémunération des efforts de recherche et développement ;
- les ventes futures de produits.

2.23 Informations sectorielles

La Société opère sur un seul segment : le développement de molécules innovantes et premières dans leur classe pour le traitement du diabète de type 2.

Les actifs et la perte opérationnelle présentée sont localisés en France.

Ainsi, la performance de la Société est analysée actuellement au niveau de la Société.

2.24 Présentation du compte de résultat

La Société présente son compte de résultat par destination.

La destination des charges est donnée dans la note 16 de l'annexe.

Résultat financier

Le résultat financier inclut l'ensemble :

- des variations de juste valeur des dettes comptabilisées en juste valeur par le résultat ;
- des charges liées au financement de la Société : intérêts payés et désactualisation des avances remboursables et passifs financiers (se référer à la note 11.2) ;
- des produits liés aux intérêts perçus.

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

2.25 Résultat par action

Le résultat de base par action est calculé en divisant le résultat attribuable aux porteurs d'actions de la Société par le nombre moyen pondéré d'actions ordinaires en circulation au cours de la période.

Le résultat dilué par action est déterminé en ajustant le résultat attribuable aux porteurs d'actions ordinaires et le nombre moyen pondéré d'actions ordinaires en circulation des effets de toutes les actions ordinaires potentielles dilutives.

Si la prise en compte pour le calcul du résultat dilué par action des instruments donnant droit au capital de façon différée (BSA, options de souscriptions d'actions) génère un effet anti-dilutif, ces instruments ne sont pas pris en compte.

Note 3 : Immobilisations incorporelles

VALEURS BRUTES DES IMMOBILISATIONS INCORPORELLES (Montants en euros)	Logiciels	Autres	Total
Etat de la situation financière au 1er janvier 2011	6 776	0	6 776
Acquisition	0	0	0
Cession	0	0	0
Transfert	0	0	0
Etat de la situation financière au 31 décembre 2011	6 776	0	6 776
Capitalisation de frais de développement	0	0	0
Acquisition	1 154	0	1 154
Cession	0	0	0
Transfert	0	0	0
Etat de la situation financière au 31 décembre 2012	7 930	0	7 930
Capitalisation de frais de développement	0	0	0
Acquisition	1 191	0	1 191
Cession	0	0	0
Transfert	0	0	0
Etat de la situation financière au 31 décembre 2013	9 121	0	9 121

AMORTISSEMENTS

Etat de la situation financière au 1er janvier 2011	6 296	0	6 296
Augmentation	480	0	480
Diminution	0	0	0
Etat de la situation financière au 31 décembre 2011	6 776	0	6 776
Augmentation	644	0	644
Diminution	0	0	0
Etat de la situation financière au 31 décembre 2012	7 420	0	7 420
Augmentation	1 556	0	1 556
Diminution	0	0	0
Etat de la situation financière au 31 décembre 2013	8 976	0	8 976

VALEURS NETTES COMPTABLES

Au 1er janvier 2011	480	0	480
Au 31 décembre 2011	0	0	0
Au 31 décembre 2012	510	0	510
Au 31 décembre 2013	146	0	146

En raison des risques et incertitudes liés au processus de recherche et de développement, les six critères d'immobilisation ne sont pas réputés remplis pour aucun des projets de développement en cours. Par conséquent, la totalité des coûts encourus par la Société est comptabilisée en charges.

Note 4 : Immobilisations corporelles

VALEURS BRUTES DES IMMOBILISATIONS CORPORELLES (Montants en euros)

	Installation & Agencements	Matériel informatique	Mobilier	Total
Etat de la situation financière au 1er janvier 2011	22 097	19 504	17 874	59 475
Acquisition		11 405		11 405
Cession				0
Activités abandonnées				0
Transfert				0
Etat de la situation financière au 31 décembre 2011	22 097	30 909	17 874	70 880
Acquisition		7 366		7 366
Cession				0
Transfert				0
Etat de la situation financière au 31 décembre 2012	22 097	38 275	17 874	78 246
Acquisition		1 326	865	2 191
Cession				0
Transfert				0
Etat de la situation financière au 31 décembre 2013	22 097	39 601	18 739	80 437

AMORTISSEMENTS

Etat de la situation financière au 1er janvier 2011	4 163	8 306	5 671	18 140
Augmentation	2 455	7 174	3 575	13 204
Diminution				0
Etat de la situation financière au 31 décembre 2011	6 618	15 480	9 246	31 344
Augmentation	2 456	8 660	3 575	14 691
Diminution				0
Etat de la situation financière au 31 décembre 2012	9 074	24 140	12 821	46 035
Augmentation	2 455	7 680	3 701	13 836
Diminution				0
Etat de la situation financière au 31 décembre 2013	11 529	31 820	16 522	59 871

VALEURS NETTES COMPTABLES

Au 1er janvier 2011	17 934	11 198	12 203	41 335
Au 31 décembre 2011	15 479	15 429	8 628	39 536
Au 31 décembre 2012	13 023	14 135	5 053	32 211
Au 31 décembre 2013	10 568	7 781	2 217	20 566

La Société ne détient aucun contrat de location financement.

Il n'y a pas eu de constatation de pertes de valeur en application de la norme IAS 36.

Note 5 : Autres actifs financiers non courants

Les actifs financiers non courants sont constitués de dépôts de garantie versés dans le cadre de contrats de location simple des locaux pour les exercices clos le 31 décembre 2011, 2012 et 2013.

Note 6 : Autres Créances

AUTRES CREANCES (Montants en euros)	31/12/2013	31/12/2012	31/12/2011	31/12/2010
Crédit d'impôt recherche	2 913 064	2 310 304	2 713 990	2 757 646
Taxe sur la valeur ajoutée	1 114 941	797 504	471 585	286 009
Fournisseurs débiteurs	1 226	1 099	1 702	1 854
Subventions à recevoir	18 673	57 224	250 793	0
Avoir à recevoir	96 399	5 250	0	0
Charges constatées d'avance	120 764	24 539	110 826	35 204
Autres	0	533	94 715	89 744
Total autres créances	4 265 067	3 196 453	3 643 611	3 170 457

Les créances de TVA sont relatives principalement à la TVA déductible ainsi qu'au remboursement de TVA demandé.

Au 31 décembre 2013, la Société bénéficie d'un avoir d'un montant de 96 K€ sur l'un de ses fournisseurs (prestataire de recherche).

Les charges constatées d'avance se rapportent à des charges courantes et correspondent pour l'essentiel à des charges d'assurance des études cliniques.

Crédit d'impôt recherche (« CIR »)

La Société bénéficie des dispositions des articles 244 quater B et 49 septies F du Code Général des Impôts relatives au crédit d'impôt recherche. Conformément aux principes décrits en Note 2.14, le crédit d'impôt recherche est comptabilisé en moins des charges de recherche au cours de l'année à laquelle se rattachent les dépenses de recherche éligibles. Il est présenté en subvention au niveau de la catégorie des « Frais de recherche et développement ».

En l'absence de résultat imposable, la créance sur l'Etat relative au Crédit d'Impôt Recherche (« CIR ») est remboursable l'année suivant celle de sa constatation.

Note 7 : Trésorerie et équivalents de trésorerie

Le poste trésorerie et équivalents de trésorerie s'analyse comme suit :

TRESORERIE ET EQUIVALENTS DE TRESORERIE (Montants en euros)	31/12/2013	31/12/2012	31/12/2011	31/12/2010
Comptes bancaires	7 460	406	721 400	28 621
Dépôts à terme	3 712 044	3 689 112	5 107 140	9 051 582
Sicav monétaires	4 251 897	1 251 690	654 236	395 632
Total trésorerie et équivalents de trésorerie	7 971 401	4 941 208	6 482 776	9 475 835

Note 8 : Actifs et passifs financiers et effets sur le résultat

Les actifs et passifs de la Société sont évalués de la manière suivante pour chaque année :

(Montants en euros)	31/12/2013		Valeur - état de situation financière selon IAS 39			Instruments non financiers
Rubriques au bilan	Valeur Etat de Situation financière	Juste Valeur	Juste-valeur par le compte de résultat	Prêts et créances	Dettes au coût amorti	
Actifs financiers non courants	8 618	8 618		8 618		
Clients et comptes rattachés	0	0		0		
Autres créances	4 265 067	4 265 067		4 265 067		
Actifs financiers courants	0	0		0		
Trésorerie et équivalents de trésorerie	7 971 401	7 971 401	4 251 897	3 719 504		
Total actifs	12 245 087	12 245 087	4 251 897	7 993 190	0	0
Dettes financières courantes	24 081 969	24 081 969	24 059 564		22 405	
Dettes financières non courantes	3 291 798	3 291 798	2 564 873		726 925	
Dettes fournisseurs et comptes rattachés	4 479 180	4 479 180			4 479 180	
Autre créditeurs et dettes diverses	0	0			0	
Total passifs	31 852 947	31 852 947	26 624 437	0	5 228 510	0

(Montants en euros)	31/12/2012		Valeur - état de situation financière selon IAS 39			Instruments non financiers
Rubriques au bilan	Valeur Etat de Situation financière	Juste Valeur	Juste-valeur par le compte de résultat	Prêts et créances	Dettes au coût amorti	
Actifs financiers non courants	12 539	12 539		12 539		
Clients et comptes rattachés	0	0		0		
Autres créances	3 196 453	3 196 453		3 196 453		
Actifs financiers courants	0	0		0		
Trésorerie et équivalents de trésorerie	4 941 208	4 941 208	1 251 690	3 689 518		
Total actifs	8 150 200	8 150 200	1 251 690	6 898 510	0	0
Dettes financières courantes	3 412 592	3 412 592	3 406 498		6 094	
Dettes financières non courantes	960 885	960 885	267 283		693 602	
Dettes fournisseurs et comptes rattachés	3 115 706	3 115 706			3 115 706	
Autre créditeurs et dettes diverses	0	0			0	
Total passifs	7 489 183	7 489 183	3 673 781	0	3 815 401	0

(Montants en euros)	31/12/2011		Valeur - état de situation financière selon IAS 39			Instruments non financiers
Rubriques au bilan	Valeur Etat de Situation financière	Juste Valeur	Juste-valeur par le compte de résultat	Prêts et créances	Dettes au coût amorti	
Actifs financiers non courants	8 915	8 915		8 915		
Clients et comptes rattachés	0	0		0		
Autres créances	3 643 611	3 643 611		3 643 611		
Actifs financiers courants	0	0		0		
Trésorerie et équivalents de trésorerie	6 482 776	6 482 776	654 236	5 828 540		
Total actifs	10 135 302	10 135 302	654 236	9 481 066	0	0
Dettes financières courantes	607	607			607	
Dettes financières non courantes	325 253	325 253	240 029		85 224	
Dettes fournisseurs et comptes rattachés	2 053 027	2 053 027			2 053 027	
Autre créditeurs et dettes diverses	20 137	20 137			20 137	
Total passifs	2 399 024	2 399 024	240 029	0	2 158 995	0

(Montants en euros)	31/12/2010		Valeur - Etat de situation financière selon IAS 39			Instruments non financiers
	Valeur Etat de Situation financière	Juste Valeur	Juste-valeur par le compte de résultat	Prêts et créances	Dettes au coût amorti	
Actifs financiers non courants	7 981	7 981		7 981		
Clients et comptes rattachés	0	0		0		
Autres créances	3 170 457	3 170 457		3 170 457		
Actifs financiers courants	0	0		0		
Trésorerie et équivalents de trésorerie	9 475 835	9 475 835	395 632	9 080 203		
Total actifs	12 654 273	12 654 273	395 632	12 258 641	0	0
Dettes financières courantes	1 038	1 038			1 038	
Dettes financières non courantes	68 428	68 428			68 428	
Dettes fournisseurs et comptes rattachés	1 755 127	1 755 127			1 755 127	
Autre créditeurs et dettes diverses	0	0			0	
Total passifs	1 824 593	1 824 593	0	0	1 824 593	0

(Montants en euros)	Impacts compte de résultat au 31 décembre 2013		Impacts compte de résultat au 31 décembre 2012		Impacts compte de résultat au 31 décembre 2011	
	Intérêts	Variation de juste valeur	Intérêts	Variation de juste valeur	Intérêts	Variation de juste valeur
Actifs						
Actifs en juste valeur par résultat						
Prêts et créances						
Trésorerie et équivalents de trésorerie		3 367		1 103		116
Passifs						
Dettes à la juste valeur par le compte de résultat		12 802 438		96 422		171 602
Passifs évalués au coût amorti : avances	25 775		22 133		1 133	

Les dettes à la juste valeur par le compte de résultat sont présentées dans les notes 11.3 et 11.4.

Note 9 : Capital

Capital émis

Le capital social est fixé à la somme de 194 997 €. Il est divisé en 150 000 actions ordinaires entièrement souscrites et libérées d'un montant nominal de 0,5€ et de 239 990 actions de préférence de catégorie A d'un montant nominal de 0,5 €.

Le 28 mars 2014 une réduction de capital de 39 001 € a été décidée par l'Assemblée générale, ramenant le capital social de 194 997 € à 155 996 € par imputation sur les pertes reportables. Il en résulte, après cette opération, et la division du nominal par 20, un capital s'élevant à 155 996 € pour 7 799 800 actions.

Ce nombre s'entend hors obligations convertibles (OC), Bons de Souscription d'Actions (« BSA »), et Bons de souscriptions de parts de créateurs d'entreprises (« BSPCE ») octroyés à certains investisseurs et à certaines personnes physiques, salariées ou non de la Société et non encore exercés.

COMPOSITION DU CAPITAL SOCIAL	31/12/2013	31/12/2012	31/12/2011	31/12/2010
Capital (en euros)	194 997	194 997	194 997	155 999
Nombre d'actions	389 990	389 990	389 990	311 994
dont Actions ordinaires	150 000	150 000	150 000	150 000
dont Actions de préférences A	239 990	239 990	239 990	161 994

Actions de préférences A

Le 23 juin 2010, la Société a émis 143 994 actions de préférence ("ApBSA") pour un montant unitaire de 66,67 € réparti entre 0,5 € de nominal et 66,17 € de prime d'émission. Il en a résulté une augmentation de capital s'élevant à 9 600 080 €, dont 9 528 083 € de prime d'émission. Cette prime d'émission a été affectée à un compte de réserve indisponible spéciale.

Un BSA ("BSA Tranche 2") était attaché à chaque action de préférence, permettant de souscrire à 4/6 action de préférence, exerçables immédiatement et au plus tard le 15 juillet 2011. Par conséquent, la conversion des 143 994 BSA Tranche 2 aurait conduit à créer 95 996 actions de préférence.

Le 5 juillet 2010, 27 000 BSA Tranche 2 ont été convertis, créant 18 000 actions de préférence, conduisant à constater une augmentation de capital de 1 200 060 €, dont 1 191 060 de prime d'émission €. Au 31 décembre 2010, il restait donc 116 994 BSA Tranche 2 en attente de conversion (Cf. note 8).

Les coûts correspondants à l'opération se sont élevés à 843 288 € et ont été comptabilisés en moins de la prime d'émission.

Le 7 juillet 2011, le solde des BSA Tranche 2 a été entièrement converti, conduisant à la création de 77 996 actions de préférence supplémentaires avec pour contrepartie une augmentation des capitaux propres de 5 199 993 € (dont 38 998 € de nominal et 5 160 995 € de prime d'émission). Cette prime d'émission a été affectée à un compte de réserve indisponible spéciale.

Les actions de préférence présentent les principales caractéristiques suivantes :

- droit de conversion en actions ordinaires, à tout moment, au grès de son porteur ;
- maintien des droits en cas de cession de ces actions ;
- possibilité aux titulaires de ces actions de demander la nomination de 3 membres du Conseil d'Administration et de 3 censeurs choisis parmi les candidats proposés par les actionnaires titulaires d'actions de préférence A ;
- droit de communication et d'information ;
- droit de veto au Conseil d'Administration et sur certaines décisions devant être prises en Assemblée Générale. Cela concerne notamment les décisions touchant à l'adoption du plan annuel et du budget de la Société, à l'activité et la stratégie de l'entreprise et au capital ;
- droit de priorité sur le boni de liquidation.

Gestion du capital

La politique de la Société 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.

Tableau d'évolution du capital social

Date	Nature des opérations	Mouvement sur le capital en €	Prime d'émission en €	Nombre d'actions créées	Nombre d'actions composant le capital	Valeur nominale en €	Capital social en €
2009	Constitution	150 000	0	150 000	150 000	1,00	150 000
Au 31 décembre 2009		150 000	0		150 000		
2 juin 2010	Réduction de capital	-74 998	0	0	0	0,50	75 002
23 juin 2010	Augmentation de capital *	71 997	9 528 083	143 994	293 994	0,50	146 999
5 juillet 2010	Augmentation de capital *	9 000	1 191 060	18 000	311 994	0,50	155 999
Au 31 décembre 2010		155 999	10 719 143		311 994		
7 juillet 2011	Augmentation de capital *	38 998	5 160 995	77 996	389 990		194 997
Au 31 décembre 2011		194 997	15 880 138		389 990		194 997
Au 31 décembre 2012		194 997	15 880 138		389 990		194 997
Au 31 décembre 2013		194 997	15 880 138		389 990		194 997

* Prime d'émission a été affectée à un compte de réserve indisponible spéciale.

Le 28 mars 2014 une réduction de capital de 39 001 € a été décidée par l'Assemblée générale, ramenant le capital social de 194 997 € à 155 996 € par imputation sur les pertes reportables. Il en résulte, après cette opération, et la division du nominal par 20, un capital s'élevant à 155 996 € pour 7 799 800 actions.

Distribution de dividendes

La Société n'a procédé à aucune distribution de dividendes sur les exercices clos aux 31 décembre 2011, 31 décembre 2012 et 31 décembre 2013.

Note 10 : Bons de souscriptions d'actions et bons de souscriptions d'actions de parts de créateurs d'entreprise

Bons de souscriptions d'actions (« BSA »)

Le tableau ci-dessous récapitule les données relatives aux plans d'options émis ainsi que les hypothèses retenues pour la valorisation selon IFRS2 :

						Hypothèses retenues - calcul de la juste valeur selon IFRS 2				
Date d'attribution	Type	Nombre de bons émis	Nombre d'options caducs	Nombre d'options en circulation	Nombre maximum d'actions à émettre	Prix d'exercice en €	Durée d'exercice	Volatilité	Taux sans risques	Valorisation totale IFRS2 (Black&Scholes)
CA du 5 juillet 2010	BSA administrateurs	4 500	0	4 500	4 500	66,67 €	5 ans	45%	3,5%	135 125 €
Au 31 décembre 2010		4 500	0	4 500	4 500					
Au 31 décembre 2011		4 500	0	4 500	4 500					
Au 31 décembre 2012		4 500	0	4 500	4 500					
CA du 20 février 2013	BSA 31/10/2012	2 500	0	2 500	2 500	80,00 €	10 ans	52%	2,2%	71 843 €
Au 31 décembre 2013		7 000	0	7 000	7 000					

Les droits à exercice pour les « BSA Administrateurs » sont acquis annuellement par tiers à chaque date d'anniversaire de l'attribution.

Les droits à exercice pour les « BSA 31/10/2012 » sont acquis immédiatement à la date d'attribution par l'Assemblée Générale. Ils ont été souscrits par les bénéficiaires au prix de 12 € par BSA, soit un total de 30 K€ comptabilisé en prime d'émission par la Société en 2013.

L'exercice des bons n'est pas soumis à une condition de performance. En revanche, il est soumis à une condition de présence.

Ces plans sont qualifiés « d'equity settled ». La Société n'a pas d'engagement de rachat de ces instruments auprès des salariés en cas de départ ou en cas de non survenance d'un évènement particulier.

Bons de souscriptions de parts de créateurs d'entreprises (« BSPCE »)

Le tableau ci-dessous récapitule les données relatives aux plans d'options émis ainsi que les hypothèses retenues pour la valorisation selon IFRS2 :

Date d'attribution	Type	Nombre de bons émis	Nombre d'options caducs	Nombre d'options en circulation	Nombre maximum d'actions à émettre	Hypothèses retenues - calcul de la juste valeur selon IFRS 2				
						Prix d'exercice en €	Durée d'exercice	Volatilité	Taux sans risques	Valorisation totale IFRS2 (Black&Scholes)
CA du 20 juin 2010	BCE 10-06-2010-1	5 000	0	5 000	5 000	50,00 €	5 ans	45%	3,5%	176 537 €
CA du 17 décembre 2010	BCE 10-06-2010-2	3 000	0	3 000	3 000	50,00 €	5 ans	45%	3,7%	102 951 €
Au 31 décembre 2010		8 000	0	8 000	8 000					
CA du 20 septembre 2011	BCE 10-06-2010-2	1 500	0	1 500	1 500	50,00 €	5 ans	50%	4,0%	59 996 €
Au 31 décembre 2011		9 500	0	9 500	9 500					
Au 31 décembre 2012		9 500	0	9 500	9 500					
Au 31 décembre 2013		9 500	0	9 500	9 500					

Les droits à exercice pour l'ensemble des BSPCE sont acquis annuellement par tiers à chaque date d'anniversaire de l'attribution.

L'exercice des bons n'est pas soumis à une condition de performance. En revanche, il est soumis à une condition de présence.

Ces plans sont qualifiés « d'equity settled ». La Société n'a pas d'engagement de rachat de ces instruments auprès des salariés en cas de départ ou en cas de non survenance d'un évènement particulier.

Modalités d'évaluation des BSA et BSPCE

La juste valeur des options a été déterminée à l'aide du modèle d'évaluation Black & Scholes. Les modalités d'évaluation retenues pour estimer la juste valeur des options sont précisées ci-après :

- le prix de l'action retenu est égal au prix de souscription des investisseurs ou par référence à des valorisations internes ;
- le taux sans risque est déterminé à partir de la durée de vie moyenne des instruments ;

- la volatilité a été déterminée sur la base d'un échantillon de sociétés cotées du secteur des biotechnologies, à la date de souscription des instruments et sur une période équivalente à la durée de vie de l'option.

Détail de la charge comptabilisée selon la norme IFRS 2 au titre des trois périodes de référence

Type	Date d'Octroi	Exercice 2011					Exercice 2012					Exercice 2013				
		Nombre d'options en circulation	Coût IFRS 2 du plan	Charge cumulée à l'ouverture	Charge 2011	Charge cumulée au 31/12/2011	Nombre d'options en circulation	Coût IFRS 2 du plan	Charge cumulée à l'ouverture	Charge 2012	Charge cumulée au 31/12/2012	Nombre d'options en circulation	Coût IFRS 2 du plan	Charge cumulée à l'ouverture	Charge 2013	Charge cumulée au 31/12/2013
BSA administrateurs	CA du 5 juillet 2010	4 500	135 125 €	40 363 €	56 995 €	97 358 €	4 500	135 125 €	97 358 €	26 858 €	124 217 €	4 500	135 125 €	124 217 €	10 909 €	135 125 €
BSA 31/10/2012	CA du 20 février 2013	0	0 €	0 €	0 €	0 €	0	0 €	0 €	0 €	0 €	2 500	0 €	0 €	71 843 €	71 843 €
Total - BSA		4 500	135 125 €	40 363 €	56 995 €	97 358 €	4 500	135 125 €	97 358 €	26 858 €	124 217 €	7 000	135 125 €	124 217 €	82 751 €	206 968 €

Type	Date d'Octroi	Exercice 2011					Exercice 2012					Exercice 2013				
		Nombre d'options en circulation	Coût IFRS 2 du plan	Charge cumulée à l'ouverture	Charge 2011	Charge cumulée au 31/12/2011	Nombre d'options en circulation	Coût IFRS 2 du plan	Charge cumulée à l'ouverture	Charge 2012	Charge cumulée au 31/12/2012	Nombre d'options en circulation	Coût IFRS 2 du plan	Charge cumulée à l'ouverture	Charge 2013	Charge cumulée au 31/12/2013
BCE 10-06-2010-1	CA du 20 juin 2010	5 000	176 537 €	53 526 €	73 946 €	127 472 €	5 000	176 537 €	127 472 €	34 914 €	162 386 €	5 000	176 537 €	162 386 €	14 150 €	176 537 €
BCE 10-06-2010-2	CA du 17 décembre 2010	3 000	102 951 €	2 254 €	59 233 €	61 488 €	3 000	102 951 €	61 488 €	28 160 €	89 648 €	3 000	102 951 €	89 648 €	13 304 €	102 951 €
BCE 10-06-2010-2	CA du 20 septembre 2011	1 500	59 996 €	0 €	9 531 €	9 531 €	1 500	59 996 €	9 531 €	29 953 €	39 483 €	1 500	59 996 €	39 483 €	14 180 €	53 663 €
Total - BSPCE		9 500	339 484 €	55 780 €	142 710 €	198 491 €	9 500	339 484 €	198 491 €	93 027 €	291 517 €	9 500	339 484 €	291 517 €	41 634 €	333 151 €

Au 31 décembre 2013, le total des autorisations accordées au Conseil d'administration par l'Assemblée générale entre 2010 et 2013 et non utilisées par le Conseil d'administration s'élève à 4 200 BSA et 5 700 BSPCE.

Note 11 : Emprunts et dettes financières

DETTE FINANCIERE COURANTES ET NON COURANTES (montant en euros)	31/12/2013			
	31/12/2013	31/12/2012	31/12/2011	31/12/2010
Avance remboursable	726 925	693 602	85 224	0
Dettes financières non courantes	726 925	693 602	85 224	0
Avance remboursable	21 626	4 806	0	0
Concours bancaires courants	779	1 288	607	1 038
Dette contrat Merck Serono	2 564 873	267 283	240 029	68 428
Emprunt obligataire	24 059 564	3 406 498	0	0
Dettes financières courantes	26 646 841	3 679 875	240 636	69 466
Total dettes financières	27 373 767	4 373 477	325 860	69 466

Ventilation des dettes financières par échéance

Les échéances des dettes financières s'analysent comme suit au cours des exercices présentés :

DETTE FINANCIERE COURANTES ET NON COURANTES (montant en euros)	31/12/2013			
	Montant brut	Part à moins d'un an	De 1 à 5 ans	Supérieur à 5 ans
Avances remboursables	748 551	21 626	411 986	314 939
Concours bancaires courants	779	779		
Emprunt obligataire	24 059 564	24 059 564		
Contrat Merck	2 564 873	2 564 873		
Total dettes financières	27 373 767	26 646 841	411 986	314 939
<i>Dettes financières courantes</i>	26 646 841			
<i>Dettes financières non courantes</i>	726 925			

DETTE FINANCIERE COURANTES ET NON COURANTES (montant en euros)	31/12/2012			
	Montant brut	Part à moins d'un an	De 1 à 5 ans	Supérieur à 5 ans
Avances remboursables	698 408	4 806	235 261	458 341
Concours bancaires courants	1 288	1 288		
Emprunt obligataire	3 406 498	3 406 498		
Contrat Merck	267 283	267 283		
Total dettes financières	4 373 477	3 679 875	235 261	458 341
<i>Dettes financières courantes</i>	3 679 875			
<i>Dettes financières non courantes</i>	693 602			

DETTE FINANCIERE COURANTE ET NON COURANTE (montant en euros)	31/12/2011			
	Montant brut	Part à moins d'un an	De 1 à 5 ans	Supérieur à 5 ans
Avances remboursables	85 224	0	54 465	30 759
Concours bancaires courants	607	607		
Emprunt obligataire	0			
Contrat Merck	240 029	240 029		
Total dettes financières	325 860	240 636	54 465	30 759
<i>Dettes financières courantes</i>	240 636			
<i>Dettes financières non courantes</i>	85 224			

DETTE FINANCIERE COURANTE ET NON COURANTE (montant en euros)	31/12/2010			
	Montant brut	Part à moins d'un an	De 1 à 5 ans	Supérieur à 5 ans
Avances remboursables				
Concours bancaires courants	1 038	1 038		
Emprunt obligataire				
Contrat Merck	68 428	68 428		
Total dettes financières	69 466	69 466	0	0
<i>Dettes financières courantes</i>	69 466			
<i>Dettes financières non courantes</i>	0			

11.1 Dettes auprès d'établissements de crédit

La Société n'a pas souscrit d'emprunt bancaire sur les exercices 2011, 2012 et 2013.

La Société bénéficie d'une autorisation de découvert d'un montant de 1,7 M€ moyennant le nantissement d'un compte à terme pour le même montant.

11.2 Avances remboursables et subventions

Le tableau ci-dessous présente l'évolution des avances remboursables et subventions :

EVOLUTION DES AVANCES REMBOURSABLES OSEO / FEDER (Montant en euros)	PXL770	Imeglimine (Nouvelle Formulation)	Total
Au 1er janvier 2011	0	0	0
(+) Encaissement	100 000		100 000
(-) Remboursement			
Charges financières	1 133		1 133
(+/-) Autres mouvements	(15 909)		(15 909)
Au 31 décembre 2011	85 224	0	85 224
(+) Encaissement	100 000	700 000	800 000
(-) Remboursement			
Charges financières	3 446	18 687	22 133
(+/-) Autres mouvements	(16 361)	(192 588)	(208 949)
Au 31 décembre 2012	172 308	526 099	698 407
(+) Encaissement	35 225		35 225
(-) Remboursement	(5 000)		(5 000)
Charges financières	5 557	20 218	25 775
(+/-) Autres mouvements	(5 857)		(5 857)
Au 31 décembre 2013	202 234	546 317	748 551

Les variations « Autres mouvements » sont relatives à l'attribution définitive des subventions virées en compte de résultat.

Ventilation des avances remboursables et des subventions par date d'échéance

	PXL770	Imeglimine (Nouvelle Formulation)	Total
Au 1er janvier 2011	0	0	0
Part à moins d'un an			
Part d'un an à 5 ans			
Part à plus de 5 ans			
Au 31 décembre 2011	85 224	0	85 224
Part à moins d'un an			
Part d'un an à 5 ans	54 465		54 465
Part à plus de 5 ans	30 759		30 759
Au 31 décembre 2012	172 308	526 099	698 407
Part à moins d'un an	4 806		4 806
Part d'un an à 5 ans	124 035	111 226	235 261
Part à plus de 5 ans	43 468	414 874	458 341
Au 31 décembre 2013	202 234	546 317	748 551
Part à moins d'un an	21 626		21 626
Part d'un an à 5 ans	180 608	231 378	411 986
Part à plus de 5 ans		314 939	314 939

Avance remboursable OSEO / FEDER – PXL770

Le 31 août 2011, la Société a obtenu de la part d'OSEO une aide sur fonds FEDER, remboursable et ne portant pas intérêt, d'un montant maximum de 250 000 € dans le cadre du « développement et sélection d'un nouveau médicament activateur AMPK pour traitement du diabète ».

Les versements d'OSEO se sont échelonnés entre la signature du contrat et la fin du projet, les principales étapes étant :

- premier versement de 100 000 € postérieurement à la signature du contrat (reçu le 6 septembre 2011) ;
- deuxième versement de 100 000 € le 21 mai 2012 ;
- troisième versement de 35 225 € en 2013, qui solde les montants à percevoir au titre de cette avance.

Suite au succès technique du projet, le remboursement de cette aide à l'innovation débutera selon les modalités suivantes :

- 5 000 € au titre du dernier trimestre 2013 ;
- 5 000 € pour les 3 premiers trimestres en 2014 et 7 500 € pour le dernier trimestre ;
- 7 500 € pour les 3 premiers trimestres en 2015 et 12 500 € pour le dernier trimestre ;
- 12 500 € pour les 3 premiers trimestres en 2016 et 17 500 € pour le dernier trimestre ;
- 17 500 € pour les 3 premiers trimestres en 2017 et 20 000 € pour le dernier trimestre ;
- le solde en 2018.

La part à plus d'un an des avances reçues est enregistrée en « Dettes financières non courantes » ; tandis que la part à moins d'un an est enregistrée en « Dettes financières courantes ».

La juste valeur de cette avance a été déterminée sur la base d'un taux d'intérêt de marché estimé de 4,04% par an. La différence entre le montant de l'avance au coût historique et celui de l'avance actualisée au taux de marché est reconnue en produit comme une subvention perçue de l'État.

Avance remboursable OSEO Innovation – Imeglimine (Nouvelle Formulation)

Fin 2011, la Société a obtenu de la part d'OSEO une aide à l'innovation remboursable de 950 000 € ne portant pas intérêt pour le « la mise au point d'une nouvelle formulation d'Imeglimine pour le traitement du diabète ».

Les versements d'OSEO sont échelonnés entre la signature du contrat et la fin du projet, les principales étapes étant :

- premier versement de 700 000 € le 16 janvier 2012 ;
- le solde à l'achèvement des travaux, au plus tard le 31 juillet 2014.

En cas de succès technique et commercial du projet, le remboursement de cette aide à l'innovation serait réalisé selon les modalités suivantes :

- 12 000 € pour les trois derniers trimestres 2016 ;
- 12 000 € pour le premier trimestre 2017 et 22 500 € pour les 3 trimestres suivants ;
- 22 500 € pour le premier trimestre 2018 et 48 750 € pour les 3 trimestres suivants ;
- 48 750 € pour le premier trimestre 2019 et 71 250 € pour les 3 trimestres suivants ;
- 71 250 € pour le premier trimestre 2020 et 83 000 € pour les 3 trimestres suivants ;
- le solde en 2021.

En cas d'échec technique ou commercial du projet ou de succès technique ou commercial partiel, la Société devra rembourser à OSEO une somme forfaitaire de 285 K€, dont le paiement sera étalé entre mars 2015 et septembre 2019.

La juste valeur de cette avance a été déterminée sur la base d'un taux d'intérêt de marché estimé de 3,84% par an. La différence entre le montant de l'avance au coût historique et celui de l'avance actualisée au taux de marché est reconnue en produit comme une subvention perçue de l'État.

Subvention FEDER / Grand Lyon

Le 10 novembre 2009, la Société a obtenu du Feder et du Grand Lyon deux subventions d'un montant maximum de 218 266 € chacune, soit 436 532 € au total, dans le cadre du programme de « nouvelles approches thérapeutiques dans le traitement des infections chroniques par le virus de l'hépatite B (projet Natheb) ».

Ces subventions ont donné lieu aux étapes suivantes :

- avant 2011 : 220 652 € reconnus en produit / encaissement de 133 004 € ;
- en 2011 : 995 € reconnus en produit / encaissement de 90 984 € ;
- en 2012 : 46 426 € reconnus en produit / encaissement de 19 859 € ;
- en 2013 : 17 183 € reconnus en produit / encaissement de 22 737 € et solde à recevoir de 18 672 €.

Elle figure dans la catégorie « Subvention » des frais de recherche et développement.

Subvention OSEO / PXL770

Le 25 août 2011, la Société a obtenu d'OSEO, sur les fonds FEDER, une subvention d'un montant maximum de 250 000 €, dans le cadre du programme de « Développement et sélection d'un nouveau médicament activateur AMPK pour traitement du diabète ».

Cette subvention a donné lieu aux étapes suivantes :

- en 2011 : 232 998 € reconnus en produit / pas d'encaissement ;
- en 2012 : pas de produit comptabilisé, encaissement de 200 000 € ;
- en 2013, encaissement de 32 998 € (solde de la subvention).

Elle figure dans la catégorie « Subvention » des frais de recherche et développement.

11.3 Emprunts obligataires convertibles

L'assemblée générale du 31 octobre 2012 a émis au profit de certains actionnaires un emprunt obligataire convertible en action d'un montant de 13 M€ composé de 162 500 obligation convertibles (OC) d'une valeur nominale de 80 €, réparties en 3 tranches, présentées dans le tableau ci-dessous.

EVOLUTION DES EMPRUNTS OBLIGATAIRES (Montant en milliers d'euros)	Emprunt obligataire convertible en actions 2012-T1	Emprunt obligataire convertible en actions 2012-T2	Emprunt obligataire convertible en actions 2012-T3	Total emprunt obligataire
Au 1er janvier 2011				0
(+) Encaissement				0
(-) Remboursement				0
(+/-) Variation de la juste valeur de la dette				0
(+/-) Conversion				0
Au 31 décembre 2011	0	0	0	0
(+) Encaissement	2 000 000	1 312 640		3 312 640
(-) Remboursement				0
(+/-) Variation de la juste valeur de la dette	56 667	37 191		93 858
(+/-) Conversion				0
Au 31 décembre 2012	2 056 667	1 349 831	0	3 406 498
(+) Encaissement		5 687 360	4 000 000	9 687 360
(-) Remboursement				0
(+/-) Variation de la juste valeur de la dette	1 722 397	5 893 438	3 349 881	10 965 716
(+/-) Conversion				0
Au 31 décembre 2013	3 779 064	12 930 630	7 349 881	24 059 574

Les principales caractéristiques du contrat sont les suivantes :

- il a pour échéance le 31 décembre 2013, soit par la conversion des OC en actions de préférence A (pouvant intervenir dans les 30 jours de l'échéance), soit par le remboursement des OC assorti d'une prime de non conversion s'élevant à 15%. Néanmoins, le Conseil d'administration tenu le 20 décembre 2013 a décidé de le proroger. Il est prévu qu'il soit amorti au plus tard le 30 juin 2014 ;
- taux d'intérêt annuel de 5%. Les intérêts sont capitalisés à la date anniversaire du contrat ;
- le taux de conversion applicable résulte d'une formule aux termes de laquelle le nombre d'actions auquel donne droit la conversion d'une OC est égal :
 - au prix de souscription d'une OC (80 €) augmenté des intérêts capitalisés ($P_{OC\ 2012}$) ;
 - divisé par le prix de souscription d'une action (P), lui-même déterminé en fonction de 3 hypothèses :
 - en cas de réalisation d'une augmentation de capital avec un prix de souscription supérieur à 66,67 €, $P = 85\%$ du prix de souscription ;
 - en cas de réalisation d'une augmentation de capital avec un prix de souscription inférieur à 66,67 €, $P =$ prix de souscription ;

- en cas de réalisation d'une augmentation de capital d'un montant supérieur (y compris prime d'émission) à 6,0 M€ destinée à financer le programme PXL770, $P = \text{prix de souscription}$;
- dans tous les autres cas, $P = P_{OC\ 2012}$.

Principe comptable retenu

Suite à l'analyse effectuée des obligations convertibles au regard des dispositions d'IAS 32, aucune composante « capitaux propres » n'a été constatée, dans la mesure où la formule de conversion dépend d'un mécanisme d'ajustement basé sur la valeur d'entreprise.

Par conséquent, les obligations convertibles sont qualifiées d'instrument hybride. La Société a opté pour la possibilité prévue par IAS 39 d'évaluer ces instruments à la juste valeur par le compte de résultat lors des clôtures aux 31 décembre 2012 et 2013.

Au 31 décembre 2012, la dette financière correspondante est présentée dans la catégorie « courant », le contrat prévoyant initialement une échéance du contrat au 31 décembre 2013 au plus tard. Au 31 décembre 2013, la dette est également présentée en « courant », dans la mesure où la prorogation du contrat d'OC court jusqu'au 30 juin 2014 au plus tard.

Evaluation de la dette à la juste valeur

Au 31 décembre 2012, la juste valeur de la dette correspond au prix de souscription (80 € par obligation convertible) auquel s'ajoutent les intérêts capitalisés au taux de rémunération attendu par des investisseurs dans ce contexte, retenu à 17% sur la période 31 octobre- 31 décembre 2012.

Au 31 décembre 2013, la juste valeur de la dette est évaluée sur la base de la valeur d'entreprise, après prise en compte d'une probabilité de non conversion. La valeur d'entreprise est évaluée par application à la valeur retenue lors de la dernière levée de fonds de la Société, en octobre 2012, d'un coefficient multiplicateur, déterminé sur la base des coefficients constatés lors d'introductions en bourses de sociétés comparables entre 2010 et 2012. Cette évaluation est corroborée par les premières analyses externes obtenues dans le cadre du projet d'introduction en bourse de la Société.

Il existe un risque inhérent élevé de subjectivité découlant des hypothèses retenues par la Société dans la détermination de la juste valeur de la dette.

Sensibilité liée à la valeur d'entreprise :

- au 31 décembre 2013, une variation de plus ou moins 5% de la valeur d'entreprise retenue aurait un effet sur le résultat de plus ou moins 1 060 K€ sur la juste valeur de la dette ;
- au 31 décembre 2012, une variation de plus ou moins 5% de la valeur d'entreprise retenue aurait un effet sur le résultat de plus ou moins 170 K€ sur la juste valeur de la dette.

Au 31 décembre 2013, une variation de plus ou moins 5% de la probabilité de non conversion des obligations convertibles aurait un effet sur le résultat de plus ou moins 1 376 K€ sur la juste valeur de la dette.

11.4 Dette vis-à-vis de MERCK SERONO

En contrepartie, du support apporté par MERCK SERONO lors de la création de la Société, sous la forme de 7,2 M€ de subvention et d'apport de licences, droits de propriété intellectuelle et savoir-faire, MERCK SERONO bénéficie notamment, en cas de cession de l'entreprise, du bénéfice d'une quote-part du prix de vente, qui serait dû par la Société.

Suite à l'entrée dans son capital de nouveaux actionnaires lors du premier tour de financement en 2010, la Société a signé un contrat avec ses actionnaires aux termes duquel il est expressément prévu que la Société est redevable de l'indemnité compensatrice due à MERCK SERONO en cas de cession, les actionnaires ne venant honorer cet engagement pour le compte de la Société que si celle-ci ne dispose pas des ressources nécessaires pour le faire par elle-même.

EVOLUTION DE LA DETTE CONTRAT MERCK	Solde
Au 1er janvier 2011	68 428
(+) Encaissement	
(-) Remboursement	
(+/-) Variation de la juste valeur de la dette	171 602
Au 31 décembre 2011	240 029
(+) Encaissement	
(-) Remboursement	
(+/-) Variation de la juste valeur de la dette	27 253
Au 31 décembre 2012	267 283
(+) Encaissement	
(-) Remboursement	
(+/-) Variation de la juste valeur de la dette	2 297 590
Au 31 décembre 2013	2 564 873

Principe comptable retenu

Le contrat signé avec MERCK SERONO est analysé comme un regroupement d'entreprise au sens d'IFRS 3 révisée. Bénéficiant de l'exemption prévue par IFRS 1 au titre des regroupements d'entreprises intervenus antérieurement à la première présentation des comptes selon le référentiel IFRS, cette opération n'a pas été retraitée dans les premiers comptes préparés par la Société selon le référentiel IFRS.

Au regard d'IAS 32, le contrat signé avec les actionnaires constitue un engagement, assimilable à un complément de prix, impliquant la constatation d'une dette financière, évaluée à la juste valeur, dont les variations ultérieures sont comptabilisées dans le compte de résultat comme le prévoit IFRS 3.

Cette dette ne présente pas d'échéance certaine. Dans les états financiers, elle est classée dans la catégorie « courant » compte tenu du fait qu'elle est contractuellement immédiatement exigible en cas de cession, dont l'occurrence à moins de 12 mois ne pouvait pas être exclue lors des clôtures à fin 2010, 2011, 2012 et 2013.

Evaluation de la dette à la juste valeur

Le contrat prévoit que l'indemnité due à MERCK SERONO par la Société est égal au prix de cession, duquel est déduit l'investissement des investisseurs financiers ayant participé aux différentes levées de fond, multiplié par un coefficient.

Ce coefficient dépend de deux variables :

- le fait que la cession soit signée avant ou après la signature par la Société d'un partenariat sur le produit « Imeglimine » ;
- la période de signature (moins de 2 ans après le contrat, entre 3 et 4 ans, plus de 4 ans).

L'évaluation de la dette à chaque clôture est mesurée sur la base d'hypothèses assises sur l'évaluation de la juste valeur de la Société à chaque clôture. Cette juste valeur est évaluée en tenant compte :

- de la probabilité d'occurrence de chacun des scenarios possibles en termes de partenariat et de date de signature ;
- de la valeur d'entreprise, évaluée par application à la valeur retenue lors de la dernière levée de fonds de la Société, en octobre 2012, d'un coefficient multiplicateur, déterminé sur la base des coefficients constatés lors d'introductions en bourses de sociétés comparables entre 2010 et 2012. Cette évaluation est corroborée par les premières analyses externes obtenues dans le cadre du projet d'introduction en bourse de la Société.

Il existe un risque inhérent élevé de subjectivité découlant des hypothèses retenues par la Société dans la détermination de la juste valeur de la dette.

Sensibilité liée à la valeur d'entreprise :

- au 31 décembre 2013, une variation de plus ou moins 5% de la valeur d'entreprise retenue aurait un effet sur le résultat de plus ou moins 500 K€ sur la juste valeur de la dette ;
- au 31 décembre 2012, une variation de plus ou moins 5% de la valeur d'entreprise retenue aurait un effet sur le résultat de plus ou moins 75 K€ sur la juste valeur de la dette ;
- au 31 décembre 2011, une variation de plus ou moins 5% de la valeur d'entreprise retenue aurait un effet sur le résultat de plus ou moins 62 K€ sur la juste valeur de la dette ;
- au 31 décembre 2010, une variation de plus ou moins 5% de la valeur d'entreprise retenue serait non significative.

Sensibilité liée à la probabilité de signature de la probabilité de cession :

- au 31 décembre 2013, une variation de plus ou moins 5% de la probabilité de cession de la Société aurait un effet sur le résultat de plus ou moins 190 K€ sur la juste valeur de la dette ;
- au 31 décembre 2012, une variation de plus ou moins 5% de la probabilité de cession de la Société aurait un effet sur le résultat de plus ou moins 27 K€ sur la juste valeur de la dette ;

- au 31 décembre 2011, une variation de plus ou moins 5% de la probabilité de cession de la Société aurait un effet sur le résultat de plus ou moins 30 K€ sur la juste valeur de la dette ;
- au 31 décembre 2010, une variation de plus ou moins 5% de la probabilité de cession de la Société n'aurait pas d'impact significatif sur la juste valeur de la dette.

Sensibilité liée à la probabilité de signature d'un partenariat avant cession :

- au 31 décembre 2013, une variation de plus ou moins 5% de la probabilité de signer un partenariat aurait un effet sur le résultat de plus ou moins 98 K€ sur la juste valeur de la dette ;
- aux 31 décembre 2012, 2011 et 2010, une variation de plus ou moins 5% de la probabilité de signer un partenariat n'aurait pas d'impact significatif sur la juste valeur de la dette.

Note 12 : Engagements envers le personnel

Les engagements envers le personnel sont constitués de la provision pour indemnités de fin de carrière, évaluée sur la base des dispositions prévues par la convention collective applicable, à savoir la convention collective l'industrie pharmaceutique.

Cet engagement concerne uniquement les salariés relevant du droit français. Les principales hypothèses actuarielles utilisées pour l'évaluation des indemnités de départ à la retraite sont les suivantes :

HYPOTHESES ACTUARIELLES	31/12/2013	31/12/2012	31/12/2011	31/12/2010
Age de départ à la retraite	Départ volontaire à 65/67 ans			
Conventions collectives	Industrie pharmaceutique	Industrie pharmaceutique	Industrie pharmaceutique	Industrie pharmaceutique
Taux d'actualisation (IBOXX Corporates AA)	3,0%	2,7%	3,7%	4,5%
Table de mortalité	INSEE 2012	INSEE 2008	INSEE 2008	INSEE 2008
Taux de revalorisation des salaires	2,0%	2,0%	2,0%	2%
Taux de turn-over	Faible	Faible	Faible	Faible
Taux de charges sociales	53%	49%	49%	48%

La provision pour engagement de retraite a évolué de la façon suivante :

ENGAGEMENTS ENVERS LE PERSONNEL (Montants en euros)	Indemnités de départ en retraite
Au 31 décembre 2010	13 500
Coûts des services rendus	9 249
Coûts financiers	607
Ecart actuariel	8 940
Au 31 décembre 2011	32 296
Coûts des services rendus	14 450
Coûts financiers	1 188
Ecart actuariel	14 251
Au 31 décembre 2012	62 185
Coûts des services rendus	19 493
Coûts financiers	1 691
Ecart actuariel	1 941
Au 31 décembre 2013	85 310

Note 13 : Provisions

La Société peut être impliquée dans des procédures judiciaires, administratives ou réglementaires dans le cours normal de son activité. Une provision est enregistrée par la Société dès lors qu'il existe une probabilité suffisante que de tels litiges entraîneront des coûts à la charge de la Société.

Aucune provision n'a été jugée nécessaire pour les exercices clos le 31 décembre 2011, 2012 et 2013.

Note 14 : Fournisseurs et autres passifs courants

14.1. Fournisseurs et comptes rattachés

Sur les fournisseurs et comptes rattachés aucune actualisation n'a été pratiquée dans la mesure où les montants ne représentaient pas d'échéance supérieure à 1 an à la fin de chaque exercice concerné.

DETTES FOURNISSEURS ET COMPTES RATTACHES (Montants en euros)	31/12/2013	31/12/2012	31/12/2011	31/12/2010
Dettes fournisseurs	1 963 542	1 546 775	1 081 717	1 210 218
Factures non parvenues	2 515 638	1 568 931	971 310	544 909
Total dettes fournisseurs et comptes rattachés	4 479 180	3 115 706	2 053 027	1 755 127

14.2 Dettes fiscales et sociales

Les dettes fiscales et sociales s'analysent comme suit :

DETTE FISCAL ET SOCIAL (Montants en euros)	31/12/2013	31/12/2012	31/12/2011	31/12/2010
Personnel et comptes rattachés	146 373	141 619	118 606	76 577
Sécurité sociale et autres organismes sociaux	119 393	104 370	129 803	86 463
Autres impôts, taxes et versements assimilés	71 994	70 533	147 368	114 019
Total dettes fiscales et sociales	337 760	316 522	395 777	277 059

14.3 Autres passifs courants

Les produits constatés d'avance en 2011 correspondent à la subvention «Feder / Grand Lyon » dont une partie a été reçue d'avance en 2011 par rapport à l'engagement des coûts correspondants.

Note 15 : Produits opérationnels

La Société n'a pas réalisé de chiffre d'affaires au cours des exercices 2011, 2012 et 2013

Sur cette même période, les produits opérationnels sont répartis comme suit :

CHIFFRE D'AFFAIRES ET PRODUITS OPERATIONNELS (Montants en euros)	31/12/2013	31/12/2012	31/12/2011
Chiffre d'affaires	0	0	0
Recherche et développement			
Crédit d'impôt recherche	2 913 064	2 310 304	2 713 990
Subventions FEDER / Grand Lyon	17 983	46 959	995
Subvention OSEO	0	0	232 998
Subventions / avances OSEO	5 857	208 949	15 909
Autres produits	0	0	0
Total chiffre d'affaires et produits opérationnels	2 936 904	2 566 213	2 963 892

Note 16 Détails des charges et produits par fonction

16.1 Recherche et Développement

RECHERCHE ET DEVELOPPEMENT (Montants en euros)	31/12/2013	31/12/2012	31/12/2011
Charges de personnel	1 016 235	911 541	826 814
Païement fondés sur des actions	24 685	56 124	67 656
Sous-traitance, études et recherches	7 484 508	7 165 312	8 931 514
Honoraires propriété intellectuelle	317 492	349 422	337 198
Rémunérations Interm. Honoraires	67 344	56 932	64 027
Primes d'assurance	56 676	41 940	37 836
Déplacements, Missions et Réceptions	47 059	58 022	46 484
Locations	43 102	42 284	34 229
Documentation, formations	14 992	7 702	12 205
Amortissement des immobilisations	0	0	0
Autres impôts et taxes	9 541	9 255	7 671
Divers	0	0	0
Frais de Recherche et Développement	9 081 634	8 698 535	10 365 634
Crédit d'impôt recherche	2 913 064	2 310 304	2 713 990
Subventions FEDER / Grand Lyon	17 983	46 959	995
Subvention OSEO	0	0	232 998
Subventions / avances OSEO	5 857	208 949	15 909
Subventions	2 936 904	2 566 213	2 963 892

Les dépenses de recherche et développement sont relatives principalement aux études et essais cliniques sur les projets Imeglimine et PXL770. La Société fait réaliser ses études au travers de son réseau de prestataires de service sous-traitants. La rémunération de ces contrats constitue l'essentiel de ses charges d'exploitation en matière de recherche. L'essentiel des dépenses sont éligibles au Crédit d'Impôt Recherche.

Le montant des avantages liés au statut JEI pour les exercices 2011, 2012 et 2013, sur deux établissements, s'élève respectivement à 132 865€, 148 658€ et 162 047€. Le CICE n'est pas significatif (< 1 K€).

16.2 Frais généraux et administratifs

FRAIS GENERAUX ET ADMINISTRATIFS (Montants en euros)	31/12/2013	31/12/2012	31/12/2011
Charges de personnel	361 680	317 495	314 432
Païement fondés sur des actions	99 700	63 761	132 049
Locations	15 420	14 750	13 044
Déplacements, Missions et Réceptions	168 991	162 405	141 443
Entretien et réparation	15 602	16 915	15 685
Frais postaux et télécommunications	17 970	25 263	25 515
Primes d'assurance	15 120	10 148	7 130
Publicité, Relations extérieures	15 666	37 512	88 162
Rémunérations Interm. Honoraires	357 377	299 488	293 838
Documentation et formation	16 030	1 579	255
Services bancaires et assimilés	4 844	6 267	6 728
Sous-traitance, études et recherches	7 335	1 526	213 181
Amortissement des immobilisations	15 391	15 334	13 684
Autres impôts et taxes	3 413	3 228	2 923
Divers	13 638	11 637	11 745
Frais Généraux et Administratifs	1 128 178	987 309	1 279 814

Le CICE n'est pas significatif (< 1 K€).

Note 17 : Effectifs

Les effectifs moyens de la Société au cours des trois derniers exercices sont les suivants :

EFFECTIFS MOYENS	Exercice 2013	Exercice 2012	Exercice 2011
Cadres	12,0	9,0	9,0
Non Cadres	0,0	0,0	0,0
Total effectifs moyens	12,0	9,0	9,0

Note 18 : Produits et charges financiers, nets

PRODUITS ET CHARGES FINANCIERS (Montants en euros)	31/12/2013	31/12/2012	31/12/2011
Variation de la juste valeur OC	(10 965 716)	(93 858)	
Autres charges financières	(25 775)	(22 133)	(1 133)
Produits financiers	109 295	122 546	126 908
Variation de la juste valeur dette Merck	(2 297 590)	(27 253)	(171 602)
(Pertes) et gains de change	0	1 988	103 427
Total produits et charges financiers	(13 179 787)	(18 711)	57 600

Le résultat financier est principalement impacté par la variation de la juste valeur des dettes relatives aux obligations convertibles (cf. note 11.3) et au contrat Merck Serono (cf. note 11.4).

Les autres charges financières sont constituées essentiellement de l'effet de la désactualisation des avances remboursables.

En avril 2011, la Société a conclu un contrat d'opération d'achat à terme de 3,9 millions de dollars à échéance de décembre 2012. Ce contrat était adossé à une commande répartie sur plusieurs mois, qui s'est interrompue en cours d'exécution en 2011. Le contrat à terme a été débouclé en 2011, générant un produit financier d'environ 0,1 M€.

Note 19 : Impôts sur les bénéfices

Le montant des déficits fiscaux indéfiniment reportables dont dispose la Société s'établit au 31 décembre 2013 à 35 524 778 €.

Le taux d'impôt applicable à la Société est le taux en vigueur en France, soit 33,33%. En application des principes décrits en Note 2.21, aucun impôt différé actif n'est comptabilisé dans les comptes de la Société au-delà des impôts différés passifs.

Rapprochement entre impôt théorique et impôt effectif

Preuve d'impôt	31/12/2013	31/12/2012	31/12/2011
Résultat net	(20 452 696)	(7 138 342)	(8 623 956)
Impôt consolidé	0	0	0
Résultat avant impôt	(20 452 696)	(7 138 342)	(8 623 956)
Taux courant d'imposition en France	33,33%	33,33%	33,33%
Impôt théorique au taux courant en France	(6 817 558)	(2 379 445)	(2 874 649)
Différences permanentes	(899 749)	(767 629)	(904 663)
Païement en actions	41 462	39 962	66 568
Déficit fiscal non activé corrigé de la fiscalité différée	7 675 847	3 107 112	3 712 745
Charge/produit d'impôt du groupe	0	0	0
<i>Taux effectif d'impôt</i>	<i>0,0%</i>	<i>0,0%</i>	<i>0,0%</i>

Les différences permanentes incluent l'impact du crédit impôt recherche (produit opérationnel non imposable fiscalement).

Nature des impôts différés

NATURE DES IMPOTS DIFFERES (Montants en euros)	31/12/2013	31/12/2012	31/12/2011	31/12/2010
Décalsages temporaires sur les dettes évaluées à la JV	4 379 192	112 139	80 002	22 807
Autres décalages temporaires	16 287	13 405	6 405	549
Déficits reportables	11 841 581	8 446 259	5 313 658	1 656 471
Total des éléments ayant une nature d'impôts différés actif	16 237 059	8 571 803	5 400 065	1 679 827
Décalsages temporaires sur avances remboursables	60 558	67 198	4 925	0
Total des éléments ayant une nature d'impôts différés passif	60 558	67 198	4 925	0
Total net des éléments ayant une nature d'impôts différés	16 176 501	8 504 606	5 395 139	1 679 827
Impôts différés non reconnus	(16 176 501)	(8 504 606)	(5 395 139)	(1 679 827)
Total net des impôts différés	0	0	0	0

Note 20 : Résultat par action

Résultat de base

Le résultat de base par action est calculé en divisant le bénéfice net revenant aux actionnaires de la Société par le nombre moyen pondéré d'actions ordinaires en circulation au cours de l'exercice.

Les instruments donnant droit au capital de façon différée (BSA, BSPCE et obligations) sont considérés comme anti dilutifs car ils induisent une augmentation du résultat par action. Ainsi le résultat dilué par action est identique au résultat de base par action.

RESULTAT DE BASE PAR ACTION (Montants en euros)	31/12/2013	31/12/2012	31/12/2011
Nombre moyen pondéré d'actions en circulation	389 990	389 990	344 688
Résultat net de l'exercice	(20 452 696)	(7 138 342)	(8 623 956)
Résultat de base par action (€/action)	(52,44)	(18,30)	(25,02)
Résultat dilué par action (€/action)	(52,44)	(18,30)	(25,02)

Note 21 : Parties liées

Aucun avantage postérieur à l'emploi n'est octroyé aux membres du conseil d'administration.

Les rémunérations versées aux dirigeants s'analysent de la façon suivante (en euros) :

Rémunération des mandataires sociaux	31/12/2013	31/12/2012	31/12/2011
Rémunérations fixes dues	119 388	111 576	111 278
Rémunérations variables dues	23 121	23 121	23 187
Avantages en nature	4 878	5 912	1 408
Charges patronales	41 398	35 489	32 265
Jetons de présence	0	0	0
Paie fondée sur des actions	76 140	26 858	56 995
Honoraires de conseils	110 000	50 000	50 000
TOTAL	374 925	252 957	275 133

Les modalités d'allocation des parts variables sont établies en fonction de d'objectifs qualitatifs et quantitatifs assis à 85% sur le respect d'objectifs au niveau de la Société communs à l'ensemble des salariés et à 15% sur des objectifs individuels.

Les modalités d'évaluation de l'avantage relatif à des paiements fondés sur des actions sont présentées en note 10.

Note 22 : Engagements hors bilan

22.1 Droit Individuel à la Formation (DIF)

La législation française alloue au titre du droit individuel à la formation (« DIF »), pour les personnels ayant signé un contrat de travail avec la Société, vingt heures de formation individuelle par an. Ce droit individuel à la formation peut être cumulé sur une période de six ans (plafond de 120 heures) et les coûts sont comptabilisés en charges lorsqu'ils sont encourus.

A la clôture de chaque exercice, les droits accumulés mais non consommés s'élèvent à :

- 771 heures au 31 décembre 2013 ;
- 597 heures au 31 décembre 2012 ;
- 411 heures au 31 décembre 2011.

22.2 Engagement au titre du contrat signé avec Merck Serono lors de la création de la Société

Conformément au contrat de cession et de licence en date du 19 mars 2009 (le "Contrat MS"), Merck Serono a cédé certains brevets et concédé en licence d'autres brevets et du savoir-faire à Poxel pour la recherche et développement ainsi que la commercialisation de produits pharmaceutiques. Cette licence est exclusive pour une liste de 25 molécules par programme, sélectionnées par Poxel.

Afin de l'accompagner dans ses activités de recherche et développement et compte tenu de l'intérêt économique de Merck Serono dans le développement de Poxel Merck Serono a versé à Poxel un montant total non-remboursable de 7,2M€.

En contrepartie des droits concédés à Poxel dans le cadre du Contrat MS, Poxel devra verser à Merck Serono:

- des redevances sur les ventes nettes de produits couverts par les brevets cédés ou concédés en licence par Merck Serono à des taux à un chiffre ; et
- un pourcentage des revenus issus de tout accord de partenariat relatifs aux produits couverts par les brevets cédés ou concédés en licence.

En cas de vente de la société, Poxel devra verser à Merck Serono un montant correspondant à un pourcentage du prix de vente des actions de Poxel.

22.3 Nantissement

La Société bénéficie d'une autorisation de découvert d'un montant de 1 700 000 € moyennant le nantissement d'un compte à terme pour le même montant.

22.4 Baux commerciaux

Locations immobilières

Dans le cadre de son activité, la Société a conclu un contrat de location immobilière pour son siège social à Lyon à compter du 15 janvier 2009, sous la forme d'un bail commercial. D'une durée de neuf années entières et consécutives, soit jusqu'au 15 janvier 2018, la Société conserve la possibilité de donner congé baux tous les trois ans uniquement.

La Société a également conclu un bail de sous-location pour un bureau à Paris, d'une durée de 12 mois renouvelables annuellement, à compter du 1er janvier 2013.

Charges et engagements

Le montant des loyers comptabilisés à fin 2013 et les engagements jusqu'à la prochaine période triennale s'analysent comme suit :

Contrats de location immobilière (en euros)	Date de début effectif du bail	Date de fin du bail	Charges de l'exercice 2013	Engagement jusqu'à la prochaine période de renouvellement	
				A 1 an au plus (hors indexation)	De 1 à 5 ans (hors indexation)
Siège social Lyon	15/01/2009	15/01/2018	34 232	34 232	136 928
Locaux Paris	01/01/2013	31/12/2013*	14 400	14 400	-
Parking	20/02/2013	**	1 008	-	-

* Bail de 12 mois reconductible tacitement jusqu'au 30 juin 2021

** Bail précaire renouvelable mensuellement

22.5 Obligation au titre d'autres contrats

La Société a recours régulièrement à des prestations sous-traitées dans le cadre de ses activités de recherche. Dans ce cadre, aucun engagement réciproque ne lie la Société et ses sous-traitants.

Note 23 : Gestion et évaluation des risques financiers

La Société peut se trouver exposée à différentes natures de risques financiers : risque de marché, risque de crédit et risque de liquidité. Le cas échéant, la Société met en œuvre des moyens simples et proportionnés à sa taille pour minimiser les effets potentiellement défavorables de ces risques sur la performance financière. La politique de la Société est de ne pas souscrire d'instruments financiers à des fins de spéculation.

Risque de taux d'intérêt

La Société n'a pas d'exposition significative au risque de taux d'intérêt, dans la mesure où :

- les valeurs mobilières de placements sont constituées de SICAV monétaires à court terme ;
- les disponibilités incluent des comptes à terme ;
- aucune dette à taux variable n'a été souscrite.

Risque de crédit

Le risque de crédit est associé aux dépôts auprès des banques et des institutions financières. La Société fait appel pour ses placements de trésorerie à des institutions financières de premier plan et ne supporte donc pas de risque de crédit significatif sur sa trésorerie.

Risque de change

Les principaux risques liés aux impacts de change des ventes et achats en devises sont considérés comme non significatifs.

Ponctuellement, face à un engagement significatif, la Société est susceptible de prendre des dispositions de couverture afin de protéger son activité contre les fluctuations des taux de changes. Cela s'est produit en 2011 (cf. note 18).

A l'avenir, le cas échéant, la Société envisagera de recourir à une politique adaptée de couverture de ces risques.

Risque sur actions

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

Note 24 : Honoraires des commissaires aux comptes

HONORAIRES DES COMMISSAIRES AUX COMPTES (Montants en euros)	Exercice 2013		Exercice 2012		Exercice 2011	
	Cabinet Mazars		Cabinet Mazars		Cabinet Mazars	
	Montant HT	%	Montant HT	%	Montant HT	%
Commissariat aux comptes	13 300	100%	21 655	100%	13 500	100%
Diligences directement liées à la mission du commissaire aux comptes		0%	0	-	0	-
Total des honoraires	13 300	100%	21 655	100%	13 500	100%

Note 25 : Rapprochement entre les comptes IFRS et les comptes sociaux français

Conformément au §28 du règlement (CE) N°1136/2009 de la Commission Européenne du 25 novembre 2009, il convient de préciser que la Société n'a jamais publié de comptes consolidés depuis sa création, la Société n'ayant pas de filiale.

La Société a considéré pour le seul besoin des informations financières que la date de transition a été le 01/01/2011 et a réalisé son premier jeu de compte en normes IFRS au 31/12/2011. Elle a opté pour le bénéfice de certaines des exemptions prévues par IFRS 1, présentées en note 2.1.

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 fonction des produits et charges d'exploitation.

Les états financiers de la Société préparés selon les normes internationales d'informations financières (International Financial Reporting Standards – IFRS) diffèrent sur certains points de ceux établis selon les principes comptables français, référentiel applicable compte tenu de la domiciliation de la Société, et de la nature des comptes légaux de la Société. Les principales différences sont présentées dans les tableaux suivants :

Tableau de passage du résultat net social au résultat net IFRS (en euros)

Retraitements	Note	31/12/2013	31/12/2012	31/12/2011
Résultat net social		-7 488 138	-7 096 029	-8 255 970
Païement en action				
Charge comptabilisée	a)	-124 385	-119 885	-199 705
Engagement de retraite				
Charge comptabilisée	b)	-21 184	-15 638	-9 856
Emprunt obligataire convertible				
Produit (Charge) comptabilisé	c)	-10 504 848	-69 168	
Dettes vis-à-vis de Merck Serono				
Comptabilisation à la juste valeur	d)	-2 297 590	-27 253	-171 602
Avances remboursables				
Produit (Charge) comptabilisé	e)	-19 919	188 530	13 062
Réévaluation des SICAV				
Produit comptabilisée	f)	3 368	1 103	116
Frais d'augmentation de capital				
Produit (Charge) comptabilisé	g)			
Résultat net IFRS		-20 452 696	-7 138 342	-8 623 956
Autres éléments du résultat global		-1 941	-14 251	-8 940
Résultat global IFRS		-20 454 637	-7 152 594	-8 632 896

Tableau de passage des capitaux propres sociaux aux capitaux propres IFRS (en euros) :

Retraitements	Note	31/12/2013	31/12/2012	31/12/2011	01/01/2011
Capitaux propres sociaux		-6 947 281	510 856	7 606 887	10 662 863
Païement en action					
Impact sur les capitaux propres	a)	0	0	0	
Engagement de retraite					
Engagement à la clôture	b)	-85 311	-62 186	-32 296	-13 500
Emprunt obligataire convertible					
Comptabilisation à la juste valeur	c)	-10 574 016	-69 168		
Dettes vis-à-vis de Merck Serono					
Comptabilisation à la juste valeur	d)	-2 564 873	-267 283	-240 029	-68 428
Avances remboursables					
Ecart avec la juste valeur à la clôture	e)	181 674	201 593	13 062	
Réévaluation des SICAV					
Montant de la réévaluation	f)	4 586	1 219	116	
Frais d'augmentation de capital					
Imputation des frais d'opération	g)	-25 000			
Capitaux propres IFRS		-20 010 221	315 030	7 347 739	10 580 935

a) La Société a appliqué la norme IFRS 2 « Paiement fondés sur des actions » à l'ensemble des instruments de capitaux propres octroyés à des salariés depuis sa création. Une charge est comptabilisée en contrepartie d'une augmentation des réserves (cf. note 5.10).

b) En application de la norme IAS 19, la Société comptabilise les provisions d'engagement de retraite en charge de personnel, qui sont constatés en engagement hors bilan dans les comptes sociaux. A ce titre et au regard des méthodes comptables retenues par la Société telles que décrites en note 12, la variation de l'engagement entre l'ouverture et la clôture d'un exercice est comptabilisée en charge en ce qui concerne le coût des services passés et le coût financier et en « autres éléments du résultat global » ce qui concerne les écarts actuariels.

c) Au regard d'IAS 32, l'emprunt obligataire constitue une dette, pour laquelle la Société a opté pour une évaluation à la juste valeur par le compte de résultat, contrairement aux normes françaises dans lesquelles il est comptabilisé au coût amorti (cf. note 11.3).

d) Au regard d'IAS 32, l'engagement contractuel de la Société constitue une dette. Cette dette, considérée comme un engagement hors bilan dans les comptes sociaux, est évaluée à la juste valeur par le compte de résultat dans le référentiel IFRS (cf. note 11.4).

e) 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. En particulier, les avances remboursables à taux d'intérêt nul ont été enregistrées en dettes financières et évaluées au coût amorti, à la date d'octroi de ces avances (cf. note 11.2).

f) Les plus ou moins-values latentes sont reconnues en compte de résultat selon les normes IFRS, ce que ne permettent pas les principes comptables français.

g) Les frais d'augmentation de capital sont comptabilisés en moins de la prime d'émission dans le référentiel IFRS. Au 31 décembre 2013, les frais encourus dans le cadre du projet d'introduction sur un marché réglementé ont été comptabilisés selon ce principe.

Bilan d'ouverture : passage des normes françaises aux normes IFRS

	31/12/2010 Normes françaises	Engagement de retraite (b)	Dettes vis-à-vis de Merck Serono (d)	01/01/2011 Normes IFRS
Immobilisations incorporelles	480	-	-	480
Immobilisations corporelles	41 334	-	-	41 334
Autres actifs non courants	7 981	-	-	7 981
Impôts différés actifs	-	-	-	-
Total actifs non courants	49 795	-	-	49 795
Autres créances	3 170 457	-	-	3 170 457
Trésorerie et équivalents de trésorerie	9 475 835	-	-	9 475 835
Total actifs courants	12 646 292	-	-	12 646 292
Total Actif	12 696 087	-	-	12 696 087
	-	-	-	-
Capitaux propres	10 662 863	-	13 500	10 580 935
Engagements envers le personnel	-	13 500	-	13 500
Dettes financières non courantes	-	-	-	-
Impôts différés passifs	-	-	-	-
Passifs non courants	-	13 500	-	13 500
Dettes fournisseurs et comptes rattachés	1 755 127	-	-	1 755 127
Dettes financières courantes	1 038	-	68 428	69 466
Dettes sociales et dettes d'impôts exigible	277 059	-	-	277 059
Passifs courants	2 033 224	-	68 428	2 101 652
Total Passif	12 696 087	-	-	12 696 087

20.2. Vérification des informations financières historiques annuelles

Rapport d'audit des Commissaires aux comptes sur les comptes établis en normes IFRS telles qu'adoptées dans l'Union Européenne pour les exercices clos les 31 décembre 2011, 2012 et 2013

Au Conseil d'administration,

En notre qualité de Commissaires aux comptes de la société Poxel et en réponse à votre demande dans le cadre de votre projet d'admission des actions de la société sur le marché Euronext Paris, nous avons effectué un audit des comptes de la société Poxel établis selon le référentiel IFRS tel qu'adopté dans l'Union européenne relatifs aux exercices clos les 31 décembre 2011, 2012 et 2013 (ci-après les « comptes en normes IFRS »), tels qu'ils sont joints au présent rapport.

Ces comptes en normes IFRS ont été établis sous la responsabilité de votre 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 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 ces comptes. 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 en normes IFRS, établis pour les besoins du prospectus, 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 de la société Poxel, aux 31 décembre 2011, 2012 et 2013, ainsi que le résultat de ses opérations pour chacun des exercices clos à ces dates.

Sans remettre en cause l'opinion exprimée ci-dessus, nous attirons votre attention sur :

- la note 2.1 « Principe d'établissement des comptes » des notes aux états financiers établis en normes IFRS qui expose les éléments sous-tendant l'hypothèse de continuité d'exploitation,
- la note 11.3 « Emprunts obligataires convertibles » des notes aux états financiers établis en normes IFRS qui expose l'incidence du traitement comptable des contrats d'Obligations Convertibles,
- la note 11.4 « Dettes Merck Serono » des notes aux états financiers établis en normes IFRS qui expose l'incidence du traitement comptable du contrat signé avec la société Merck Serono.

Fait à Villeurbanne et Lyon, le 13 novembre 2014

Les commissaires aux comptes

MAZARS

PricewaterhouseCoopers Audit

Christine DUBUS

Elisabeth L'HERMITE

20.3. Date des dernières informations financières

La date des dernières informations financières est le 30 juin 2014

20.4. Informations financières semestrielles

20.4.1. Comptes semestriels résumés établis en normes IFRS pour la période de six mois clos le 30 juin 2014

Etat de situation financière

POXEL	Notes	30/06/2014	31/12/2013
Etat de situation financière		€	€
ACTIF			
Goodwill	-	-	-
Immobilisations incorporelles	3	-	146
Immobilisations corporelles	4	23 512	20 566
Autres actifs financiers non courants	5	9 118	8 618
Impôts différés actifs	19	-	-
Total actifs non courants		32 630	29 330
Stocks	-	-	-
Clients et comptes rattachés	-	-	-
Autres créances	6	4 759 764	4 265 067
Actif d'impôt exigible	19	-	-
Trésorerie et équivalents de trésorerie	7	3 733 014	7 971 401
Total actifs courants		8 492 778	12 236 468
Total Actif		8 525 409	12 265 799
PASSIF			
Capitaux propres			
Capital	9	168 910	194 997
Primes d'émission et d'apport	9	4 905 802	352 772
Réserves - part du groupe	9	(19 722 273)	(105 294)
Résultat - part du groupe	9	(10 797 280)	(20 452 696)
Capitaux propres, part du Groupe		(25 444 841)	(20 010 221)
Intérêts ne conférant pas le contrôle		-	-
Total des capitaux propres		(25 444 841)	(20 010 221)
Passifs non courants			
Engagements envers le personnel	12	91 516	85 311
Dettes financières non courantes	11	725 810	726 925
Dettes d'exploitation et autres dettes non courantes		-	-
Provisions et autres dettes non courantes		-	-
Impôts différés passifs		-	-
Passifs non courants		817 326	812 237
Passifs courants			
Dettes financières courantes	11	28 949 349	26 646 842
Provisions	13	-	-
Dettes fournisseurs et comptes rattachés	14.1	3 913 751	4 479 180
Dettes fiscales et sociales	14.2	282 322	337 760
Autres créiteurs et dettes diverses	14.3	7 500	-
Passifs courants		33 152 922	31 463 782
Total Passif		8 525 409	12 265 799

Compte de résultat

POXEL Etat du résultat global	Notes	30/06/2014 €	30/06/2013 €
Chiffre d'affaires	15	-	-
Coûts des ventes		-	-
Marge brute		-	-
Frais de recherche et développement			
Frais de recherche et développement	16.1	(3 512 569)	(3 152 469)
Subvention	16.1	1 046 914	1 029 881
Frais généraux et administratifs	16.2	(1 291 444)	(591 378)
Autres produits		-	-
Autres charges		-	-
Résultat opérationnel		(3 757 101)	(2 713 967)
Charges financières	18	(7 060 792)	(748 058)
Produits financiers	18	20 612	76 684
Gains et pertes de change	18	-	-
Résultat avant impôts		(10 797 280)	(3 385 341)
Charge d'impôts	19	-	-
Résultat net		(10 797 280)	(3 385 341)
<i>Part du Groupe</i>		<i>(10 797 280)</i>	<i>(3 385 340)</i>
<i>Intérêts ne conférant pas le contrôle</i>		<i>-</i>	<i>-</i>
Résultat par action	Notes	30/06/2014	30/06/2013
Nombre moyen pondéré d'actions en circulation		8 015 041	7 799 800
Résultat de base par action (€/action)	20	(1,35)	(0,43)
Résultat dilué par action (€/action)	20	(1,35)	(0,43)

Etat du Résultat Global

POXEL - IFRS Etat du Résultat Global	30/06/2014 €	30/06/2013 €
Bénéfice de l'exercice	(10 797 280)	(3 385 341)
Ecarts actuariels (non recyclable)	6 132	(971)
Effet d'impôts rattachables à ces éléments		
Autres éléments du résultat global (net d'impôts)	6 132	(971)
Résultat Global	(10 791 148)	(3 386 312)
<i>Part du Groupe</i>	<i>(10 791 148)</i>	<i>(3 386 312)</i>
<i>Intérêts ne conférant pas le contrôle</i>	<i>-</i>	<i>-</i>

Variation des capitaux propres

POXEL Variation des capitaux propres consolidés	Capital Nombre d'actions	Capital	Primes liées au capital	Réserves et résultat	Ecart de conversion	Ecart actuariels	Capitaux propres part du Groupe	Intérêts ne conférant pas le contrôle	Capitaux propres
		€	€	€	€	€	€	€	€
Au 31 décembre 2012	389 990	194 997	347 772	(204 547)	-	(23 191)	315 030	-	315 030
Résultat net 30 juin 2013				(3 385 341)			(3 385 341)		(3 385 341)
Autres éléments du résultat global						(971)	(971)		(971)
Résultat global		-	-	(3 385 341)	-	(971)	(3 386 312)	-	(3 386 312)
Dividendes							-		-
Emission d'actions							-		-
Souscription de BSA							-		-
Palements en actions				112 506			112 506		112 506
Frais d'augmentation de capital							-		-
Au 30 juin 2013	389 990	194 997	347 772	(3 477 382)	-	(24 162)	(2 958 774)	-	(2 958 774)
Au 31 décembre 2013	389 990	194 997	352 772	(20 532 858)	-	(25 132)	(20 010 221)	-	(20 010 221)
Résultat net 30 juin 2014				(10 797 280)			(10 797 280)		(10 797 280)
Autres éléments du résultat global						6 132			-
Résultat global		-	-	(10 797 280)	-	6 132	(10 791 148)	-	(10 791 148)
Dividendes							-		-
Division du nominal par 20	7 409 810								
Emission d'actions	645 722	12 914	5 141 589				5 154 504		5 154 504
Souscription de BSA			30 001				30 001		30 001
Palements en actions				790 584			790 584		790 584
Réduction de capital		(39 001)		39 001			-		-
Frais d'augmentation de capital			(618 561)				(618 561)		(618 561)
Au 30 juin 2014	8 445 522	168 910	4 905 801	(30 500 552)	-	(19 000)	(25 444 841)	-	(25 444 841)

Tableau des flux de trésorerie

POXEL - IFRS		Notes	30/06/2014	30/06/2013
Tableau des flux de trésorerie			€	€
Flux de trésorerie générés par les activités opérationnelles				
Résultat net des activités poursuivies			(10 797 280)	(3 385 341)
Résultat net des activités abandonnées				
Résultat net			(10 797 280)	(3 385 341)
(-) Elimination des amortissement des immobilisations incorporelles	3		(145)	(840)
(-) Elimination des amortissement des immobilisation corporelles	4		(6 406)	(6 891)
(-) Dotations provisions	12		(12 338)	(10 592)
(-) Reprises provisions				
(-) Charge liée aux paiements fondés sur des actions	10		(790 584)	(112 506)
(-) Impôts payés				
(-) Variation des impôts différés			-	-
(-) Variation de la juste-valeur de la dette financière (OC)	11.3		(2 049 160)	(692 407)
(-) Variation de la juste-valeur de la dette Merck Serono	11.4		(4 997 136)	(44 281)
(-) Subvention virée au résultat	11.2		(14 267)	(5 513)
Capacité d'autofinancement avant coût de l'endettement financier net et impôts			(2 927 244)	(2 512 312)
(-) Variation du besoin en fonds de roulement			1 108 063	(1 413 990)
Flux de trésorerie générés par l'exploitation			<u>(4 035 307)</u>	<u>(1 098 322)</u>
Flux de trésorerie générés par l'investissement				
Acquisition d'immobilisations incorporelles	3		-	(1 191)
Capitalisation des frais de développement	3			
Acquisition d'immobilisations corporelles	4		(9 352)	(2 191)
Souscription de dépôts à terme classés en autres actifs financiers non courants				
Cession d'immobilisations				
Autres flux d'investissements	5		-473	3 976
Flux de trésorerie liés aux opérations d'investissement			<u>(9 825)</u>	<u>594</u>
Flux de trésorerie liés aux opérations de financement				
Augmentation de de capital + prime d'émission net de frais et de conv. OC	10		(618 561)	-
Souscription de BSA	10		30 001	-
Encaissement d'avances et de subventions conditionnées	11.2		-	35 225
Emission d'emprunts				
Remboursements d'emprunts et d'avances conditionnées	11.2		(10 000)	-
Emission d'emprunt obligataire convertible en actions	11.3		-	5 687 360
Dérivé passif	11.3			
Flux de trésorerie liés aux opérations de financement			<u>(598 560)</u>	<u>5 722 585</u>
Incidences des variations des cours de devises				
Augmentation (Diminution de la trésorerie)			<u>(4 643 692)</u>	<u>4 624 858</u>
Trésorerie et équivalent de trésorerie à l'ouverture (y compris concours bancaires courants)			7 970 622	4 939 920
Trésorerie et équivalent de trésorerie à la clôture (y compris concours bancaires courants)			3 326 930	9 564 777
Augmentation (Diminution de la trésorerie)			<u>(4 643 692)</u>	<u>4 624 857</u>

		30/06/2014	30/06/2013
Trésorerie et équivalent de trésorerie	7	3 733 014	9 565 166
Concours bancaires courants	11	(406 084)	(607)
Trésorerie et équivalent de trésorerie à la clôture (y compris concours bancaires courants)		3 326 930	9 564 559

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

Détail de la variation du BFR	30/06/2014	30/06/2013
Autres actifs non courants		
Stocks (net des dépréciations de stocks)	-	-
Clients et comptes rattachés (nets des dépréciations de créances clients)	-	-
Autres créances	494 697	(1 321 344)
Autres actifs financiers courants	-	-
Actif d'impôt exigible	-	-
Dettes d'exploitation et autres dettes non courantes	-	-
Dettes fournisseurs et comptes rattachés	565 428	(133 247)
Dettes fiscales et sociales	55 438	40 602
Autres créditeurs et dettes diverses	(7 500)	-
Total des variations	1 108 063	(1 413 990)

Notes aux états financiers IFRS

Note 1 : Présentation de l'activité et des événements majeurs

Les états financiers résumés de POXEL établis selon les normes IFRS pour la période du 1er janvier au 30 juin 2014 ont été arrêtés par le conseil d'administration du 14 novembre 2014 et autorisés à la publication.

1.1 Information relative à la Société et à son activité

Créée en mars 2009 suite à un « spin-off » de Merck Serono, la Société POXEL (Société anonyme de droit français) a pour activité le développement de molécules innovantes et premières dans leur classe pour le traitement du diabète de type 2.

Adresse du siège social :

200 Avenue Jean Jaurès, 69007 LYON

Numéro du Registre du Commerce et des Sociétés : 510 970 817 RCS de LYON

La Société POXEL est ci-après dénommée la « Société ».

1.2 Evènements marquants du 1er semestre 2014

Réduction de capital et division du nominal de l'action par 20

Le 28 mars 2014 une réduction de capital de 39 001 € a été décidée par l'Assemblée générale, ramenant le capital social de 194 997 € à 155 996 € par imputation sur les pertes reportables. Il en résulte, après cette opération, et la division du nominal par 20, un capital s'élevant à 155 996 € pour 7 799 800 actions (avant la conversion des obligations convertibles, décrite dans le paragraphe ci-dessous).

Conversion d'une partie des obligations convertibles en actions

Un avenant au contrat d'obligations convertibles a été signé par l'ensemble des obligataires et la Société le 28 mars 2014. Il fige les modalités de conversion conformément à l'hypothèse 4 du contrat initial en gelant les intérêts au 30 avril 2014 si la conversion est réalisée avant le 31 mai 2014 ou, dans le cas contraire, au 31 mai 2014 et prévoit en l'absence de conversion préalable que les obligations convertibles seront automatiquement converties en actions en cas de survenance d'une introduction de la Société sur un marché réglementé. La conversion de ces obligations donne droit à la souscription d'actions au prix de quatre (4) € par action (après prise en compte de la division du nominal par 20). Si elles n'ont pas été préalablement converties par leur porteur, les obligations convertibles seront automatiquement converties en actions en cas de survenance d'une introduction de la Société sur un marché réglementé.

Le 23 mai 2014, un actionnaire a procédé à la conversion des 30 472 obligations convertibles qu'il détient, générant ainsi la création de 645 722 actions (après division du nominal par 20). Le capital s'élève à 168 910,44 €, divisé en 8 445 522 actions de 0,02 € de valeur nominale chacune, entièrement libérées, dont 3 000 000 actions ordinaires et 5 445 522 actions de préférence.

La conversion du solde des OC conduira à la création de 2 812 634 actions nouvelles après prise en compte des intérêts capitalisés et de la division du nominal par 20.

Signature d'un avenant au contrat avec Merck Serono

La Société a conclu avec Merck Serono un contrat de cession et de licence en date du 19 mars 2009 amendé en dates du 30 juillet 2009, du 22 juin 2010 puis du 23 mai 2014 (le « Contrat MS »), qui s'inscrit dans le cadre du « *spin-off* » des activités de recherche et développement de Merck Serono dans le domaine cardio-métabolique.

Aux termes de l'avenant au contrat signé le 23 mai 2014 et en prévision de l'introduction en bourse de la Société, les parties sont convenues, en contrepartie de l'abandon par Merck Serono de ses droits en cas de vente de la Société, que cette dernière bénéficiera (i) de 1 088 531 bons de souscription d'actions lui donnant droit, dans le cadre de l'introduction en bourse, à la souscription de 1 088 531 actions ordinaires au prix de 4 € par action, représentant 8,5 % du capital social de la Société sur une base pleinement diluée préalablement à l'offre au public et (ii) d'une créance sur la Société devant servir à la libération des actions émises par exercice des BSA MS qui s'élève à 4 354 K€. Cette créance est comptabilisée à sa juste valeur au 30 juin 2014, comme décrit dans la note 11.4.

1.3 Evènements postérieurs à la clôture

Emission d'obligations pour un montant total de 8 000 K€ au profit de Kreos

La Société a conclu le 25 juillet 2014 un contrat de *Venture Loan* (le « **Venture Loan** ») destiné à permettre à la Société de bénéficier d'un financement sous forme d'obligations non convertibles représentant un emprunt d'un montant de 8 000 K€ auquel la société Kreos Capital IV (UK) Limited (« **Kreos** ») s'est engagée à souscrire en deux tranches, comme suit :

- 5 000 K€ (la « Tranche A ») souscrits dès le 25 juillet 2014, remboursables sur 33 mois (dont les 9 premiers mois sans remboursement du capital) ; et
- 3 000 K€ (la « Tranche B »), en un seul ou plusieurs tirages, conditionnés à l'obtention par la Société d'un financement complémentaire d'au moins 12 000 K€ (en capital, par l'émission d'obligations convertibles, d'un prêt subordonné d'actionnaire ou enfin par un accord de licence conclu avec une société pharmaceutique), d'ici le 31 mars 2015 et remboursable sur 36 mois.

Les obligations supportent un taux d'intérêt fixe de 11,25 % et sont assorties de différents frais à la charge de la Société.

Aux termes du *Venture Loan*, la Société devait par ailleurs émettre au profit de la filiale de Kreos, la société Kreos Capital IV (Expert Fund) Limited un maximum 220 000 bons de souscription d'actions de préférence A, dont 137 500 ont été émis au moment de la libération de la Tranche A et dont un maximum de 82 500 devront être émis lors de la libération intégrale de la Tranche B.

Enfin, afin de garantir l'ensemble des obligations prises par la Société au titre du contrat de *Venture Loan*, celle-ci a consenti différentes sûretés relatives à sa propriété intellectuelle et à sa trésorerie : nantissement de comptes bancaires, nantissement de créances et nantissement de certains droits de propriété intellectuelle.

Augmentation de capital de 5 M€

Le 25 juillet 2014, le conseil d'administration, sur délégation de l'Assemblée générale du même jour, a décidé d'une augmentation de capital de 5 000 K€ par émission de 1 250 000 actions de préférence, souscrite intégralement par Bpifrance Participations.

Conversion du solde des obligations convertibles

Le 25 juillet 2014, le conseil d'administration a constaté la conversion de l'intégralité des obligations convertibles, conduisant à la création de 2 812 634 actions nouvelles.

Bien que présentant des capitaux propres négatifs à hauteur de 25,5 M€ au 30 juin 2014, les évènements post-clôture présentés ci-dessus sont de nature à rétablir ses fonds propres à court et moyen terme :

- La conversion du solde des obligations convertibles ainsi que l'augmentation de capital intervenues en juillet 2014 sont venues renforcer les fonds propres respectivement de 21 M€ et 5 M€.

Ainsi, au 31 juillet 2014, après ces opérations et avant prise en compte du résultat du mois de juillet 2014, les fonds propres de la Société sont légèrement positifs.

- Par ailleurs, la Société présente au passif une dette vis-à-vis de Merck Serono dont la juste valeur s'élève à 7,6 M€. Cette dette sera intégrée aux fonds propre en cas d'introduction en bourse.

Projet d'introduction en bourse sur le marché réglementé d'Euronext à Paris

Afin de pouvoir financer ses différents projets de recherche et développement, le Conseil d'administration de la Société a décidé de continuer le processus d'introduction en Bourse sur le marché d'Euronext à Paris.

Note 2 : Principes, règles et méthodes comptables

Les états financiers sont présentés en euros sauf indication contraire.

2.1 Principe d'établissement des comptes

Déclaration de conformité

La société POXEL a établi ses comptes , arrêtés par le Conseil d'administration le 14 novembre 2014, conformément aux normes et interprétations publiées par l'International Accounting Standards Boards (IASB) et adoptées par l'Union Européenne à la date de préparation des états financiers, et ceci pour toutes les périodes présentées.

Ce référentiel, disponible sur le site de la Commission européenne (http://ec.europa.eu/internal_market/accounting/ias_fr.htm), intègre les normes comptables internationales (IAS et IFRS), les interprétations du comité permanent d'interprétation (Standing Interpretations Committee – SIC) et du comité d'interprétation des normes d'informations financières internationales (International Financial Interpretations Committee – IFRIC).

Les principes et méthodes comptables et options retenues par la Société 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.

Principe de préparation des états financiers

Les états financiers semestriels, présentés de manière résumée, ont été préparés conformément à la norme internationale d'information financière IAS 34 (« Information financière intermédiaire »).

Les états financiers 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 de la Société établis selon les normes IFRS au 31 décembre 2013 sous réserve des particularités propres à l'établissement des comptes intermédiaires décrites ci-après.

Les comptes de la Société ont été établis selon le principe du coût historique à l'exception de certaines catégories d'actifs et passifs conformément aux dispositions édictées par les normes IFRS. Les catégories concernées sont mentionnées dans les notes suivantes.

Continuité d'exploitation

L'hypothèse de la continuité de l'exploitation a été retenue par le Conseil d'Administration compte tenu :

- de la situation de trésorerie nette disponible au 30 juin 2014 positive de 3,3 M€ ;
- du remboursement du crédit d'impôt recherche 2013 (2,9 M€) obtenu en juillet 2014 ;
- de l'augmentation de capital de 5 000 K€ réalisée en juillet 2014 ;
- de la conversion, en juillet 2014, de l'intégralité des obligations convertibles émises en 2012 ;
- de l'émission, en juillet 2014, d'obligations pour un montant maximum de 8 000 K€ au profit de Kreos (voir ci-dessus au paragraphe 1.3)

Ces éléments devraient permettre à la Société de couvrir ses besoins jusqu'au mois de février 2016.

La situation déficitaire historique de la Société s'explique par le caractère innovant des produits développés impliquant ainsi une phase de recherche de plusieurs années.

Afin de couvrir les besoins postérieurs, le conseil d'administration a d'ores et déjà pris les mesures suivantes pour assurer le financement nécessaire au-delà de février 2016 :

- projet d'introduction en bourse des actions de la Société sur le marché d'Euronext à Paris au cours du premier semestre 2015 (Cf. Note 1.3) ;
- poursuite d'une recherche d'investisseurs dans le cadre d'un placement privé au cas où les conditions de marché ne permettraient pas de réaliser l'introduction en bourse envisagée ;
- poursuite d'une recherche en vue de conclure des accords de partenariats relatifs à l'utilisation des technologies développées par la Société.

Méthodes comptables

Les principes comptables retenus sont identiques à ceux utilisés pour la préparation des comptes IFRS annuels pour l'exercice clos au 31 décembre 2013, à l'exception de l'application des nouvelles normes, amendements de normes et interprétations suivants adoptés par l'Union Européenne, d'application obligatoire pour la Société au 1er janvier 2014 :

Normes, amendement de normes et interprétations applicables à partir de l'exercice ouvert au 1er janvier 2014

La Société a appliqué les nouvelles normes, amendements de normes et interprétations suivantes à compter de l'ouverture de l'exercice 2014 :

- IFRS 10 – Etats financier consolidés
- IFRS 11 – Accords conjoints
- IFRS 12 – Informations à fournir sur les participations dans d'autres entités
- IAS 27 Révisée – Etats financiers individuels

- IAS 28 Révisée (2011) – Participations dans des entreprises associées
- Amendements IFRS 10, IFRS 12 et IAS 27 - Entités d'investissement
- Amendements IAS 32 – Compensation d'actifs et de passifs financiers
- Amendements à IAS 36 - Dépréciation des actifs : informations à fournir - valeur recouvrable des actifs non financier
- Amendements à IAS 39 - Instruments financiers : comptabilisation et évaluation - Novation de dérivés et maintien de la comptabilité de couverture

Ces nouveaux textes publiés par l'IASB n'ont pas eu d'incidence significative sur les comptes de la Société.

Normes et interprétations publiées mais non encore entrées en vigueur pour les comptes semestriels 2014

- IFRS 9 – Instruments financiers – Amendements à IFRS 9 : report de la date d'entrée en vigueur et aux informations à fournir sur la transition
- IFRIC 21 - Taxes prélevées par une autorité publique
- Amendements à IAS 19 - Régimes à prestations définies : contributions des membres du personnel
- Amendements à IFRS 11 - Partenariats : Comptabilisation des acquisitions d'intérêts dans une entreprise commune
- Amendements aux normes IAS 16/38 : Clarifications sur les modes d'amortissement acceptables

La Société est actuellement en cours d'appréciation des impacts consécutifs à la première application de ces nouveaux textes. Elle 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 de la Société ; elles ont pu affecter les montants présentés au titre des éléments d'actif et de passif, les passifs éventuels à la date d'établissement des états financiers, et les montants présentés au titre des produits et des charges de l'exercice.

Ces estimations sont basées sur l'hypothèse de la continuité d'exploitation et sont établies en fonction des informations disponibles lors de leur établissement. Elles sont évaluées de façon continue sur la base d'une expérience passée ainsi que de divers autres facteurs jugés raisonnables qui constituent le fondement des appréciations de la valeur comptable des éléments d'actif et de passif. Les estimations peuvent être révisées si les circonstances sur lesquelles elles étaient fondées évoluent ou par suite de nouvelles informations. Les résultats réels pourraient différer sensiblement de ces estimations en fonction d'hypothèses ou de conditions différentes.

Dans le cadre de l'élaboration de ces comptes semestriels, les principaux jugements effectués par la Direction ainsi que les principales hypothèses retenues sont les mêmes que ceux appliqués lors de l'élaboration des états financiers clos le 31 décembre 2013.

2.3 Changement de méthode comptable

A l'exception des nouveaux textes identifiés ci-dessus, POXEL n'a pas procédé à des changements de méthodes comptables au cours du 1er semestre 2014.

Note 3 : Immobilisations incorporelles

VALEURS BRUTES DES IMMOBILISATIONS INCORPORELLES (Montants en euros)	Logiciels	Autres	Total
Etat de la situation financière au 31 décembre 2012	7 930	0	7 930
Capitalisation de frais de développement	0	0	0
Acquisition	1 191	0	1 191
Cession	0	0	0
Transfert	0	0	0
Etat de la situation financière au 30 juin 2013	9 121	0	9 121
Etat de la situation financière au 31 décembre 2013	9 121	0	9 121
Capitalisation de frais de développement	0	0	0
Acquisition		0	0
Cession	0	0	0
Transfert	0	0	0
Etat de la situation financière au 30 juin 2014	9 121	0	9 121

AMORTISSEMENTS

Etat de la situation financière au 31 décembre 2012	7 420	0	7 420
Augmentation	840	0	840
Diminution	0	0	0
Etat de la situation financière au 30 juin 2013	8 260	0	8 260
Etat de la situation financière au 31 décembre 2013	8 976	0	8 976
Augmentation	145	0	145
Diminution	0	0	0
Etat de la situation financière au 30 juin 2014	9 121	0	9 121

VALEURS NETTES COMPTABLES

Au 31 décembre 2013	146	0	146
Au 30 juin 2014	0	0	0

En raison des risques et incertitudes liés au processus de recherche et de développement, les six critères d'immobilisation ne sont pas réputés remplis pour aucun des projets de développement en cours. Par conséquent, la totalité des coûts encourus par la Société est comptabilisée en charges.

Note 4 : Immobilisations corporelles

VALEURS BRUTES DES IMMOBILISATIONS CORPORELLES (Montants en euros)

	Installation & Agencements	Matériel informatique	Mobilier	Total
Etat de la situation financière au 31 décembre 2012	22 097	38 275	17 874	78 246
Acquisition		1 326	865	2 191
Cession				0
Transfert				0
Etat de la situation financière au 30 juin 2013	22 097	39 601	18 739	80 437
Etat de la situation financière au 31 décembre 2013	22 097	39 601	18 739	80 437
Acquisition	3 490	3 536	2 326	9 352
Cession				0
Transfert				0
Etat de la situation financière au 30 juin 2014	25 587	43 137	21 065	89 789

AMORTISSEMENTS

Etat de la situation financière au 31 décembre 2012	9 074	24 140	12 821	46 035
Augmentation	1 227	3 837	1 827	6 891
Diminution				0
Etat de la situation financière au 30 juin 2013	10 301	27 977	14 648	52 926
Etat de la situation financière au 31 décembre 2013	11 529	31 820	16 522	59 871
Augmentation	1 390	3 698	1 318	6 406
Diminution				0
Etat de la situation financière au 30 juin 2014	12 919	35 518	17 840	66 277

VALEURS NETTES COMPTABLES

Au 31 décembre 2013	10 568	7 781	2 217	20 566
Au 30 juin 2014	12 668	7 619	3 225	23 512

La Société ne détient aucun contrat de location financement.

Il n'y a pas eu de constatation de pertes de valeur en application de la norme IAS 36.

Note 5 : Autres actifs financiers non courants

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

Note 6 : Autres Créances

AUTRES CREANCES (Montants en euros)	30/06/2014	31/12/2013
Crédit d'impôt recherche	3 958 782	2 913 064
Taxe sur la valeur ajoutée	664 711	1 114 941
Fournisseurs débiteurs	0	1 226
Subventions à recevoir	19 117	18 673
Avoir à recevoir	6 000	96 399
Charges constatées d'avance	111 154	120 764
Total autres créances	4 759 764	4 265 067

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

Le solde de la créance de crédit d'impôt recherche comprend le solde au 31 décembre 2013 (2,9 M€, dont le règlement a été perçu en juillet 2014) auquel s'ajoute la créance évaluée au 30 juin 2014 (qui s'élève à 1,1 M€). Au 30 juin 2014, la créance est estimée 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.

Note 7 : Valeurs mobilières de placement et trésorerie

Le poste trésorerie et équivalents de trésorerie s'analyse comme suit :

TRESORERIE ET EQUIVALENTS DE TRESORERIE (Montants en euros)	30/06/2014	31/12/2013
Comptes bancaires	244	7 460
Dépôts à terme	3 725 048	3 712 044
Sicav monétaires	7 721	4 251 897
Total trésorerie et équivalents de trésorerie	3 733 014	7 971 401

Note 8 : Actifs et passifs financiers et effets sur le résultat

Les actifs et passifs de la Société sont évalués de la manière suivante au 31 décembre 2013 et au 30 juin 2014 :

(Montants en euros)	30/06/2014		Valeur - état de situation financière selon IAS 39			Instruments non financiers
Rubriques au bilan	Valeur Etat de Situation financière	Juste Valeur	Juste-valeur par le compte de résultat	Prêts et créances	Dettes au coût amorti	
Actifs financiers non courants	9 118	9 118		9 118		
Clients et comptes rattachés	0	0		0		
Autres créances	4 759 764	4 759 764		4 759 764		
Actifs financiers courants	0	0		0		
Trésorerie et équivalents de trésorerie	3 733 014	3 733 014	0	3 733 014		
Total actifs	8 501 896	8 501 896	0	8 501 896	0	0
Dettes financières courantes	28 949 349	28 949 349	28 516 257		433 092	
Dettes financières non courantes	725 810	725 810	0		725 810	
Dettes fournisseurs et comptes rattachés	3 913 751	3 913 751			3 913 751	
Autre créditeurs et dettes diverses	7 500	7 500			7 500	
Total passifs	33 596 410	33 596 410	28 516 257	0	5 080 153	0

(Montants en euros)	31/12/2013		Valeur - état de situation financière selon IAS 39			Instruments non financiers
Rubriques au bilan	Valeur Etat de Situation financière	Juste Valeur	Juste-valeur par le compte de résultat	Prêts et créances	Dettes au coût amorti	
Actifs financiers non courants	8 618	8 618		8 618		
Clients et comptes rattachés	0	0		0		
Autres créances	4 265 067	4 265 067		4 265 067		
Actifs financiers courants	0	0		0		
Trésorerie et équivalents de trésorerie	7 971 401	7 971 401	4 251 897	3 719 504		
Total actifs	12 245 087	12 245 087	4 251 897	7 993 190	0	0
Dettes financières courantes	26 646 842	26 646 842	24 059 564		2 587 278	
Dettes financières non courantes	726 925	726 925	0		726 925	
Dettes fournisseurs et comptes rattachés	4 479 180	4 479 180			4 479 180	
Autre créditeurs et dettes diverses	0	0			0	
Total passifs	31 852 947	31 852 947	24 059 564	0	7 793 383	0

(Montants en euros)		Impacts compte de résultat au 30 juin 2014		Impacts compte de résultat au 30 juin 2013	
		Intérêts	Variation de juste valeur	Intérêts	Variation de juste valeur
Actifs					
Actifs en juste valeur par résultat					
Prêts et créances					
Trésorerie et équivalents de trésorerie			350		(1 214)
Passifs					
Dettes à la juste valeur par le compte de résultat			6 780 202		540 685
Passifs évalués au coût amorti : avances		14 267		11 369	

Note 9 : Capital

Capital émis

Le capital s'élève à 168 910,44 €, divisé en 8 445 522 actions de 0,02 € de valeur nominale chacune, entièrement libérées, dont 3 000 000 actions ordinaires et 5 445 522 actions de préférence en tenant compte de :

- la division du nominal par 20 décidée le 28 mars 2014, et
- la constatation de la conversion d'une partie des obligations convertibles en actions de préférence intervenue le 23 mai 2014.

Distribution de dividendes

La société n'a procédé à aucune distribution de dividendes sur le 1er semestre 2014.

Note 10 : Bons de souscriptions d'actions et bons de souscriptions d'actions de parts de créateurs d'entreprise

Bons de souscriptions d'actions (« BSA »)

Le tableau ci-dessous récapitule les données relatives aux plans d'options émis ainsi que les hypothèses retenues pour la valorisation selon IFRS2 :

Date d'attribution	Type	Nombre de bons émis	Nombre d'options caducs	Nombre d'options en circulation	Nombre maximum d'actions à émettre*	Hypothèses retenues - calcul de la juste valeur selon IFRS 2				
						Prix d'exercice en €*	Durée d'exercice	Volatilité	Taux sans risques	Valorisation totale IFRS2 (Black&Scholes)
CA du 5 juillet 2010	BSA administrateurs	4 500	0	4 500	90 000	3,33 €	5 ans	45%	3,5%	135 125 €
Au 31 décembre 2010		4 500	0	4 500	90 000					
Au 31 décembre 2011		4 500	0	4 500	90 000					
Au 31 décembre 2012		4 500	0	4 500	90 000					
CA du 20 février 2013	BSA 31/10/2012	2 500	0	2 500	50 000	4,00 €	10 ans	52%	2,2%	71 843 €
Au 30 juin 2013 et 31 décembre 2013		7 000	0	7 000	140 000					
CA du 12 mars 2014	BSA 31/10/2012	2 500	0	2 500	50 000	4,00 €	10 ans	55%	1,8%	227 848 €
Au 30 juin 2014		9 500	0	9 500	190 000					

* Après division du nominal par 20

Les droits à exercice pour les « BSA Administrateurs » sont acquis annuellement par tiers à chaque date d'anniversaire de l'attribution.

Les droits à exercice pour les « BSA 31/10/2012 » sont acquis immédiatement à la date d'attribution par l'Assemblée Générale. Ils sont souscrits par les bénéficiaires au prix de 12 € par BSA. La première tranche a été souscrite en 2013. La seconde tranche a été souscrite en avril 2014 (soit 30 K€ comptabilisé en prime d'émission par la Société en 2014).

L'exercice des bons n'est pas soumis à une condition de performance. En revanche, il est soumis à une condition de présence.

Ces plans sont qualifiés « d'equity settled ». La Société n'a pas d'engagement de rachat de ces instruments auprès des salariés en cas de départ ou en cas de non survenance d'un évènement particulier.

Bons de souscriptions de parts de créateurs d'entreprises (« BSPCE » ou « BCE »)

Le tableau ci-dessous récapitule les données relatives aux plans d'options émis ainsi que les hypothèses retenues pour la valorisation selon IFRS2 :

Date d'attribution	Type	Nombre de bons émis	Nombre d'options caducs	Nombre d'options en circulation	Nombre maximum d'actions à émettre*	Hypothèses retenues - calcul de la juste valeur selon IFRS 2				
						Prix d'exercice en €*	Durée d'exercice	Volatilité	Taux sans risques	Valorisation totale IFRS2 (Black&Scholes)
CA du 20 juin 2010	BCE 10-06-2010-1	5 000	2 750	2 250	45 000	2,50 €	5 ans	45%	3,5%	176 537 €
CA du 17 décembre 2010	BCE 10-06-2010-2	3 000	0	3 000	60 000	2,50 €	5 ans	45%	3,7%	102 951 €
Au 31 décembre 2010		8 000	2 750	5 250	105 000					
CA du 20 septembre 2011	BCE 10-06-2010-2	1 500	0	1 500	30 000	2,50 €	5 ans	50%	4,0%	59 996 €
Au 31 décembre 2011		9 500	2 750	6 750	135 000					
Au 31 décembre 2012		9 500	2 750	6 750	135 000					
Au 30 juin 2013 et 31 décembre 2013		9 500	2 750	6 750	135 000					
CA du 12 mars 2014	BCE 31-10-2012	5 000	0	5 000	100 000	3,20 €	10 ans	55,00%	1,80%	558 351 €
Au 30 juin 2014		14 500	2 750	11 750	235 000					

* Après division du nominal par 20

Les droits à exercice pour les plans BCE10-06-2010 sont acquis annuellement par tiers à chaque date d'anniversaire de l'attribution. Les droits à exercice pour le plan BCE31-10-2012 est acquis à compter de leur souscription.

L'exercice des bons n'est pas soumis à une condition de performance. En revanche, il est soumis à une condition de présence.

Ces plans sont qualifiés « d'equity settled ». La société n'a pas d'engagement de rachat de ces instruments auprès des salariés en cas de départ ou en cas de non survenance d'un évènement particulier.

Détail de la charge comptabilisée selon la norme IFRS 2 au 30 juin 2013 et au 30 juin 2014

Type	Date d'Octroi	Au 30 juin 2013					Au 30 juin 2014				
		Nombre d'options en circulation	Coût IFRS 2 du plan	Charge cumulée à l'ouverture	Charge au 30 juin 2013	Charge cumulée au 30/06/2013	Nombre d'options en circulation	Coût IFRS 2 du plan	Charge cumulée à l'ouverture	Charge au 30 juin 2014	Charge cumulée au 30/06/2014
BSA administrateurs	CA du 5 juillet 2010	4 500	135 125 €	124 217 €	10 909 €	135 125 €	4 500	135 125 €	135 125 €	0 €	135 125 €
BSA 31/10/2012	CA du 20 février 2013	2 500	71 843 €	0 €	71 843 €	71 843 €	2 500	71 843 €	71 843 €	0 €	71 843 €
BSA 31/10/2012	CA du 12 mars 2014	0	0 €	0 €	0 €	0 €	2 500	227 848 €	0 €	227 848 €	227 848 €
Total - BSA		7 000	206 968 €	124 217 €	82 751 €	206 968 €	9 500	434 817 €	206 968 €	227 848 €	434 817 €

Type	Date d'Octroi	Au 30 juin 2013					Au 30 juin 2014				
		Nombre d'options en circulation	Coût IFRS 2 du plan	Charge cumulée à l'ouverture	Charge au 30 juin 2013	Charge cumulée au 30/06/2013	Nombre d'options en circulation	Coût IFRS 2 du plan	Charge cumulée à l'ouverture	Charge au 30 juin 2014	Charge cumulée au 30/06/2014
BCE 10-06-2010-1	CA du 20 juin 2010	5 000	176 537 €	162 386 €	14 150 €	176 537 €	2 250	176 537 €	176 537 €	0 €	176 537 €
BCE 10-06-2010-2	CA du 17 décembre 2010	3 000	102 951 €	89 648 €	6 941 €	96 589 €	3 000	102 951 €	102 951 €	0 €	102 951 €
BCE 10-06-2010-2	CA du 20 septembre 2011	1 500	59 996 €	39 483 €	8 663 €	48 146 €	1 500	59 996 €	53 663 €	4 384 €	58 047 €
BCE 31-10-2012	CA du 12 mars 2014	0	0 €	0 €	0 €	0 €	5 000	558 351 €	0 €	558 351 €	558 351 €
Total - BSPCE		9 500	339 484 €	291 517 €	29 754 €	321 272 €	11 750	897 835 €	333 151 €	562 736 €	895 887 €

Note 11 : Emprunts et dettes financières

DETTE FINANCIERE COURANTES ET NON COURANTES (montant en euros)	30/06/2014	
	30/06/2014	31/12/2013
Avance remboursable	725 810	726 925
Dettes financières non courantes	725 810	726 925

Avance remboursable	27 008	21 626
Concours bancaires courants	406 084	779
Dette contrat Merck Serono	7 562 008	2 564 873
Emprunt obligataire	20 954 249	24 059 564
Dettes financières courantes	28 949 349	26 646 841

Total dettes financières	29 675 159	27 373 767
---------------------------------	-------------------	-------------------

Ventilation des dettes financières par échéance

Les échéances des dettes financières s'analysent comme suit au cours des exercices présentés :

DETTE FINANCIERE COURANTES ET NON COURANTES (montant en euros)	30/06/2014			
	Montant brut	Part à moins d'un an	De 1 à 5 ans	Supérieur à 5 ans
Avances remboursables	752 818	27 008	490 333	235 477
Concours bancaires courants	406 084	406 084		
Emprunt obligataire	20 954 249	20 954 249		
Contrat Merck Serono	7 562 008	7 562 008		
Total dettes financières	29 675 159	28 949 349	490 333	235 477

DETTE FINANCIERE COURANTES ET NON COURANTES (montant en euros)	31/12/2013			
	Montant brut	Part à moins d'un an	De 1 à 5 ans	Supérieur à 5 ans
Avances remboursables	748 551	21 626	411 986	314 939
Concours bancaires courants	779	779		
Emprunt obligataire	24 059 564	24 059 564		
Contrat Merck	2 564 873	2 564 873		
Total dettes financières	27 373 767	26 646 841	411 986	314 939

11.1 Dettes auprès d'établissements de crédit

La Société n'a pas souscrit pendant le 1er semestre 2014 d'emprunts auprès des établissements de crédit.

Autorisation de découvert

La Société bénéficie d'une autorisation de découvert d'un montant de 1,7 M€ moyennant le nantissement d'un compte à terme pour le même montant.

11.2 Avances remboursables et subventions

Le tableau ci-dessous présente l'évolution des avances remboursables et subventions :

EVOLUTION DES AVANCES REMBOURSABLES OSEO / FEDER (Montant en euros)	Avances remboursables		Total
	PXL770	Imeglimine (Nouvelle Formulation)	
Au 31 décembre 2013	202 234	546 317	748 551
(+) Encaissement			
(-) Remboursement	(10 000)		(10 000)
Charges financières	3 968	10 300	14 267
(+/-) Autres mouvements			
Au 30 juin 2014	196 202	556 617	752 818

Les variations « Autres mouvements » sont relatives à l'attribution définitive des subventions virées en compte de résultat et à l'actualisation des avances conditionnées.

Ventilation des avances remboursables et des subventions par date d'échéance

	PXL770	Imeglimine (Nouvelle Formulation)	Total
Au 30 juin 2014	196 202	556 617	752 818
Part à moins d'un an	27 008		27 008
Part d'un an à 5 ans	169 193	321 140	490 333
Part à plus de 5 ans		235 477	235 477

La société n'a pas obtenu de nouvelle avance remboursable au cours du 1er semestre 2014 ni reçu de versements complémentaires au titre des avances existantes.

11.3 Emprunts obligataires convertibles

EVOLUTION DES EMPRUNTS OBLIGATAIRES (Montant en milliers d'euros)	Emprunt obligataire convertible en actions 2012-T1	Emprunt obligataire convertible en actions 2012-T2	Emprunt obligataire convertible en actions 2012-T3	Total emprunt obligataire
Au 31 décembre 2012	2 056 667	1 349 831	0	3 406 498
(+) Encaissement		5 687 360		5 687 360
(-) Remboursement				0
(-) JV de la dette	174 817	517 590		692 407
(+/-) Conversion				0
Au 30 juin 2013	174 817	6 204 950	0	9 786 265

Au 31 décembre 2013	1 722 397	11 580 798	7 349 881	24 059 574
(+) Encaissement				0
(-) Remboursement				0
(-) JV de la dette				2 049 160
(+/-) Conversion				-5 154 503
Au 30 juin 2014	1 722 397	11 580 798	7 349 881	20 954 232

Un avenant au contrat d'obligations convertibles a été signé par l'ensemble des obligataires et la Société le 28 mars 2014. Il fige les modalités de conversion conformément à l'hypothèse 4 du contrat initial en gelant les intérêts au 30 avril 2014 si la conversion est réalisée avant le 31 mai 2014 ou, dans le cas contraire, au 31 mai 2014 et prévoit en l'absence de conversion préalable que les obligations convertibles seront automatiquement converties en actions en cas de survenance d'une introduction de la Société sur un marché réglementé. La conversion de ces obligations donne droit à la souscription d'actions au prix de quatre (4) € par action (après prise en compte de la division du nominal par 20). Si elles n'ont pas été préalablement converties par leur porteur, les obligations convertibles seront automatiquement converties en actions en cas de survenance d'une introduction de la Société sur un marché réglementé.

Le 23 mai 2014, un actionnaire procédé à la conversion des 30 472 obligations convertibles qu'il détient, générant ainsi la création de 645 722 actions (après division du nominal par 20).

La conversion du solde des obligations convertibles conduira à la création de 2 812 634 actions nouvelles après prise en compte des intérêts capitalisés et de la division du nominal par 20, conduisant à une augmentation des capitaux propres s'élevant à 5 154 K€.

Principe comptable retenu

Suite à l'analyse effectuée des obligations convertibles au regard des dispositions d'IAS 32, aucune composante « capitaux propres » n'a été constatée, dans la mesure où la formule de conversion dépend d'un mécanisme d'ajustement basé sur la valeur d'entreprise.

Par conséquent, les obligations convertibles sont qualifiées d'instrument hybride. La Société a opté pour la possibilité prévue par IAS 39 d'évaluer ces instruments à la juste valeur par le compte de résultat. Au 30 juin 2014 comme au 31 décembre 2013, la dette est présentée en « courant », dans la mesure où la prorogation du contrat d'émission des obligations convertibles court jusqu'au 30 juin 2014 au plus tard.

Evaluation de la dette à la juste valeur

Au 30 juin 2014, la juste valeur de la dette est évaluée sur la base de la valeur d'entreprise, après prise en compte d'une probabilité de non conversion. Sa réévaluation a conduit à comptabiliser une charge financière s'élevant à 2 049 K€. La valeur d'entreprise est évaluée par application à la valeur retenue lors de la dernière levée de fonds de la Société, en octobre 2012, d'un coefficient multiplicateur, déterminé sur la base des coefficients constatés lors d'introductions en bourses de Sociétés comparables entre 2010 et 2012. Cette évaluation est corroborée par les premières analyses externes obtenues dans le cadre du projet d'introduction en bourse de la Société.

Il existe un risque inhérent élevé de subjectivité découlant des hypothèses retenues par la Société dans la détermination de la juste valeur de la dette.

Au 30 juin 2014, une variation de plus ou moins 5% de la valeur d'entreprise retenue aurait un effet sur le résultat de plus ou moins 1 047 K€ sur la juste valeur de la dette ;

11.4 Dette vis-à-vis de Merck Serono

EVOLUTION DE LA DETTE CONTRAT MERCK SERONO	Solde
Au 31 décembre 2012	267 283
(+) Encaissement	
(-) Remboursement	
(+/-) Variation de la juste valeur de la dette	44 281
Au 30 juin 2013	311 564
Au 31 décembre 2013	2 564 873
(+) Encaissement	
(-) Remboursement	
(+/-) Variation de la juste valeur de la dette	4 997 136
Au 30 juin 2014	7 562 008

La Société a conclu avec Merck Serono un contrat de cession et de licence en date du 19 mars 2009 amendé en dates du 30 juillet 2009, du 22 juin 2010 puis du 23 mai 2014 (le « **Contrat MS** »), qui s'inscrit dans le cadre du « *spin-off* » des activités de recherche et développement de Merck Serono dans le domaine cardio-métabolique.

Aux termes de l'avenant au contrat signé le 23 mai 2014 et en prévision de l'introduction en bourse de la Société, les parties sont convenues, en contrepartie de l'abandon par Merck Serono de ses droits en cas de vente de la Société, que cette dernière bénéficiera (i) de 1 088 531 bons de souscription d'actions lui donnant droit, dans le cadre de l'introduction en bourse, à la souscription de 1 088 531 actions ordinaires au prix de 4 € par action, représentant 8,5 % du capital social de la Société sur une base pleinement diluée préalablement à l'offre au public et (ii) d'une créance sur la Société devant servir à la libération des actions émises par exercice des BSA MS.

Principe comptable retenu

Le contrat signé avec Merck Serono est analysé comme un regroupement d'entreprise au sens d'IFRS 3 révisée. Bénéficiant de l'exemption prévue par IFRS 1 au titre des regroupements d'entreprises

intervenues antérieurement à la première présentation des comptes selon le référentiel IFRS, cette opération n'a pas été retraitée dans les premiers comptes préparés par la Société selon le référentiel IFRS.

Au regard d'IAS 32, le contrat signé avec les actionnaires constitue un engagement, assimilable à un complément de prix, impliquant la constatation d'une dette financière, évaluée à la juste valeur, dont les variations ultérieures sont comptabilisées dans le compte de résultat comme le prévoit IFRS 3.

Cette dette ne présente pas d'échéance certaine. Dans les états financiers, elle est classée dans la catégorie « courant » compte tenu du fait qu'elle est contractuellement immédiatement exigible en cas de cession, dont l'occurrence à moins de 12 mois ne peut pas être exclue lors de la clôture au 30 juin 2014.

Evaluation de la dette à la juste valeur

L'évaluation de la juste valeur de la dette au 30 juin 2014 prend en compte les dispositions de l'avenant signé en mai 2014. Ainsi, la dette correspond à la juste valeur du montant de la créance de Merck Serono prévue par le contrat, après prise en compte d'une probabilité de risque de non réalisation de l'introduction en bourse.

Il existe un risque inhérent élevé de subjectivité découlant des hypothèses retenues par la Société dans la détermination de la juste valeur de la dette.

Au 30 juin 2014 :

- une variation de plus ou moins 5% de la valeur d'entreprise retenue aurait un impact inférieur à 30 K€ sur la juste valeur de la dette.
- une variation de plus ou moins 5% de la probabilité de non réalisation de l'introduction en bourse aurait un effet sur le résultat de plus ou moins 280 K€ sur la juste valeur de la dette ;

Note 12 : Engagements envers le personnel

Les engagements envers le personnel sont constitués de la provision pour indemnités de fin de carrière, évaluée sur la base des dispositions prévues par la convention collective applicable, à savoir la convention collective l'industrie pharmaceutique. Les principales hypothèses actuarielles utilisées pour l'évaluation des indemnités de départ à la retraite sont les suivantes :

HYPOTHESES ACTUARIELLES	30/06/2014	31/12/2013	30/06/2013
Age de départ à la retraite	Départ volontaire à 65/67 ans		
Conventions collectives	Industrie pharmaceutique	Industrie pharmaceutique	Industrie pharmaceutique
Taux d'actualisation (IBOXX Corporates AA)	2,4%	3,0%	3,0%
Table de mortalité	INSEE 2012	INSEE 2012	INSEE 2012
Taux de revalorisation des salaires	2,0%	2,0%	2,0%
Taux de turn-over	Faible	Faible	Faible
Taux de charges sociales	53%	53%	53%

La provision pour engagement de retraite a évolué de la façon suivante :

ENGAGEMENTS ENVERS LE PERSONNEL (Montants en euros)	Indemnités de départ en retraite
Au 31 décembre 2013	85 310
Coûts des services passés	11 059
Coûts financiers	1 280
Ecart actuariels	-6 132
Au 30 juin 2014	91 516

Note 13 : Provisions

La Société peut être impliquée dans des procédures judiciaires, administratives ou réglementaires dans le cours normal de son activité. Une provision est enregistrée par la Société dès lors qu'il existe une probabilité suffisante que de tels litiges entraîneront des coûts à la charge de la Société.

Aucune provision n'a été jugée nécessaire dans le cadre de la clôture semestrielle au 30 juin 2014.

Note 14 : Fournisseurs et autres passifs courants

14.1. Fournisseurs et comptes rattachés

Sur les fournisseurs et comptes rattachés aucune actualisation n'a été pratiquée dans la mesure où les montants ne représentaient pas d'échéance supérieure à 1 an au 30 juin 2014.

DETTES FOURNISSEURS ET COMPTES RATTACHES (Montants en euros)	30/06/2014	31/12/2013
Dettes fournisseurs	1 849 800	1 963 542
Factures non parvenues	2 063 952	2 515 638
Total dettes fournisseurs et comptes rattachés	3 913 752	4 479 180

14.2 Dettes fiscales et sociales

Les dettes fiscales et sociales s'analysent comme suit :

DETTES FISCALES ET SOCIALES (Montants en euros)	30/06/2014	31/12/2013
Personnel et comptes rattachés	91 227	146 373
Sécurité sociale et autres organismes sociaux	169 812	119 393
Autres impôts, taxes et versements assimilés	21 283	71 994
Total dettes fiscales et sociales	282 322	337 760

14.3. Autres passifs courants

Au 30 juin 2014, les autres passifs courants correspondent à des comptes courants d'associés.

Note 15 : Produits opérationnels

CHIFFRE D'AFFAIRES ET PRODUITS OPERATIONNELS (Montants en euros)	30/06/2014	30/06/2013
Chiffre d'affaires	0	0
Recherche et développement		
Crédit d'impôt recherche	1 045 069	1 026 951
Subventions FEDER / Grand Lyon	1 845	-2 927
Subvention OSEO	0	0
Subventions / avances OSEO	0	5 857
Autres produits	0	0
Total chiffre d'affaires et produits opérationnels	1 046 914	1 029 881

Note 16 Détails des charges et produits par fonction

16.1 Recherche et Développement

RECHERCHE ET DEVELOPPEMENT (Montants en euros)	30/06/2014	30/06/2013
Charges de personnel	473 361	499 573
Païement fondés sur des actions	329 796	19 444
Sous-traitance, études et recherches	2 334 425	2 332 733
Honoraires propriété intellectuelle	249 583	154 309
Rémunérations Interm. Honoraires	19 301	48 040
Primes d'assurance	39 761	30 032
Déplacements, Missions et Réceptions	39 097	32 038
Locations	21 011	22 359
Documentation, formations	1 819	7 983
Amortissement des immobilisations	0	0
Autres impôts et taxes	4 414	5 959
Divers	0	0
Frais de Recherche et Développement	3 512 569	3 152 469
Crédit d'impôt recherche	1 045 069	1 026 951
Subventions FEDER / Grand Lyon	1 845	(2 927)
Subvention OSEO	0	0
Subventions / avances OSEO	0	5 857
Subventions	1 046 914	1 029 881

16.2 Frais généraux et administratifs

FRAIS GENERAUX ET ADMINISTRATIFS (Montants en euros)	30/06/2014	30/06/2013
Charges de personnel	291 229	174 705
Paie et cotisations sociales	460 789	93 062
Locations	13 053	7 488
Déplacements, Missions et Réceptions	134 506	78 837
Entretien et réparation	11 653	9 051
Frais postaux et télécommunications	11 169	8 611
Primes d'assurance	5 727	3 530
Publicité, Relations extérieures	350	4 315
Rémunérations Interm. Honoraires	313 207	157 699
Documentation et formation	56	28 243
Services bancaires et assimilés	3 333	2 507
Sous-traitance, études et recherches	24 443	6 920
Amortissement des immobilisations	6 553	7 731
Autres impôts et taxes	2 742	1 996
Divers	12 636	6 683
Frais Généraux et Administratifs	1 291 444	591 378

Note 17 : Effectifs

Les effectifs moyens de la société POXEL au cours des deux derniers exercices sont les suivants :

EFFECTIFS MOYENS	30/06/2014	30/06/2013
Cadres	10	11
Non Cadres	0	0
Total effectifs moyens	10	11

Note 18 : Produits et charges financiers nets

PRODUITS ET CHARGES FINANCIERS (Montants en euros)	30/06/2014	30/06/2013
Variation de la juste valeur OC	(2 049 160)	(692 407)
Autres charges financières	(14 496)	(11 369)
Produits financiers	20 612	76 684
Variation de la juste valeur dette Merck Serono	(4 997 136)	(44 281)
(Pertes) et gains de change	0	0
Total produits et (charges financiers)	(7 040 180)	(671 374)

Le résultat financier est principalement impacté par la variation de la juste valeur des dettes relatives aux obligations convertibles (cf. note 11.3) et au contrat Merck Serono (cf. note 11.4).

Les autres charges financières sont constituées essentiellement de l'effet de la désactualisation des avances remboursables.

Note 19 : Impôts sur les bénéfices

Sur la base des mêmes règles que celles du 31 décembre 2013, aucun impôt différé actif n'est comptabilisé dans les comptes de la Société au-delà des impôts différés passifs.

Note 20 : Résultat par action

Résultat de base

Le résultat de base par action est calculé en divisant le bénéfice net revenant aux actionnaires de la Société par le nombre moyen pondéré d'actions ordinaires en circulation au cours de l'exercice.

Les instruments donnant droit au capital de façon différée (BSA, BCE et obligations convertibles) sont considérés comme anti dilutifs car ils induisent une augmentation du résultat par action. Ainsi le résultat dilué par action est identique au résultat de base par action.

RESULTAT DE BASE PAR ACTION (Montants en euros)	30/06/2014 *	30/06/2013*
Nombre moyen pondéré d'actions en circulation	8 015 041	7 799 800
Résultat net de l'exercice	(10 797 280)	(3 385 341)
Résultat de base par action (€/action)	(1,35)	(0,43)
Résultat dilué par action (€/action)	(1,35)	(0,43)

* Après prise en compte de la division du nominal par 20

Note 21 : Parties liées

Aucun avantage postérieur à l'emploi n'est octroyé aux membres du conseil d'administration.

Les rémunérations versées aux dirigeants s'analysent de la façon suivante (en euros) :

Rémunération des mandataires sociaux	30/06/2014	30/06/2013
Rémunérations fixes dues	60 996	58 392
Rémunérations variables dues	19 102	23 121
Avantages en nature	2 600	2 439
Charges patronales	22 134	24 319
Jetons de présence	7 500	0
Paie fondée sur des actions	227 848	82 752
Honoraires de conseils	25 000	62 500
TOTAL	365 180	253 524

Les modalités d'allocation des parts variables sont établies en fonction de d'objectifs qualitatifs et quantitatifs assis à 85% sur le respect d'objectifs au niveau de la Société communs à l'ensemble des salariés et à 15% sur des objectifs individuels.

Les modalités d'évaluation de l'avantage relatif à des paiements fondés sur des actions sont présentées en note 10.

Note 22 : Information sectorielle

La Société opère sur un seul segment : le développement de molécules innovantes et premières dans leur classe pour le traitement du diabète de type 2.

Les actifs et la perte opérationnelle présentée sont localisés en France.

Ainsi, la performance de la Société est analysée actuellement au niveau de la Société.

Note 23 : Engagements hors bilan

Les engagements hors bilan existants au 30 juin 2014 n'ont pas changé de façon significative depuis le 31 décembre 2013.

20.4.2. Rapport d'examen limité des Commissaires aux comptes sur les comptes semestriels résumés clos le 30 juin 2014 établis en normes IFRS telles qu'adoptées par l'Union Européenne

En notre qualité de Commissaires aux comptes de la société Poxel et en réponse à votre demande dans le cadre de votre projet d'admission des actions de la société à la négociation sur le marché Euronext Paris, nous avons effectué un examen limité des comptes semestriels résumés établis en normes IFRS telles qu'adoptées dans l'Union Européenne de la société Poxel (ci-après les « comptes semestriels résumés »), relatifs à la période du 1er janvier 2014 au 30 juin 2014, tels qu'ils sont joints au présent rapport.

Ces comptes semestriels 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 semestriels résumés, 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 résumés avec la norme IAS 34 - norme du référentiel IFRS tel qu'adopté dans l'Union européenne relative à l'information financière intermédiaire.

Sans remettre en cause la conclusion exprimée ci-dessus, nous attirons votre attention sur :

- la note 2.1 « Principe d'établissement des comptes » des notes aux comptes semestriels résumés qui expose les éléments sous-tendant l'hypothèse de continuité d'exploitation,
- la note 11.3 « Emprunts obligataires convertibles » des notes aux comptes semestriels résumés qui expose l'incidence du traitement comptable des contrats d'obligations convertibles,
- la note 11.4 « Dette vis-à-vis de Merck Serono » des notes aux comptes semestriels résumés qui expose l'incidence du traitement comptable du contrat signé avec la société Merck Serono.

Fait à Villeurbanne et Lyon, le 18 décembre 2014

Les commissaires aux comptes

MAZARS

PricewaterhouseCoopers Audit

Christine DUBUS

Elisabeth L'HERMITE

20.5. Politique de distribution des dividendes

20.5.1. Dividendes et réserves distribuées par la Société au cours des trois derniers exercices

Néant

20.5.2. Politique de distribution

Il n'est pas prévu de d'initier une politique de versement de dividende à court terme eu égard au stade de développement de la Société.

20.6. Procédures judiciaires et d'arbitrage

Il n'existe pas, à la date du présent document de base, de procédures administrative, judiciaire ou d'arbitrage, y compris toute procédure dont la Société a connaissance, qui est en suspens ou dont elle est menacée, susceptible d'avoir ou ayant eu au cours des 12 derniers mois des effets significatifs sur la situation financière ou la rentabilité de la Société.

20.7. Changement significatif de la situation financière ou commerciale

Les changements significatifs de la situation financière depuis le 30 juin 2014 sont intervenus en juillet 2014 :

- augmentation de capital de 5 000 K€ par émission de 1 250 000 actions de préférence, souscrite intégralement par Bpifrance Participations ;
- conversion de l'intégralité des obligations convertibles ;
- signature d'un contrat de Venture Loan (le « Venture Loan ») destiné à permettre à la Société de bénéficier d'un financement sous forme d'obligations non convertibles représentant un emprunt d'un montant de 8 000 K€, dont la première tranche s'élevant à 5 000 K€ a été souscrite dès juillet 2014.

Cf. Section 9.2 « Evènements post-clôture » du présent document de base).

21.INFORMATIONS COMPLEMENTAIRES

21.1. Capital social

21.1.1. Montant du capital social

A la date du présent document de base le capital s'élève à 250 163,12 €, divisé en 12 508 156 actions de 0,02 € de valeur nominale chacune, entièrement libérées, dont 3 000 000 actions ordinaires et 9 508 156 actions de préférence en tenant compte de :

- la division du nominal par 20 décidée le 28 mars 2014, et
- la constatation des conversions de l'intégralité des obligations convertibles en actions de préférence intervenues le 23 mai 2014 et le 25 juillet 2014, et
- l'émission d'actions intervenue le 25 juillet 2014.

Catégories d'actions	nombre d'actions	nominal en €	montant du capital libéré en €
Actions ordinaires	3 000 000	0,02	60 000,00 €
Actions de préférence	9 508 156	0,02	190 163,12 €
TOTAL	12 508 156		250 163,12 €

Sous réserve de l'admission des actions aux négociations sur le marché réglementé d'Euronext à Paris, le capital social de la Société intègrera :

(i) la souscription par Merck Santé de 1 088 531 actions ordinaires par exercice des 1 088 531 BSA MS (se référer à la Section 21.1.4.1 « Plans de bons de souscription d'actions » du présent document de base) puis

(ii) la constatation de la conversion automatique des actions de préférence en actions ordinaires, à raison d'une action ordinaire pour une action de préférence,

l'ensemble de ces opérations devant intervenir préalablement à la cotation, à la date à laquelle le Conseil d'administration aura arrêté le prix de souscription de l'augmentation de capital réalisée dans le cadre la première admission des actions aux négociations sur le marché d'Euronext à Paris au vu du carnet d'ordre résultant du placement.

L'intégralité du capital sera alors constituée de 13 596 687 actions ordinaires.

21.1.2. Titres non représentatifs du capital

Néant

21.1.3. Nombre, valeur comptable et valeur nominale des actions détenues par la Société ou pour son compte

À la date du présent document de base, la Société ne détient aucune de ses actions et aucune action de la Société n'est détenue par un tiers pour son compte.

L'assemblée générale de la Société réunie le 15 avril 2014 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 d'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'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 :

- 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 de l'AMAFI en date du 8 mars 2011 reconnue par la décision en date du 21 mars 2011 de l'AMF ; et/ou
- 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, en ce compris (i) la mise en œuvre de tout plan d'options d'achat d'actions de la Société dans le cadre des dispositions des articles L. 225-177 et suivants du Code de commerce, (ii) l'attribution d'actions aux salariés au titre de leur participation aux fruits de l'expansion de l'entreprise et de la mise en œuvre de tout plan d'épargne d'entreprise dans les conditions prévues par la loi, notamment les articles L. 3332-1 à L. 3332-8 et suivants du Code du travail, ou (iii) l'attribution gratuite d'actions dans le cadre des dispositions des articles L. 225-197-1 et suivants du Code de commerce ; et/ou
- remettre des actions à l'occasion de l'exercice de droits attachés à des valeurs mobilières donnant accès au capital par remboursement, conversion, échange, présentation d'un bon ou de tout autre manière, dans le respect de la réglementation en vigueur ; et/ou
- acheter des actions pour conservation et remise ultérieure à l'échange ou en paiement dans le cadre d'opérations éventuelles de fusion, de scission, d'apport ou de croissance externe ; et/ou
- l'annulation de tout ou partie des titres ainsi rachetés.

Prix d'achat maximum : 300% du prix d'émission des actions nouvelles arrêté dans le cadre de l'introduction en bourse.

Montant maximum des fonds pouvant être affectés au rachat : 10 000 000 €

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.

Les actions ainsi rachetées pourront être annulées.

Il est précisé que la mise en place du programme de rachat d'actions et sa mise en œuvre feront l'objet de communications conformément aux dispositions légales et réglementaires.

21.1.4. Valeurs mobilières convertibles, échangeable ou assorties de bons de souscription

A la date du présent document de base, les titres donnant accès au capital sont les suivants :

21.1.4.1. Plan de bons de souscription d'actions

	BSA Administrateurs	BSA 31.10.2012		BSA MS	BSA KREOS	TOTAL
Date d'assemblée	23/06/2010	31/10/2012		26/05/2014	25/07/2014	
Date d'attribution par le Conseil d'administration	05/07/2010	20/02/2013	12/03/2014	26/05/2014	25/07/2014	
Nombre total de BSA autorisés	6 200	5 000		1 088 531	220 000	1 319 731
Nombre total de BSA attribués	4 500	2 500	2 500	1 088 531	137 500	1 235 531
Nombre total d'actions pouvant être souscrites	90 000	50 000	50 000	1 088 531		1 278 531
<i>dont nombre pouvant être souscrits ou achetés par les mandataires sociaux :</i>						
<i>dont Thierry Hercend</i>	4 500	1 000	1 875			7 375
<i>dont Thomas Kuhn</i>						
<i>dont Edmond de Rothschild Investment Partners</i>						
<i>dont OMNES CAPITAL</i>						
<i>dont Bpifrance Investissement</i>						
<i>dont Mohammed Khoso Baluch</i>		1 500	625			2 125
<i>dont Laurent Hiqueret</i>						
Nombre de bénéficiaires non mandataires	0	0	0	1	1	2
Point de départ d'exercice progressif des BSA	23/06/2011	N/A		N/A	N/A	
Date d'expiration des BSA	23/06/2015	31/10/2022		30/09/2015	25/07/2024 ou 5 ans à compter de l'introduction	
Prix de l'exercice des BSA	3,3335 €	4,00 €		4,00 €	déterminé par CA*	
Modalités d'exercice	Note 1	Note 2		Note 3	Note 4	
Nombre d'actions souscrites	0	0	0	0		0
Nombre total de BSA annulés ou caducs	0	0	0	0		0
Nombre total de BSA restants	4 500	2 500	2 500	1 088 531	137 500	1 235 531
Nombre total d'actions pouvant être souscrites	90 000	50 000	50 000	1 088 531	Note 4	1 278 531

Note 1 : Chaque BSA Administrateurs donne le droit de souscrire en numéraire à vingt (20) actions nouvelles de préférence A au prix de 3,3335 €. Néanmoins, si à la date d'exercice des BSA Administrateurs, l'ensemble des actions de préférence A ont été converties en actions ordinaires, de manière volontaire ou automatique, chaque BSA Administrateurs donnera le droit de souscrire en numéraire à vingt (20) actions ordinaires nouvelle au prix de 3,3335 €.

Les BSA Administrateurs sont exerçables à tout moment à compter de leur souscription, sous réserve d'être toujours membre du Conseil d'administration de la Société et de ne pas avoir, à la date d'exercice desdits bons, avoir fait part à la Société de sa volonté de démissionner ou être sous le coup d'une procédure de révocation de ses fonctions. Nonobstant ce qui précède, le Conseil d'administration pourra décider que les BSA Administrateurs demeurent exerçables pendant la durée qu'il déterminera et qui ne pourra pas excéder 6 mois à compter de la date à laquelle le Bénéficiaire aura cessé d'être membre du Conseil d'administration. Cette décision devra intervenir au plus tard 3 mois à compter de la date à laquelle le Bénéficiaire aura cessé d'être membre du Conseil d'administration et sera notifiée par la Société au Bénéficiaire par lettre recommandée avec accusé de réception ou lettre remise en mains propres.

Note 2 : Chaque BSA 31 10 2012 donne le droit de souscrire en numéraire à vingt (20) actions nouvelles de préférence A au prix de 4 €. Néanmoins, si à la date d'exercice des BSA 31 10 2012, l'ensemble des actions de préférence A ont été converties en actions ordinaires, de manière volontaire ou automatique, chaque BSA 31 10 2012 donnera le droit de souscrire en numéraire à vingt (20) actions ordinaires nouvelles au prix de 4 €.

Les BSA 31 10 2012 sont exerçables à tout moment à compter de leur souscription, sous réserve d'être toujours membre du Conseil d'administration de la Société et de ne pas, à la date d'exercice desdits bons, avoir fait part à la Société de sa volonté de démissionner ou être sous le coup d'une procédure de révocation de ses fonctions. Nonobstant ce qui précède, le Conseil d'administration pourra décider que les BSA 31 10 2012 demeurent exerçables pendant la durée qu'il déterminera et qui ne pourra pas excéder 6 mois à compter de la date à laquelle le Bénéficiaire aura cessé d'être membre du Conseil d'administration. Cette décision devra intervenir au plus tard 3 mois à compter de la date à laquelle le Bénéficiaire aura cessé d'être membre du Conseil d'administration et sera notifiée par la Société au Bénéficiaire par lettre recommandée avec accusé de réception ou lettre remise en mains propres.

Note 3 : Chaque BSA MS donne le droit de souscrire en numéraire à une (1) action ordinaire nouvelle au prix de 4 €.

Les BSA MS sont exerçables à l'issue de la décision du Conseil d'administration qui aura arrêté le prix de souscription de l'augmentation de capital réalisée dans le cadre la première admission des actions aux négociations sur le marché réglementé d'Euronext à Paris au vu du carnet d'ordre résultant du placement.

Merck Santé à d'ores et déjà fait part de son intention d'exercer l'intégralité de ses BSA MS dans le cadre de l'introduction en bourse.

Note 4 : Les BSA_{2014-KREOS} sont exerçables à tout moment pendant la période de validité.

La période de validité des BSA_{2014-KREOS} expire lors de la survenance du premier à échoir des deux événements suivants :

- *l'expiration d'un délai de dix (10) années à compter de leur émission, ou,*
- *l'expiration d'un délai de cinq (5) années à compter de la première cotation des actions de la Société sur un marché réglementé ou organisé de Paris, Londres ou Francfort, sur le Nasdaq National Market ou le New York Stock Exchange aux Etats-Unis ou sur Alternext.*

Chaque BSA_{2014-KREOS} donne le droit de souscrire à un nombre N d'Actions de Préférence A, étant toutefois précisé qu'à compter de la conversion de l'ensemble de leurs Actions de Préférence A par leurs titulaires ou de l'admission des actions aux négociations sur le marché réglementé d'Euronext à Paris, chaque BSA_{2014-KREOS} donnera droit à la souscription d'une action ordinaire dans les conditions prévues par les statuts de la Société

Le nombre N d'actions qui pourront être souscrites dans le cadre de l'exercice des BSA_{2014-KREOS} sera déterminé par le Conseil d'administration lors de l'émission en tenant compte des émissions d'Actions de Préférence A ou d'actions relevant d'une catégorie d'action de préférence nouvellement créée, ou de valeurs mobilières donnant accès à des Actions de Préférence A ou à des actions relevant d'une catégorie d'action de préférence nouvellement créée intervenues à compter de l'Assemblée Générale et avant l'émission des BSA_{2014-KREOS}, comme suit :

$$N = [NBSA / 220\,000 \times 880\,000 / Pe] / NBSA$$

Où

- NBSA correspond au nombre de BSA_{2014-KREOS} objet de l'émission concernée et
- Pe correspond au prix de souscription moyen pondéré des actions de préférence émises dans le cadre de ces émissions ou par exercice desdites valeurs mobilières.

* cf. note 10 sous la section 21.1.5. « Droits d'acquisition et/ou obligations attachés au capital émis mais non libéré et engagement d'augmentation du capital » du présent document de base pour une description des conditions de détermination du prix d'exercice des BSA_{2014-KREOS}

21.1.4.2. Plan de BSPCE

	BSPCE 10.06.2010-1	BSPCE 10.06.2010-2		BSPCE 31.10.2012	TOTAL
Date d'assemblée	10/06/2010	10/06/2010		31/10/2012	
Date d'attribution par le Conseil d'administration	N/A	17/12/2010	20/09/2011	12/03/2014	
Nombre total de BSPCE autorisés	5 000	5 200		5 000	15 200
Nombre total de BSPCE attribués	5 000	3 000	1 500	5 000	14 500
Nombre total d'actions pouvant être souscrites ou achetées	100 000	60 000	30 000	100 000	290 000
<i>dont nombre pouvant être soucrits ou achetés par les mandataires sociaux :</i>					
<i>dont Thierry Hercend</i>					
<i>dont Thomas Kuhn</i>					
<i>dont Edmond de Rothschild Investment Partners</i>					
<i>dont OMNES CAPITAL</i>					
<i>dont Bpifrance Investissement</i>					
<i>dont Mohammed Khoso Baluch</i>					
<i>dont Laurent Higueret</i>					
Nombre de bénéficiaires non mandataires	2	1	1	3	7
Point de départ d'exercice des BSPCE	10/06/2011	10/06/2011	10/06/2012	N/A	
Date d'expiration des BSPCE	10/06/2020	10/06/2020	10/06/2020	31/10/2022	
Prix de l'exercice des BSPCE	2,50 €	2,50 €	2,50 €	3,20 €	
Modalités d'exercice	Note 1	Note 1	Note 1	Note 2	
Nombre d'actions souscrites	0	0	0	0	0
Nombre total de BSPCE annulés ou caducs	2750	0	0	0	0
Nombre total de BSPCE restants	2 250	3 000	1 500	5 000	11 750
Nombre total d'actions pouvant être souscrites	45 000	60 000	30 000	100 000	235 000

Note 1 : Chaque BSPCE 10 06 2010 donne droit à la souscription de vingt (20) actions ordinaires au prix de 2,50 €. Les BSPCE 10 06 2010 peuvent être exercés, sous la condition d'être salarié à la date d'exercice, à raison d'un tiers tous les ans à compter du 10 juin 2011. Les BSPCE 10 06 2010 sont donc intégralement exerçables à la date d'enregistrement du présent document de base.

Les BSPCE 10 06 2010 sont exerçables à compter de leur souscription, sous réserve d'être toujours salarié de la Société ou bien dirigeant soumis au régime fiscal de salariés à la date d'exercice desdits bons, et de ne pas avoir, à la date d'exercice desdits bons, fait part à la Société de sa volonté de démissionner ou être sous le coup d'une procédure de licenciement ou de révocation.

Nonobstant ce qui précède, le Conseil d'administration pourra décider que les BSPCE 10 06 2010 demeurent exerçables pendant la durée qu'il déterminera et qui ne pourra pas excéder 6 mois à compter de la date à

laquelle le Bénéficiaire aura cessé d'être salarié de la Société ou dirigeant soumis au régime fiscal des salariés. Cette décision devra intervenir au plus tard 3 mois à compter de la date à laquelle le Bénéficiaire aura cessé d'être salarié de la Société ou dirigeant soumis au régime fiscal des salariés et sera notifiée par la Société au Bénéficiaire par lettre recommandée avec accusé de réception ou lettre remise en mains propres.

Note 2 : Chaque BSPCE 31 10 2012 donne droit à la souscription de vingt (20) actions ordinaires au prix de 3,20 €. Les BSPCE 31 10 2012 peuvent être exercés à tout moment, sous la condition d'être salarié à la date d'exercice. Les BSPCE 31 10 2012 sont donc intégralement exerçables à la date d'enregistrement du présent document de base.

Les BSPCE 31 10 2012 sont exerçables à compter de leur souscription, sous réserve d'être toujours salarié de la Société ou bien dirigeant soumis au régime fiscal de salariés à la date d'exercice desdits bons, et de ne pas avoir, à la date d'exercice desdits bons, fait part à la Société de sa volonté de démissionner ou être sous le coup d'une procédure de licenciement ou de révocation.

Nonobstant ce qui précède, le Conseil d'administration pourra décider que les BSPCE 31 10 2012 demeurent exerçables pendant la durée qu'il déterminera et qui ne pourra pas excéder 6 mois à compter de la date à laquelle le Bénéficiaire aura cessé d'être salarié de la Société ou dirigeant soumis au régime fiscal des salariés. Cette décision devra intervenir au plus tard 3 mois à compter de la date à laquelle le Bénéficiaire aura cessé d'être salarié de la Société ou dirigeant soumis au régime fiscal des salariés et sera notifiée par la Société au Bénéficiaire par lettre recommandée avec accusé de réception ou lettre remise en mains propres.

21.1.4.3. Obligations convertibles

L'assemblée générale du 31 octobre 2012 a émis au profit de certains fonds gérés par les actionnaires historiques un emprunt obligataire convertible en action d'un montant de 13 M€ composé de 162 500 obligations convertibles (OC) d'une valeur nominale de 80 €, réparties en 3 tranches. La conversion de ces obligations donnait droit à la souscription d'actions au prix de quatre (4) € par action (après prise en compte de la division du nominal par 20).

Le taux d'intérêt annuel était fixé à 5 %, capitalisés jusqu'à l'échéance des obligations et pouvant faire l'objet d'une incorporation au capital à l'occasion de la conversion des obligations. La date limite de conversion fixée initialement au 31 janvier 2014 a été prorogée au 31 mars 2014. L'assemblée générale du 28 mars 2014 a de nouveau prorogé la date limite de conversion au 30 juin 2014 gelant les intérêts au 30 avril 2014 si la conversion était réalisée avant le 31 mai 2014 ou, dans le cas contraire, au 31 mai 2014.

Enfin, l'assemblée générale du 25 juillet 2014 a de nouveau prorogé la date limite de conversion au 30 septembre 2014 gelant les intérêts au jour de la demande de conversion (inclus) en cas de conversion à la demande de leur titulaire, ou au dernier jour du mois précédant l'introduction en bourse en cas de conversion automatique dans le cadre de ladite introduction.

Les Conseils d'administration en date des 23 mai 2014 et 25 juillet 2014 ont constaté la conversion de l'intégralité des OC, de sorte que, à la date d'enregistrement du présent document de base, l'emprunt obligataire a été intégralement converti en actions.

21.1.4.4. Synthèse des instruments dilutifs

	BSA	BSPCE	TOTAL
Nombre total de BSA/BSPCE attribués	1 235 531	14 500	1 250 031
Nombre total d'actions pouvant être souscrites ou achetées	1 278 531	235 000	1 513 531
<i>dont nombre pouvant être souscrits ou achetés par les mandataires sociaux :</i>			
<i>dont Thierry Hercend</i>	7 375		7 375
<i>dont Thomas Kuhn</i>			
<i>dont Edmond de Rothschild Investment Partners</i>			
<i>dont OMNES CAPITAL</i>			
<i>dont Bpifrance Investissement</i>			
<i>dont Mohammed Khoso Baluch</i>	2 125		2 125
<i>dont Laurent Higuieret</i>			
Prix de l'exercice des BSA/BSPCE	Note 1	Note 1	
Nombre d'actions souscrites	0	0	0
Nombre total de BSA/BSPCE annulés ou caducs	0	2 750	0
Nombre total de BSA/BSPCE restants	1 235 531	11 750	1 247 281
Nombre total d'actions pouvant être souscrites	1 278 531	235 000	1 513 531

Note 1 : le prix d'exercice des différentes catégories de BSA et BSPCE est indiqué dans les notes figurant ci-dessus, sous les tableaux 21.1.4.1 et 21.1.4.2.

21.1.5. Droits d'acquisition et/ou obligations attachés au capital émis mais non libéré et engagement d'augmentation du capital

Les résolutions d'émission approuvées par les assemblées générales des 15 avril 2014 et 25 juillet 2014 statuant à titre extraordinaire sont synthétisées ci-dessous :

	Durée de validité	Plafond	Modalités de détermination du prix d'émission
Emission d'actions et/ou de valeurs mobilières donnant accès au capital de la société et/ou à une émission de valeurs mobilières, avec suppression du droit préférentiel de souscription, par voie d'offre au public (L. 225-136 C.com.)	26 mois	250 000 € (1) (2)	Se référer au (4)
Emission d'actions et/ou de valeurs mobilières donnant accès au capital de la société et/ou à une émission de valeurs mobilières donnant droit à l'attribution de titres de créance, avec maintien du droit préférentiel de souscription (L. 225-129-2 C.com.)	26 mois	250 000 € (1)	
Augmentation du capital social par incorporation de primes, réserves, bénéfices ou autres (L. 225-130 C.com.)	26 mois	250 000 € (1) et dans la limite de 10% du capital social par an	
Emission d'actions et/ou de valeurs mobilières donnant accès au capital de la société et/ou de valeurs mobilières donnant accès au capital de la société et/ou à une émission de valeurs mobilières donnant droit à l'attribution de titres de créance avec suppression du droit préférentiel de souscription au profit d'une catégorie de personnes (L. 225-138 C.com.)	18 mois	250 000 € (1) (5)	Se référer au (6)
Emission d'actions et/ou de valeurs mobilières donnant accès au capital de la société et/ou à une émission de valeurs mobilières donnant droit à l'attribution de titres de créance, avec suppression du droit préférentiel de souscription par voie d'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) (L. 225-136 C.com.)	26 mois	250 000 € (1) et dans la limite de 20% du capital social par an	Se référer au (6)
Délégation au Conseil d'administration à l'effet de procéder, en une ou plusieurs fois, à une augmentation de capital par émission d'actions et/ou de valeurs mobilières donnant accès au capital de la société et/ou à une émission de valeurs mobilières, avec suppression du droit préférentiel de souscription au profit d'une catégorie de personnes constituée des partenaires stratégiques de la Société	18 mois	250 000 € (1)	Se référer au (4)
Délégation au Conseil d'administration à l'effet d'augmenter le nombre de titres à émettre en cas d'augmentation de capital avec ou sans droit préférentiel de souscription (L. 225-135-1 C.com.)	26 mois	15% de l'émission initiale (1) (8)	Même prix que l'émission initiale
Délégation au Conseil d'administration à l'effet de procéder à une réduction de capital social par annulation des actions auto-détenues (L. 225-209 C.com.)	18 mois	Dans la limite de 10% du capital social pendant une période de 24 mois	
Délégation au Conseil d'administration à l'effet d'émettre et d'attribuer, en une ou plusieurs fois, des bons de souscription de parts de créateurs d'entreprise (les «BSPCE») avec suppression du droit préférentiel de souscription au profit d'une catégorie de personnes (L. 225-138 C.com.)	18 mois	15 500 € (3)	Se référer au (7)

Délégation au Conseil d'administration à l'effet d'émettre et d'attribuer, en une ou plusieurs fois, des actions gratuites, à émettre ou existantes (les « Actions Gratuites ») avec suppression du droit préférentiel de souscription au profit d'une catégorie de personnes (L. 225-	38 mois	15 500 € (3) et dans la limite de 5 % du capital social par an	
Autorisation à conférer au Conseil d'administration à l'effet de fixer le prix d'émission des valeurs mobilières qui seraient émises avec suppression du droit préférentiel de souscription	26 mois	10% du capital social	Se référer au (9)
Autorisation au Conseil d'administration à l'effet d'émettre et d'attribuer, en une ou plusieurs fois, des bons de souscription d'actions ordinaires (les « Bons ») avec suppression du droit préférentiel de souscription au profit d'une catégorie de personnes (L. 225-138 C.com.)	jusqu'à la première cotation des actions de la Société sur le marché Euronext Paris	15 500 € (3)	Se référer au (10)
Délégation au Conseil d'administration à l'effet d'émettre et d'attribuer, en une ou plusieurs fois, des bons de souscription de parts de créateurs d'entreprise (les « BSPCE ») avec suppression du droit préférentiel de souscription au profit d'une catégorie de personnes (L. 225-138 C.com.)	jusqu'à la première cotation des actions de la Société sur le marché Euronext Paris	15 500 € (3)	Se référer au (11)

- (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 250 000 €. Le montant nominal global des émissions de valeurs mobilières représentatives de créances (telles que notamment des bons de souscription d'obligations convertibles ou remboursables en actions) sur la Société donnant accès au capital de la Société ne pourra pour sa part excéder 100 000 000 €.
- (2) Le Conseil d'administration pourra décider, le cas échéant, d'augmenter le nombre d'actions nouvelles d'un montant maximal supplémentaire de 15% du nombre d'actions initialement fixé dans le cadre d'une augmentation de capital réalisée sur la base de cette résolution, aux fins de répondre aux demandes excédentaires exprimées dans le cadre d'une offre au public, au titre d'une « Clause d'Extension » conforme aux pratiques de marché.
- (3) 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 15 500 €, par émission d'un maximum de 775 000 titres.
- (4) Le prix d'émission sera déterminé comme suit :
- au titre de l'augmentation de capital à réaliser à l'occasion de l'admission des actions de la Société aux négociations sur le marché d'Euronext à Paris (l'« **Introduction en Bourse** »), 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'ordres »,
 - postérieurement à l'Introduction en Bourse, la somme revenant ou devant revenir à la Société pour chacune des actions qui sera émise ou créée par souscription, conversion, échange, remboursement, exercice de bons ou autres, devra être au moins égale à un montant déterminé conformément à la réglementation applicable au jour de l'émission (à ce jour la moyenne pondérée des cours des trois dernières séances de bourse précédant sa fixation, éventuellement diminuée d'une décote maximale de 5%, conformément à l'article R. 225-119 du Code de commerce), sous réserve de l'exception indiquée à la note 9.
- (5) Le droit préférentiel de souscription des actionnaires a été supprimé au profit de personnes physiques ou morales ou d'OPCVM, français ou étrangers (i) investissant de manière habituelle dans des valeurs de

croissance cotées sur un marché réglementé ou un système multilatéral de négociation (type Alternext), en France ou à l'étranger, dont la capitalisation boursière n'excède pas lorsqu'elles sont cotées 500 M€ ou non cotées et qualifiant de « PME communautaires » au sens de l'annexe I au Règlement (CE) n° 800/2008 de la Commission Européenne du 6 août 2008 et/ou salariés et/ou consultants de la Société, (ii) pour un montant de souscription unitaire supérieur à 50 000 € (prime d'émission comprise) pour les personnes morales et les OPCVM, et supérieur à 10 000 € (prime d'émission comprise) pour les personnes physiques.

- (6) Le prix d'émission des valeurs mobilières susceptibles d'être émises en vertu de cette délégation sera fixé par le Conseil d'administration en fonction d'une méthode multicritère sans que le prix de souscription des actions ne puisse être inférieur à 75% de la moyenne pondérée des cours des vingt (20) dernières séances de bourse précédant le jour de la fixation du prix d'émission, et que le prix d'émission des valeurs mobilières donnant accès au capital sera tel que la somme perçue immédiatement par la Société lors de cette émission, majorée, le cas échéant, de celle susceptible d'être perçue ultérieurement par elle, pour chaque action émise en conséquence de l'émission de ces valeurs mobilières, ne puisse être inférieur à 75% de la moyenne pondérée des cours des vingt (20) dernières séances de bourse précédant le jour de la fixation du prix d'émission.
- (7) Le prix d'achat ou de souscription des actions sera égal au prix déterminé par le Conseil d'administration, conformément aux dispositions de l'article L. 225-177 du Code de commerce, par référence au prix de vente d'une action à la clôture sur le marché d'Euronext à Paris le jour précédant celui de la décision du conseil d'attribuer les Options, Bons ou BSPCE sans pouvoir être inférieur à 80% de la moyenne des cours cotés aux vingt séances de bourse précédant le jour où l'Option, les BSPCE, ou les Bons sont consentis / attribués.
- (8) 15 % ou toute autre fraction qui aurait été déterminée par décret.
- (9) Par exception à la note 4, dans la limite de 10% du capital social de la Société, le Conseil d'administration pourra fixer le prix d'émission des valeurs mobilières selon les modalités suivantes :
- le prix sera déterminé en fonction d'une méthode multicritère sans que le prix de souscription des actions ne puisse être inférieur à 75% de la moyenne pondérée des cours des vingt (20) dernières séances de bourse précédant le jour de la fixation du prix d'émission ;
 - le prix sera tel que la somme perçue immédiatement par la Société lors de cette émission, majorée, le cas échéant, de celle susceptible d'être perçue ultérieurement par elle pour chaque action émise en conséquence de l'émission de ces valeurs mobilières ne puisse être inférieur à 75% de la moyenne pondérée des cours des vingt (20) dernières séances de bourse précédant le jour de la fixation du prix d'émission.
- (10) Le prix d'émission d'un BSA sera déterminé par le Conseil d'administration au jour de l'émission dudit BSA en fonction des caractéristiques de ce dernier et sera en tout état de cause au moins égal à 5 % du prix de souscription (prime d'émission incluse) de l'action à laquelle le BSA donnera droit.

Le montant nominal maximum des augmentations de capital susceptibles d'être réalisées immédiatement ou à terme en vertu de la délégation donnée par l'assemblée du 25 juillet 2014 est (i) de 15 500 € et (ii) ne peut excéder, avec les titres susceptibles d'être émis par exercice des bons de souscription de parts de créateurs d'entreprises et les bons de souscription d'actions existant au 25 juillet 2014, 5% du capital sur une base pleinement diluée, étant précisé que le montant nominal maximum global des augmentations de capital susceptibles d'être réalisées en vertu de cette délégation viendra s'imputer automatiquement sur ce plafond nominal global.

Chaque BSA donnera le droit de souscrire à une (1) action ordinaire nouvelle à un prix déterminé par le Conseil d'administration au moment de leur émission déterminé comme suit : (i) en l'absence d'émission d'actions ou de valeurs mobilières donnant accès au capital intervenue entre le 25 juillet 2014, date de l'assemblée générale ayant autorisé cette délégation, et la mise en œuvre de la délégation, ce prix sera égal à quatre euros (4 €) par action ordinaire nouvelle et (ii) en cas d'émissions d'actions ou de valeurs

mobilières donnant accès au capital intervenues entre le 25 juillet 2014 et la mise en œuvre de la délégation, ce prix sera égal au prix de souscription moyen pondéré des actions émises dans le cadre de ces émissions ou par exercice desdites valeurs mobilières.

Cette délégation est valable jusqu'à la première cotation des actions de la Société sur le marché Euronext Paris et ne pourra pas excéder une durée de 18 mois à compter du 25 juillet 2014.

- (11) *Le prix d'émission d'un BSPCE sera déterminé par le Conseil d'administration au jour de l'émission dudit BSPCE en fonction des caractéristiques de ce dernier et sera en tout état de cause au moins égal à 5 % du prix de souscription (prime d'émission incluse) de l'action à laquelle le BSPCE donnera droit.*

Le montant nominal maximum des augmentations de capital susceptibles d'être réalisées immédiatement ou à terme en vertu de la délégation donnée par l'assemblée du 25 juillet 2014 est (i) de 15 500 € et (ii) ne peut excéder, avec les titres susceptibles d'être émis par exercice des bons de souscription de parts de créateurs d'entreprises et les bons de souscription d'actions existant à la date de ladite assemblée, 5% du capital sur une base pleinement diluée, étant précisé que le montant nominal maximum global des augmentations de capital susceptibles d'être réalisées en vertu de cette délégation viendra s'imputer automatiquement sur ce plafond nominal global.

Chaque BSPCE donne le droit de souscrire à une (1) action ordinaire nouvelle à un prix déterminé par le Conseil d'administration au moment de leur attribution étant précisé (i) qu'en l'absence d'une émission d'actions ou de valeurs mobilières donnant accès au capital intervenue entre le 25 juillet 2014 et la mise en œuvre de la délégation, ce prix sera égal à quatre euros (4 €) par action ordinaire nouvelle et (ii) qu'en cas d'émissions d'actions ou de valeurs mobilières donnant accès au capital intervenues entre le 25 juillet 2014 et la mise en œuvre de la délégation, ce prix sera égal au prix de souscription moyen pondéré des actions émises dans le cadre de ces émissions ou par exercice desdites valeurs mobilières, sous réserve du respect des dispositions de l'article 163 bis G du Code général des impôts.

Cette délégation est valable jusqu'à la première cotation des actions de la Société sur le marché Euronext Paris et ne pourra pas excéder une durée de 18 mois à compter du 25 juillet 2014.

Il est précisé que la délégation conférée par l'assemblée générale extraordinaire du 26 mai 2014 à l'effet d'émettre les BSA MS a été intégralement utilisée par le Conseil d'administration du 26 mai 2014 qui a émis 1 088 531 BSA MS au profit de Merck Santé.

Enfin, l'assemblée générale du 25 juillet 2014 a délégué sa compétence au Conseil d'administration à l'effet d'émettre et d'attribuer, en une ou plusieurs fois, un maximum de 220 000 BSA_{2014-KREOS} (se référer à la Section 21.1.4.1 « Plan de bons de souscription d'actions » pour une description des modalités de détermination du prix d'exercice des BSA_{2014-KREOS}). Le même jour, le Conseil d'administration a attribué 137 500 BSA_{2014-KREOS} à Kreos. 82 500 BSA Kreos restent ainsi à attribuer, la délégation étant valable pendant une durée de 18 mois à compter de l'assemblée du 25 juillet 2014.

21.1.6. Informations relatives au capital des sociétés du Groupe 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.

21.1.7. Evolution du capital social

21.1.7.1. Tableau d'évolution du capital social au cours des trois derniers exercices

Date	Nature des opérations	Capital en €	Prime d'émission en €	Nombre d'actions créées	Nombre d'actions composant le capital	Valeur nominale en €	Capital social en €	Prix d'émission en €
11/07/2011	Exercice BSA <small>tranche2</small>	38 998,00 €	5 160 995,32 €	77 996	389 990	0,50 €	194 997,00 €	66,67 €
28/03/2014	Réduction de capital	- 39 001,00 €			389 990	0,40 €	155 996,00 €	NA
28/03/2014	Division de la valeur nominale			7 409 810	7 799 800	0,02 €	155 996,00 €	NA
23/05/2014	Conversion de 30 472 OC	12 914,44 €		645 722	8 445 522	0,02 €	168 910,44 €	4 € (*)
25/07/2014	Conversion du solde des OC	56 252,68 €		2 812 634	11 258 156	0,02 €	225 163,12 €	4 € (**)
25/07/2014	Augmentation de capital	25 000,00 €	4 975 000,00 €	1 250 000	12 508 156	0,02 €	250 163,12 €	4,00 €

(*) Le prix de souscription des actions par conversion des OC était de 4 €, les intérêts courus jusqu'au 30 avril 2014 ont été capitalisés, conformément au contrat d'émission d'OC tel que modifié (cf. section 21.1.4.3 « Obligations convertibles » du présent document de base).

(**) Le prix de souscription des actions par conversion des OC était de 4 €, les intérêts courus jusqu'au 25 juillet 2014 ont été capitalisés, conformément au contrat d'émission d'OC tel que modifié (cf. section 21.1.4.3 « Obligations convertibles » du présent document de base).

21.1.7.2. Modifications intervenues dans la répartition du capital au cours des trois derniers exercices

	31/12/2011	31/12/2012	31/12/2013
Actionnaires	% Capital & DV	% Capital & DV	% Capital & DV
TOTAL FONDATEURS ET MANAGERS	38,46%	38,46%	38,46%
Thomas KUHN	19,23%	19,23%	19,23%
Sébastien BOLZE	4,81%	4,81%	4,81%
Pascale FOUQUERAY	4,81%	4,81%	4,81%
Sophie BOZEC	4,81%	4,81%	4,81%
Pascale MALGOUYRES	4,81%	4,81%	4,81%
TOTAL INVESTISSEURS FINANCIERS	61,54%	61,54%	61,54%
Edmond de Rothschild Investment Partners	30,77%	30,77%	30,77%
OMNES CAPITAL	11,54%	11,54%	11,54%
Bpifrance Investissement	19,23%	19,23%	19,23%
TOTAL SALARIES			
TOTAL AUTRES ADMINISTRATEURS			
Thierry Hercend			
Mohammed Khoso Baluch			
TOTAL	100,00%	100,00%	100,00%

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

Se reporter au paragraphe figurant à la section 18.1 « Répartition du capital et des droits de vote » du présent document de base.

21.2. Acte constitutif et statuts

21.2.1. Objet social

La Société a pour objet, tant en France qu'à l'étranger :

- La recherche et développement de nouvelles stratégies thérapeutiques pour l'homme, la fabrication par sous-traitance et la commercialisation sous toutes ses formes de spécialités pharmaceutiques préalablement testées dans le cadre d'études précliniques et cliniques, ainsi que toutes activités en matière de recherche appliquée et de développement médical,

de dépôt et d'acquisition de tous brevets, marques et droits relevant de la propriété industrielle ;

- Le conseil et la réalisation d'études de marchés et d'études relatives à la réglementation pharmaceutique et au développement pharmaceutique et clinique ;
- La participation de la Société, par tous moyens, directement ou indirectement, dans toutes opérations pouvant se rattacher à son objet par voie de création de sociétés nouvelles, d'apport, de souscription ou d'achats de titres ou droits sociaux, de fusion ou autrement, de création, d'acquisition, de location, de prise en location-gérance de tous fonds de commerce ou établissements ; la prise, l'acquisition, l'exploitation ou la cession de tous procédés et brevets concernant ces activités.

Et généralement, toutes opérations industrielles, commerciales, financières, civiles, mobilières ou immobilières, pouvant se rattacher directement ou indirectement à l'objet social ou à tout objet similaire ou connexe.

21.2.2. Dispositions statutaires ou autres relatives aux membres des organes d'administration et de direction

21.2.2.1. Conseil d'administration

21.2.2.1.1. Nomination des membres du Conseil d'administration

La Société est administrée par un Conseil d'administration composé de 3 à 18 membres, personnes physiques ou morales, sous réserve de la dérogation prévue par la loi en cas de fusion.

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.

Les personnes âgées de plus de 70 ans ne peuvent être administrateurs. Lorsqu'elles dépassent cet âge en cours de mandat portant ainsi à plus du tiers des administrateurs le nombre d'administrateurs âgés de plus de 70 ans, alors l'administrateur le plus âgé est réputé démissionnaire d'office.

Les administrateurs peuvent être actionnaires ou non de la Société.

En cours de vie sociale, les administrateurs sont nommés sur décision de l'assemblée générale ordinaire. La durée des fonctions des administrateurs est de trois (3) années ; elles prennent fin à l'issue de la réunion de l'assemblée générale ordinaire appelée à statuer sur les comptes de l'exercice écoulé et tenue dans l'année au cours de laquelle expire leur mandat.

En cas de vacance par décès ou démission d'un ou plusieurs sièges d'administrateurs, le Conseil d'administration pourra, entre deux décisions collectives d'associés, procéder à des nominations à titre provisoire par cooptation. Ces nominations sont alors soumises à la ratification de la plus

prochaine assemblée général ordinaire. L'administrateur nommé en remplacement exerce ses fonctions pour le temps restant à courir du mandat de son prédécesseur.

Les administrateurs sont rééligibles. Ils peuvent être révoqués à tout moment par décision de l'assemblée générale ordinaire.

21.2.2.1.2. Délibération du Conseil d'administration

Le Conseil d'administration se réunit aussi souvent que l'intérêt de la Société l'exige et au minimum quatre fois par an, sur la convocation de son Président. Le Directeur général à tout moment, ou le tiers des administrateurs si le conseil ne s'est pas réuni depuis plus de deux mois, peuvent demander au Président de convoquer le Conseil d'administration sur un ordre du jour déterminé.

Les convocations sont faites par écrit (télécopie, lettre simple, e-mail) au moins cinq jours ouvrés avant la réunion du Conseil d'administration sur première convocation ou deux jours ouvrés avant la réunion du Conseil d'administration sur seconde convocation. En cas d'urgence ou si l'ensemble des administrateurs l'acceptent, les délais de convocation ci-dessus peuvent être raccourcis.

La réunion a lieu au siège social, soit en tout autre endroit indiqué dans la convocation. Dans les limites prévues par la loi, le Conseil d'administration peut se réunir et délibérer par tous moyens dont notamment vidéo, télex, télécopie, téléconférence, visioconférence, Internet et autres. Sont 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 permettant leur identification et garantissant leur participation effective selon les conditions définies par le règlement intérieur du Conseil d'administration.

La présence de la moitié au moins des membres en fonctions est nécessaire pour la validité des délibérations. Il est tenu un registre de présence signé par les administrateurs assistant à la séance.

Les décisions sont prises à la majorité des voix des membres présents ou représentés. La voix du Président du Conseil d'administration est prépondérante.

Les délibérations du conseil sont constatées par des procès-verbaux inscrits sur un registre spécial et signées par le Président de séance et au moins par un administrateur ou, en cas d'empêchement du Président, par deux administrateurs au moins.

Les copies ou extraits des procès verbaux des délibérations sont valablement certifiés par le Président du Conseil d'administration, le Directeur Général, ou un fondé de pouvoir habilité à cet effet.

21.2.2.1.3. Pouvoirs du Conseil d'administration

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.

Le Conseil d'administration procède aux contrôles et vérifications qu'il juge opportuns.

Chaque Administrateur doit recevoir les informations nécessaires à l'accomplissement de sa mission et peut obtenir, auprès de la Direction Générale, tous les documents qu'il estime utiles.

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 ou excèdent les limitations de pouvoirs statutaires qui lui sont applicables, si elle ne prouve que le tiers savait que l'acte dépassait cet objet ou ces limitations, ou qu'il ne pouvait l'ignorer compte tenu des circonstances.

Le Président représente le Conseil d'administration. Il organise et dirige les travaux de celui-ci dont il rend compte à l'Assemblée Générale et exécute ses décisions.

Il veille au bon fonctionnement du Conseil d'administration et s'assure que les Administrateurs sont en mesure de remplir leur mission.

Les cautions, avals et garanties, donnés par la Société, font obligatoirement l'objet d'une autorisation du Conseil d'administration.

Le Conseil d'administration a la qualité pour décider l'émission d'obligations.

Les dispositions des articles L 225-38 du Code de commerce sont applicables aux conventions conclues, directement ou par personnes interposées, entre la Société et l'un de ses Administrateurs ou directeurs généraux.

21.2.2.2. Direction générale

21.2.2.2.1. Directeur Général

Nomination - Révocation

En fonction du choix effectué par le Conseil d'administration, la direction générale est assurée, soit par le Président, soit par une personne physique, nommée par le Conseil d'administration et portant sur le titre de Directeur Général qui peut être administrateur ou non.

Lorsque le Conseil d'administration choisit la dissociation des fonctions de Président et de Directeur Général, il procède à la nomination du Directeur Général, fixe la durée de son mandat, détermine sa rémunération et, le cas échéant, les limitations de ses pouvoirs.

Pour l'exercice de ses fonctions, le Directeur Général doit être âgé de moins de 65 ans. Lorsqu'au cours de ses fonctions cette limite d'âge est atteinte, le Directeur Général sera réputé démissionnaire d'office.

Le Directeur Général est révocable à tout moment par le Conseil d'administration. Lorsque le Directeur Général n'assume pas les fonctions de Président du Conseil d'administration, sa révocation peut donner lieu à des dommages et intérêts, si elle est décidée sans juste motif.

Pouvoirs

Lorsque la Direction Générale de la Société est assumée par le Président du Conseil d'administration les présentes dispositions lui sont applicables.

Le Directeur Général est investi des pouvoirs les plus étendus pour agir en toute circonstance au nom de la Société. Il exerce ces pouvoirs dans la limite de l'objet social et sous réserve de ceux que la loi et les statuts attribuent expressément aux Assemblées d'actionnaires et au Conseil d'administration ainsi que les éventuelles limitations de pouvoirs qui lui sont imposées par le Conseil d'administration.

Le Directeur Général 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.

21.2.2.3. Directeurs Généraux délégués

Sur proposition du Directeur Général, que cette fonction soit assumée par le Président du Conseil d'administration ou par une autre personne, le Conseil d'administration peut nommer une ou plusieurs personnes physiques chargés d'assister le Directeur Général avec le titre de Directeur Général Délégué.

A l'égard des tiers, le ou les Directeurs Généraux Délégués disposent des mêmes pouvoirs que le Directeur Général sous réserve, le cas échéant, des limitations de pouvoirs spécifiques qui leur seraient imposées par le Conseil d'administration.

En cas de cessation des fonctions ou d'empêchement du Directeur Général, les Directeurs Généraux Délégués conservent, sauf décision contraire du Conseil d'administration, leurs fonctions et leurs attributions jusqu'à la nomination d'un nouveau Directeur Général.

21.2.3. Droits, privilèges et restrictions attachés aux actions de la Société

21.2.3.1. Formes des titres

Les actions sont nominatives ou au porteur, au choix de l'actionnaire, sous réserve des dispositions légales et réglementaires en vigueur. Les actions non entièrement libérées revêtent obligatoirement la forme nominative.

21.2.3.2. Droits de vote

Le droit de vote attaché aux actions est proportionnel à la quotité du capital qu'elles représentent et chaque action donne droit à une voix au moins, sous réserve de l'application des dispositions légales et réglementaires.

21.2.3.3. Droits aux dividendes et profits

Chaque action donne droit, dans la propriété de l'actif social, dans le partage des bénéfices et dans le boni de liquidation, à une part proportionnelle à la quotité du capital social qu'elle représente.

21.2.3.4. Droits préférentiels de souscription

Les actions de la Société comportent toutes un droit préférentiel de souscription aux augmentations de capital.

21.2.3.5. Limitation des droits de vote

Néant.

21.2.3.6. Titres au porteur indentifiabiles

La Société est en droit, dans les conditions légales et réglementaires en vigueur, de demander à tout moment, contre rémunération à sa charge, au dépositaire central qui assure la tenue du compte émission de ses titres, le nom ou la dénomination sociale, la nationalité, l'année de naissance ou l'année de constitution, 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 détenus par chacun d'eux, et le cas échéant, les restrictions dont les titres peuvent être frappés et plus généralement à faire usage des dispositions de l'article L. 228-2 du Code de commerce prévues en matière d'identification des détenteurs de titres conférant immédiatement ou à terme le droit de vote dans ses propres assemblées d'actionnaires.

21.2.3.7. Rachat par la Société de ses propres actions

Se référer à la section 21.1.3 « Nombre, valeur comptable et valeur nominale des actions détenues par la Société ou pour son compte » du présent document de base.

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

21.2.5.1. Règles communes à toutes les assemblées générales

Les assemblées d'actionnaires sont convoquées dans les conditions fixées par la loi.

Les assemblées générales sont réunies au siège social ou en tout autre lieu suivant les indications figurant dans les avis et les lettres de convocation, en France ou à l'étranger.

L'ordre du jour est arrêté conformément aux dispositions légales et réglementaires en vigueur.

Un actionnaire peut donner procuration à l'effet de se faire représenter lors de toute assemblée générale conformément aux dispositions légales en vigueur. La procuration spécifique pour chaque assemblée est signée par le mandant qui indique ses nom, prénoms et domicile.

Pour toute procuration d'un actionnaire sans indication de mandataire, le Président de l'assemblée générale émet un vote favorable à l'adoption des projets de résolutions présentés ou agréés par le Conseil d'administration et un vote défavorable à l'adoption de tous les autres projets de résolutions.

Le vote par correspondance s'exerce selon les conditions et modalités fixées par les dispositions législatives et réglementaires. Les personnes morales participent aux assemblées par leurs

représentants légaux ou par toute autre personne dûment et régulièrement habilitée par ces derniers.

Les assemblées sont présidées par le Président du Conseil d'administration. En son absence, l'assemblée élit elle-même son Président.

Les fonctions de scrutateurs sont remplies par les deux membres présents et acceptants de l'assemblée qui disposent du plus grand nombre de voix tant en leur nom que comme mandataire. A défaut d'acceptation, l'assemblée élit elle-même ses scrutateurs.

Le bureau désigne le secrétaire, qui peut être choisi en dehors des actionnaires.

Il est tenu une feuille de présence dans les conditions prévues par la loi.

Les délibérations de l'assemblée générale sont constatées par des procès-verbaux signés par les membres du bureau ; ces procès-verbaux doivent être inscrits sur un registre tenu conformément aux dispositions réglementaires.

21.2.5.2. Dispositions particulières aux assemblées générales ordinaires

L'assemblée générale ordinaire se compose de tous les actionnaires quel que soit le nombre de leurs actions, pourvu qu'elles aient été libérées des versements exigibles.

Pour délibérer valablement, l'assemblée doit être composée d'un nombre d'actionnaires représentant le cinquième au moins des actions ayant le droit de vote.

Si cette condition n'est pas remplie, l'assemblée générale est convoquée de nouveau selon les formes exposées ci-dessus. Dans cette seconde réunion, les délibérations, prises sur le même ordre du jour que la précédente réunion, sont valables quel que soit le nombre d'actions représentées.

Les délibérations de l'assemblée générale ordinaire sont prises à la majorité des voix des actionnaires présents ou représentés.

L'assemblée générale ordinaire peut prendre toutes les décisions autres que celles ayant pour effet de modifier directement ou indirectement les statuts.

Elle est réunie au moins une fois par an, dans les six mois de la clôture de l'exercice social, pour statuer sur les comptes annuels, sauf prolongation de ce délai par ordonnance du Président du Tribunal de commerce statuant sur requête du Conseil d'administration.

21.2.5.3. Dispositions particulières aux assemblées générales extraordinaires

L'assemblée générale extraordinaire est seule habilitée à prendre ayant pour effet de modifier directement ou indirectement les statuts.

L'assemblée générale extraordinaire se compose de tous les actionnaires quel que soit le nombre de leurs actions, pourvu qu'elles aient été libérées des versements exigibles.

Pour délibérer valablement sur première convocation, l'assemblée doit être composée d'un nombre d'actionnaires représentant le quart au moins des actions ayant le droit de vote.

Si cette condition n'est pas remplie, l'assemblée générale est ajournée et convoquée de nouveau selon les formes prescrites à l'article 21. Dans cette seconde réunion et le cas échéant les réunions suivantes, les délibérations, prises sur le même ordre du jour que la précédente réunion, sont valables l'assemblée est composée d'un nombre d'actionnaires représentant le cinquième au moins des actions ayant le droit de vote. A défaut de quorum, la deuxième assemblée peut être prorogée à une date postérieure de deux mois au plus à celle à laquelle elle avait été convoquée.

Les délibérations de l'assemblée générale extraordinaire sont prises à la majorité des deux tiers des voix des actionnaires présents ou représentés.

Par exception, l'assemblée générale extraordinaire peut statuer aux conditions de quorum et de majorité prévues pour les assemblées générales ordinaires lorsque l'augmentation de capital a lieu par incorporation de réserves, bénéfices ou primes d'émission.

21.2.6. Dispositifs permettant de retarder, différer ou empêcher un changement de contrôle

Les statuts de la Société ne contiennent pas de dispositif permettant de retarder, différer ou empêcher un changement de contrôle.

21.2.7. Franchissements de seuils statutaires

Outre les obligations légales de déclaration de franchissement de seuils, toute personne physique ou morale, agissant seule ou de concert, qui vient à détenir, de quelque manière que ce soit au sens des articles L. 233-7 et suivants du Code de commerce, une fraction égale à 2 % du capital social ou des droits de vote, ou tout multiple de ce pourcentage, doit informer la Société du nombre total d'actions et de droits de vote de celle-ci qu'elle possède (ou qu'elle pourrait être amenée à posséder conformément au sens de l'article L. 233-7 du Code de commerce), avant et après l'opération ayant entraîné le franchissement dudit seuil, ainsi que la nature de cette opération. Cette déclaration sera réalisée au moyen d'une lettre recommandée avec demande d'avis de réception (ou par tout moyen équivalent pour les personnes résidant hors de France) adressée au siège social au plus tard avant la clôture des négociations du quatrième jour de bourse suivant le jour du franchissement du seuil de participation.

Cette obligation s'applique dans les mêmes conditions que celles prévues aux articles L. 233-7 et suivants du Code de commerce, chaque fois que la fraction du capital ou des droits de vote détenue devient inférieure à l'un des seuils prévus auxdits articles.

En cas de non respect des dispositions ci-dessus, l'actionnaire qui n'aurait pas procédé régulièrement à la déclaration est privé des droits de vote attachés aux actions excédant la fraction qui n'a pas été régulièrement déclarée pour toute assemblée générale des actionnaires qui se tiendrait, jusqu'à l'expiration du délai prévu par la loi et la réglementation en vigueur suivant la date de régularisation de la notification. Cette sanction ne sera appliquée que sur demande, consignée dans le procès-verbal de l'assemblée générale, d'un ou plusieurs actionnaires détenant trois pour cent (3%) au moins du capital de la Société.

21.2.8. Conditions particulières régissant les modifications du capital

Il n'existe aucune stipulation particulière dans les statuts de la Société régissant la modification de son capital et qui seraient plus strictes que les dispositions prévues par la loi.

22.CONTRATS IMPORTANTS

A l'exception des contrats décrits ci-dessous, la Société n'a conclu que des contrats relatifs au cours normal de ses affaires.

22.1. Contrat avec Merck Serono

La Société a conclu avec Merck Serono un contrat de cession et de licence en date du 19 mars 2009 amendé en dates du 30 juillet 2009, du 22 juin 2010, du 23 mai 2014 puis du 28 novembre 2014 (le « Contrat MS »), qui s'inscrit dans le cadre du « *spin-off* » des activités de recherche et développement de Merck Serono dans le domaine cardio-métabolique.

Aux termes du Contrat MS, Merck Serono a cédé certains brevets et concédé en licence d'autres brevets et du savoir-faire à la Société pour la recherche et développement, ainsi que la commercialisation de produits pharmaceutiques. Cette licence est exclusive pour une liste de 25 molécules, par programme, sélectionnées par la Société.

Afin de l'accompagner dans ses activités de recherche et développement et compte tenu de l'intérêt économique de Merck Serono dans le développement de Poxel, Merck Serono a versé à la Société un montant total non-remboursable de 7,2M€.

En contrepartie des droits qui lui ont été concédés dans le cadre du Contrat MS, la Société doit verser à Merck Serono :

- a. des redevances sur les ventes nettes de produits couverts par les brevets cédés ou concédés en licence par Merck Serono à un taux à un chiffre dans le haut de la fourchette (« *high single digit* ») pour l'Imeglimine, et à un taux à un chiffre dans le bas de la fourchette (« *low single digit* ») pour les autres projets ;
- b. un pourcentage des revenus issus de tout accord de partenariat relatif aux candidats médicaments couverts par les brevets cédés ou concédés en licence, à un taux à deux chiffres dans le bas de la fourchette (« *low double digit* »).

En cas de vente de la Société, cette dernière devait verser à Merck Serono un montant correspondant à un pourcentage du prix de vente des actions de la Société, à un taux à un chiffre dégressif en fonction dudit prix de vente. Cet engagement est valorisé dans les comptes présentés selon le référentiel IFRS (cf. note 11.4 des annexes aux états financiers IFRS présentées à la section 20.1 « Comptes IFRS établis pour les exercices clos les 31 décembre 2011, 31 décembre 2012 et 31 décembre 2013 » du présent document de base).

Toutefois, aux termes des avenants au contrat signés le 23 mai 2014 et le 28 novembre 2014 et en prévision de l'introduction en bourse de la Société, les parties sont convenues, en contrepartie de l'abandon par Merck Serono de ses droits en cas de vente de la Société, que cette dernière bénéficiera (i) de 1 088 531 bons de souscription d'actions lui donnant droit, dans le cadre de l'introduction en bourse, à la souscription de 1 088 531 actions ordinaires au prix de 4 € par action, représentant 7,69 % du capital social de la Société sur une base pleinement diluée préalablement à l'offre au public et (ii) d'une créance sur la Société devant servir à la libération des actions émises par exercice des BSA MS.

Cet engagement est valorisé dans les comptes présentés selon le référentiel IFRS au 30 juin 2014 (cf. note 11.4 des annexes aux états financiers semestriels IFRS présentées à la section 20.4 « Informations financières semestrielles » du présent document de base).

22.2. Contrat avec INC Research

La Société a conclu avec INC Research (« INC ») le 28 novembre 2012 un contrat cadre de prestations de recherche clinique (le « Contrat INC »).

Le Contrat INC, d'une durée de 5 ans, prévoit notamment que les données des études contenues sur les bases de données électroniques générées par INC dans le cadre des prestations de recherche seront la propriété de la Société.

Aux termes d'un bon de commande en date du 29 novembre 2012 la Société a confié à INC la conduite de l'étude PXL008-008 de Phase 2, relative à l'Imeglimine, incluant l'intégralité de la responsabilité opérationnelle, intitulée : « *A dose-ranging, Randomized, Double-blind, Placebo-controlled, Parallel-group, Multicenter Study of the Efficacy and Safety of 4 doses of Imeglimin after 24 Weeks of Treatment in Subjects with Type 2 Diabetes Mellitus* » (l'« Etude »), dont la Société est le promoteur.

L'Etude est conduite sur 82 sites dans 7 pays (dont les Etats-Unis et plusieurs pays européens) et réalisée en double aveugle versus placebo chez 400 patients.

22.3. Contrat avec Metabrain

La Société a conclu le 19 mars 2009 un contrat cadre de prestations de recherche (le « Contrat Metabrain ») avec Metabrain Research, société de recherche préclinique spécialisée dans les maladies métaboliques.

En application du Contrat Metabrain, la Société peut confier à Metabrain Research la réalisation de prestations de recherche préclinique notamment pour l'optimisation de composés appelés « Hits » ou « Leads » et la caractérisation de candidats au développement préclinique et clinique.

Le Contrat Metabrain, conclu pour une durée initiale de cinq ans, est renouvelable par tacite reconduction pour des périodes successives d'un an.

Il prévoit que la Société conserve la propriété de l'ensemble des résultats générés dans le cadre de la réalisation des prestations, ainsi que des composés chimiques synthétisés qui auront été ainsi obtenus.

Deux contrats d'application ont été conclus à ce jour :

- a.le premier en date du 19 mars 2009, amendé par avenant du 17 septembre 2010, portait notamment sur des programmes de recherche relatifs aux activateurs AMPK et aux agonistes de FXR et prévoit à titre de rémunération complémentaire pour Metabrain Research une part variable basée sur les résultats brevetés issus des recherches réalisées pour le compte de la Société dans la limite d'un plafond de 90 000 € par an par brevet sous réserve d'une exploitation commerciale ou de la conclusion d'un partenariat ; et
- b.le second en date du 22 avril 2011, amendé par avenants en date du 9 juillet 2012 et du 27 décembre 2013, concerne certaines prestations de recherche ponctuelles sollicitées par la Société.

22.4. Venture Loan avec Kreos Capital IV (UK) Limited

La Société a conclu le 25 juillet 2014 un contrat de *Venture Loan* (le « **Venture Loan** ») destiné à permettre à la Société de bénéficier d'un financement obligataire sous forme d'obligations non convertibles représentant un emprunt d'un montant de 8 000 K€ auquel la société Kreos Capital IV (UK) Limited (« **Kreos** ») s'est engagée à souscrire en deux tranches, comme suit :

- 5 000 K€ (la « Tranche A ») souscrits dès le 25 juillet 2014, remboursables sur 33 mois (dont les 9 premiers mois sans remboursement du capital) ; et
- 3 000 K€ (la « Tranche B »), en un seul ou plusieurs tirages, conditionnés à l'obtention par la Société d'un financement complémentaire d'au moins 12 000 K€ (en capital, par l'émission d'obligations convertibles, d'un prêt subordonné d'actionnaire ou enfin par un accord de licence conclu avec une société pharmaceutique), d'ici le 31 mars 2015 et remboursable sur 36 mois.

Les obligations supportent un taux d'intérêt fixe annuel de 11,25 % payables mensuellement et sont assorties de différents frais à la charge de la Société.

Aux termes du *Venture Loan*, la Société devait par ailleurs émettre au profit de la filiale de Kreos, la société Kreos Capital IV (Expert Fund) Limited un maximum 220 000 bons de souscription d'actions de préférence A, dont 137 500 ont été émis au moment de la libération de la Tranche A et dont un maximum de 82 500 devront être émis lors de la libération intégrale de la Tranche B (se référer à la Note 4 de la section 21.1.4.1 « Plan de bons de souscription d'actions » du présent document de base pour une description détaillée des modalités d'exercice de ces bons de souscription d'action).

Enfin, afin de garantir l'ensemble des obligations prises par la Société au titre du contrat de *Venture Loan*, celle-ci a consenti différentes sûretés relatives à sa propriété intellectuelle et à sa trésorerie : nantissement de comptes bancaires, nantissement de créances et nantissement de certains droits de propriété intellectuelle (se référer aux sections 11.2.4 « Brevets faisant l'objet d'un nantissement » et 11.4 « Autres éléments de propriété intellectuelle » pour le détail de ces nantissements).

23.INFORMATIONS PROVENANT DE TIERS, DECLARATIONS D'EXPERTS ET DECLARATIONS D'INTERETS

Néant

24.DOCUMENTS ACCESSIBLES AU PUBLIC

Des exemplaires du présent document de base sont disponibles sans frais au siège social de la Société, 200 avenue Jean Jaurès – 69007 Lyon.

Le présent document de base peut également être consulté sur le site Internet de la Société (www.poxel.com) et sur le site Internet de l'AMF (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'inscription des actions de la Société aux négociations sur le marché d'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.poxel.com).

25.INFORMATIONS SUR LES PARTICIPATIONS

A la date du présent document de base, la Société ne détient aucune participation dans le capital d'aucune autre société.

26.ANNEXE

26.1. Comptes statutaires établis pour les exercices clos les 31 décembre 2011, 31 décembre 2012 et 31 décembre 2013

26.1.1. Bilan - Actif

POXEL Bilan - Actif en euros	Notes	31/12/2013			31/12/2012	31/12/2011
		Montant	Amort. Prov.	Valeurs nettes comptables	Valeurs nettes comptables	Valeurs nettes comptables
Capital souscrit non appelé						
IMMOBILISATIONS INCORPORELLES						
Frais d'établissement						
Frais de développement						
Concessions, brevets, droits similaires	3	9 121	8 975	146	510	
Autres immobilisations incorporelles	3					
IMMOBILISATIONS CORPORELLES						
Terrains						
Constructions						
Installations techniq., matériel, outillage	3					
Autres immobilisations corporelles	3	80 437	59 871	20 566	32 211	39 535
Immobilisations en cours						
Avances et acomptes						
IMMOBILISATIONS FINANCIERES						
Autres immobilisations financières	3	8 618		8 618	12 539	8 915
TOTAL ACTIF IMMOBILISE		98 176	68 846	29 330	45 260	48 450
STOCKS ET EN-COURS						
Matières premières, approvisionnements						
Produits intermédiaires et finis						
Marchandises						
Avances, acomptes versés/commandes	4	1 226		1 226	1 099	1 702
CREANCES						
Créances clients & cptes rattachés	4					
Autres créances	4	4 143 078		4 143 078	3 170 814	3 532 797
Capital souscrit et appelé, non versé						
DIVERS						
Valeurs mobilières de placement	5	7 947 311		7 947 311	4 881 713	5 699 764
Disponibilités	5	19 504		19 504	58 276	782 896
COMPTES DE REGULARISATION						
Charges constatées d'avance	6	145 763		145 763	24 539	110 826
TOTAL ACTIF CIRCULANT		12 256 882		12 256 882	8 136 441	10 127 985
Ecarts de conversion actif						
TOTAL ACTIF		12 355 058	68 846	12 286 212	8 181 701	10 176 435

26.1.2. Bilan - Passif

POXEL Bilan - Passif en euros	Notes	31/12/2013	31/12/2012	31/12/2011
CAPITAUX PROPRES				
Capital social ou individuel	7	194 997	194 997	194 997
Primes d'émission, de fusion, d'apport	7	1 221 060	1 191 060	1 191 060
Réserves	7	16 643 048	16 643 048	16 643 048
Report à nouveau	7	(17 518 248)	(10 422 219)	(2 166 248)
RESULTAT DE L'EXERCICE (bénéfice ou perte)	7	(7 488 138)	(7 096 029)	(8 255 970)
Subventions d'investissements				
Provisions réglementées				
TOTAL CAPITAUX PROPRES		(6 947 281)	510 857	7 606 887
AUTRES FONDS PROPRES				
Produits des émissions de titres participatifs				
Avances conditionnées	10	930 225	900 000	100 000
TOTAL AUTRES FONDS PROPRES		930 225	900 000	100 000
PROVISIONS POUR RISQUES ET CHARGES				
Provisions pour risques				
Provisions pour charges				
TOTAL PROVISIONS				
DETTES				
Emprunts obligataires convertibles	11	13 485 558	3 337 330	
Autres emprunts obligataires				
Emprunts et dettes auprès des établissements de crédit	5	770	1 288	607
Emprunts, dettes fin. Divers (1)	13			
Avances et acomptes reçus sur commandes en cours				
Dettes fournisseurs et comptes rattachés	12	4 479 180	3 115 706	2 053 027
Dettes fiscales et sociales	12	337 760	316 520	395 777
Dettes sur immobilisations et comptes rattachés				
Autres dettes				
COMPTES DE REGULARISATION				
Produits constatés d'avance	14			20 137
TOTAL DETTES		18 303 268	6 770 844	2 469 548
Ecarts de conversion passif				
TOTAL PASSIF		12 286 212	8 181 701	10 176 435

26.1.3. Compte de résultat

POXEL Compte de résultat en euros	Notes	31/12/2013	31/12/2012	31/12/2011
PRODUITS D'EXPLOITATION				
Ventes de marchandises				
Production vendue				
CHIFFRE D'AFFAIRES NET				
Subventions d'exploitation	14.1	17 183	44 712	235 707
Reprises sur amortissements et provisions, transferts de charges	14.2	4 878	8 600	1 408
Autres produits		18	37	17
TOTAL DES PRODUITS D'EXPLOITATION		22 079	53 349	237 132
CHARGES D'EXPLOITATION				
Achats de marchandises				
Variation de stock de marchandises				
Achats matières premières, autres approvisionnements				
Variations de stock de matières premières et approvisionnements				
Autres achats et charges externes		8 620 791	8 283 407	10 231 963
Impôts, taxes et versements assimilés	14.3	12 954	12 484	10 595
Salaires et traitements	14.3	1 049 686	964 980	891 016
Charges sociales	14.3	323 475	259 389	241 782
DOTATIONS D'EXPLOITATION				
Dotations aux amortissements sur immobilisations	3	15 391	15 334	13 684
Dotations aux provisions sur actif circulant				
Dotations aux provisions pour risques et charges				
Autres charges	14.3	47 131	58 031	46 500
TOTAL DES CHARGES D'EXPLOITATION		10 069 428	9 593 626	11 435 540
RESULTAT D'EXPLOITATION		(10 047 349)	(9 540 277)	(11 198 408)
Produits financiers	15	105 928	123 431	245 020
Charges financières	15	460 868	24 690	14 801
RESULTAT FINANCIER		(354 940)	98 741	230 219
RESULTAT COURANT AVANT IMPOTS		(10 402 289)	(9 441 536)	(10 968 189)
Produits exceptionnels	16	315	34 669	
Charges exceptionnelles	16	29		1 771
RESULTAT EXCEPTIONNEL		286	34 669	(1 771)
Participation des salariés aux résultats de l'entreprise				
Impôts sur les bénéfices	17	(2 913 865)	(2 310 837)	(2 713 990)
BENEFICE OU PERTE DE L'EXERCICE		(7 488 138)	(7 096 029)	(8 255 970)

26.1.4. Tableau de flux de trésorerie

POXEL Tableau de flux de trésorerie en euros		Notes	31/12/2013	31/12/2012	31/12/2011
Flux de trésorerie générés par les activités opérationnelles					
Résultat net			(7 488 138)	(7 096 029)	(8 255 970)
(-) Elimination des amortissement des immobilisations incorporelles	3		(1 556)	(644)	(480)
(-) Elimination des amortissement des immobilisation corporelles	3		(13 836)	(14 691)	(13 204)
(-) Dotations provisions	9		-	-	-
(-) Reprises provisions	9		-	-	-
(-) Plus ou moins values sur cession d'immobilisations			-	-	-
Intérêts financiers capitalisés	11		(460 868)	(24 690)	-
Autres					
Capacité d'autofinancement			(7 011 878)	(7 056 004)	(8 242 286)
(-) Variation du besoin en fonds de roulement			(291 098)	(1 412 156)	38 112
Flux de trésorerie générés par l'exploitation			(6 720 780)	(5 643 848)	(8 280 398)
Flux de trésorerie générés par l'investissement					
Acquisition d'immobilisations incorporelles	3		(1 191)	(1 154)	-
Acquisition d'immobilisations corporelles	3		(2 191)	(7 366)	(11 405)
Acquisition/cession d'immobilisations financières	3		3 921	(3 624)	(934)
Cession d'immobilisations	3		-	-	-
Flux de trésorerie liés aux opérations d'investissement			539	(12 144)	(12 339)
Flux de trésorerie liés aux opérations de financement					
Augmentation de capital	7		-	-	5 199 993
Souscription de BSA	8		30 000	-	-
Encaissement d'avances conditionnées	10		35 225	800 000	100 000
Emission d'emprunts	11		-	-	-
Emission d'emprunts obligataire convertible en actions	11		9 687 360	3 312 640	-
			-	-	-
Remboursements d'emprunts et d'avances conditionnées	10		(5 000)	-	-
Autres flux de financement					
Flux de trésorerie liés aux opérations de financement			9 747 585	4 112 640	5 299 993
Incidences des variations des cours de devises					
Augmentation (Diminution de la trésorerie)			3 027 344	(1 543 352)	(2 992 744)
Trésorerie et équivalent de trésorerie à l'ouverture	5		4 938 701	6 482 053	9 474 797
Trésorerie et équivalent de trésorerie à la clôture	5		7 966 045	4 938 701	6 482 053
Augmentation (Diminution de la trésorerie)			3 027 344	(1 543 352)	(2 992 744)

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

Détail de la variation du BFR	31/12/2013	31/12/2012	31/12/2011
Autres actifs non courants			
Stocks			
Clients et comptes rattachés	-	-	-
Autres créances	972 392	(362 584)	399 245
Ecart de conversion Actif et Passif	-	-	-
Charges constatées d'avance	121 224	(86 287)	75 622
Dettes fournisseurs et comptes rattachés	(1 363 474)	(1 062 679)	(297 900)
Dettes fiscales et sociales	(21 240)	79 257	(118 718)
Autres créanciers et dettes diverses	-	20 137	(20 137)
Total Variations	(291 098)	(1 412 156)	38 112

26.1.6. Notes aux états financiers des comptes statutaires

(Sauf indication contraire les montants mentionnés dans cette note annexe sont en euros.)

Note 1 : Présentation de l'activité et des événements majeurs

Les informations ci-après constituent l'Annexe des comptes annuels faisant partie intégrante des états financiers de synthèse présentés pour les exercices clos le 31 décembre 2013, 31 décembre 2012 et 31 décembre 2011. Chacun de ces exercices a une durée de douze mois couvrant la période du 1er janvier au 31 décembre.

Les états financiers historiques pour les exercices clos les 31 décembre 2012 et 31 décembre 2011 ont été arrêtés respectivement les 24 avril 2013 et le 8 mars 2012. Ils ont été approuvés par les assemblées générales tenues respectivement les 26 juin 2013 et 21 juin 2012. Les comptes clos le 31 décembre 2013 ont été arrêtés le 28 mars 2014 et approuvés par l'assemblée générale du 15 avril 2014.

Les états financiers de synthèse sur 3 exercices (incorporant une annexe détaillée, établis dans le cadre du projet d'introduction en bourse des actions de la Société sur le marché d'Euronext à Paris), tels que présentés, ont été arrêtés par le Conseil d'administration de la Société le 28 mars 2014.

Les états financiers sont présentés en euros sauf indication contraire. Des arrondis sont faits pour le calcul de certaines données financières et autres informations contenues dans ces comptes. En conséquence, les chiffres indiqués sous forme de totaux dans certains tableaux peuvent ne pas être la somme exacte des chiffres qui les précèdent.

1.1 Information relative à la Société et à son activité

Créée en mars 2009 suite à un « spin-off » de Merck Serono, la société POXEL (société anonyme de droit français) a pour activité le développement de molécules innovantes et premières dans leur classe pour le traitement du diabète de type 2.

La société POXEL est ci-après dénommée la « Société ».

1.2 Evènements marquants

Exercice clos le 31 décembre 2013

- L'ensemble des trois tranches d'obligations convertibles (« OC ») prévues par le contrat signé le 31 octobre 2012 ont été émises et souscrites, portant le montant total de la dette (hors intérêts capitalisés) à 13 M€. Le Conseil d'administration tenu le 20 décembre 2013 a décidé de proroger l'échéance du contrat au plus tard au 30 juin 2014. Cf. note 11.

Exercice clos le 31 décembre 2012

- L'assemblée générale du 31 octobre 2012 a émis au profit de certains actionnaires un emprunt obligataire convertible en action d'un montant de 13 M€ composé de 162 500 OC d'une valeur nominale de 80 €, réparties en 3 tranches (cf. note 11). Au 31 décembre 2012, 3,3 M€ d'OC ont ainsi été émises et souscrites. Cf. note 11.

Exercice clos le 31 décembre 2011

- Le 7 juillet 2011, la Société a procédé à une augmentation de capital de 5 199 993 € (dont 38 998 € de nominal et 5 160 995 € de prime d'émission) du fait de l'exercice de 116 994 BSA « Tranche 2 ». Cf. note 7.

Note 2 : Principes, règles et méthodes comptables

2.1 Principe d'établissement des comptes

Les comptes de la Société ont été établis en conformité avec les dispositions du Code de Commerce (articles L123-12 à L123-28) et les règles générales d'établissement et de présentation des comptes annuels (PCG 99-03 modifié par les règlements émis ultérieurement par le Comité de la Réglementation Comptable).

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

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

- continuité de l'exploitation ;
- permanence des méthodes comptables d'un exercice à l'autre ;
- indépendance des exercices.

L'hypothèse de la continuité de l'exploitation a été retenue par le Conseil d'administration compte tenu :

- de la situation de trésorerie nette disponible au 31 décembre 2013 de +8,0 M€ ;

- du remboursement du crédit d'impôt recherche 2013 (2,9 M€) attendu sur le second semestre 2013 ;
- de la conversion automatique des obligations convertibles émises en 2012 dans le cadre du projet d'introduction en bourse de la Société ou de la prorogation de la date d'exigibilité de ces obligations convertibles au-delà de mars 2015.

Ces éléments devraient permettre à la Société de couvrir ses besoins jusqu'au mois de mars 2015.

La situation déficitaire historique de la Société s'explique par le caractère innovant des produits développés impliquant ainsi une phase de recherche de plusieurs années.

Afin de couvrir les besoins postérieurs, le Conseil d'administration a d'ores et déjà pris les mesures suivantes pour assurer le financement nécessaire au-delà de mars 2015 :

- projet d'introduction en bourse des actions de la Société sur le marché d'Euronext à Paris à la fin du second trimestre 2014 (cf. Note 22) ;
- poursuite d'une recherche d'investisseurs dans le cadre d'un placement privé au cas où les conditions de marché ne permettraient pas de réaliser l'introduction en bourse envisagée ;
- poursuite d'une recherche en vue de conclure des accords de partenariats relatifs à l'utilisation des technologies développées par la Société ;

Pour une meilleure compréhension des comptes présentés, les principaux modes et méthodes d'évaluation retenus sont précisés ci-après, notamment lorsque :

- un choix est offert par la législation ;
- une exception prévue par les textes est utilisée ;
- l'application d'une prescription comptable ne suffit pas pour donner une image fidèle ;
- il est dérogé aux prescriptions comptables.

2.2 Immobilisations incorporelles

Les immobilisations incorporelles sont principalement composées de logiciels.

Les immobilisations incorporelles sont évaluées à leur coût d'acquisition ou à leur coût de production. Elles sont amorties linéairement sur la durée de leur utilisation par la Société, soit :

Éléments	Durées d'amortissement
Licences et développement de Logiciels	1 à 3 ans

Les dépenses liées à l'enregistrement des brevets sont enregistrées en charges.

2.3 Immobilisations corporelles

Les immobilisations corporelles sont évaluées à leur coût d'acquisition (prix d'achat et frais accessoires) ou à leur coût de production par l'entreprise.

Les éléments d'actif font l'objet de plans d'amortissement déterminés selon la durée réelle d'utilisation du bien.

Les durées et modes d'amortissement retenus sont principalement les suivants :

Éléments	Durées d'amortissement
Installations et agencements	5 à 10 ans – Linéaire
Matériel informatique	1 à 3 ans – Linéaire
Mobilier	5 ans – Linéaire

2.4 Immobilisations financières

Les immobilisations financières sont constituées essentiellement de dépôts de garantie versés dans le cadre de contrats de location simple des locaux français.

Au 31 décembre 2011, 2012 et 2013, la Société ne possède pas de titres de participation.

2.5 Créances

Les créances sont évaluées à leur valeur nominale. Elles sont, le cas échéant, dépréciées au cas par cas par voie de provision pour tenir compte des difficultés de recouvrement auxquelles elles sont susceptibles de donner lieu.

Les autres créances comprennent la valeur nominale du crédit d'impôt recherche qui est enregistré à l'actif sur l'exercice d'acquisition correspondant à l'exercice au cours duquel des dépenses éligibles donnant naissance au crédit d'impôt ont été engagées.

2.6 Valeurs mobilières de placement

Les valeurs mobilières de placement figurent à l'actif pour leur valeur d'acquisition.

Les provisions pour dépréciation éventuelle sont déterminées par comparaison entre la valeur d'acquisition et la valeur probable de réalisation.

2.7 Trésorerie et équivalents de trésorerie

Pour les besoins du tableau de flux de trésorerie, la trésorerie et les équivalents de trésorerie sont définis comme égaux à la somme des postes d'actifs « Valeurs mobilières de placement » et « Disponibilités », dans la mesure où ces éléments sont disponibles à très court terme, et ne présentent pas de risque de perte de valeur en cas d'évolution des taux d'intérêts.

2.8 Opérations en devises étrangères

Les charges et produits en devises sont enregistrés pour leur contre-valeur à la date de l'opération.

Les créances et dettes en devises étrangères existantes à la clôture de l'exercice sont converties au cours en vigueur à cette date.

La différence résultant de la conversion des dettes et créances en devises à ce dernier cours est inscrite au bilan dans les postes « écarts de conversion » actifs et passifs. Les écarts de conversion - actif font l'objet le cas échéant d'une provision pour risques et charges d'un montant équivalent.

2.9 Provisions pour risques et charges

Ces provisions, enregistrées en conformité avec le règlement CRC N°2000-06, sont le cas échéant destinées à couvrir les risques et les charges que des événements en cours ou survenus rendent probables, dont le montant est quantifiable quant à leur objet, mais dont la réalisation, l'échéance ou le montant sont incertains.

2.10 Indemnités de départs à la retraite

Les montants des paiements futurs correspondant aux avantages accordés aux salariés sont évalués selon une méthode actuarielle, en prenant des hypothèses concernant l'évolution des salaires, l'âge de départ à la retraite, la mortalité, puis ces évaluations sont ramenées à leur valeur actuelle.

Ces engagements ne font pas l'objet de provisions mais figurent dans les engagements hors bilan (cf. Note 20.1).

2.11 Emprunts

Les emprunts sont valorisés à leur valeur nominale. Les frais d'émission des emprunts sont immédiatement pris en charge.

Les intérêts courus sont comptabilisés au passif, au taux d'intérêt prévu dans le contrat.

2.12 Subventions publiques à recevoir

Avances conditionnées

Les avances reçues d'organismes publics pour le financement des activités de recherche de la Société ou pour la prospection commerciale territoriale, dont les remboursements sont conditionnels, sont présentées au passif sous la rubrique « Autres fonds propres » et leurs caractéristiques sont détaillées en note 10.

En cas de constat d'échec prononcé, l'abandon de créance consenti est enregistré en subvention.

Subventions

Les subventions reçues sont enregistrées dès que la créance correspondante devient certaine, compte tenu des conditions posées à l'octroi de la subvention.

Les subventions d'exploitation sont enregistrées en produits courants en tenant compte, le cas échéant, du rythme des dépenses correspondantes de manière à respecter le principe de rattachement des charges aux produits.

Crédit d'impôt recherche

Des crédits d'impôt recherche sont octroyés aux entreprises par l'État français afin de les inciter à réaliser des recherches d'ordre technique et scientifique. Les entreprises qui justifient de 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 Économique 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.

Le crédit d'impôt recherche est présenté dans le compte de résultat au crédit de la ligne « impôts sur les bénéfices ».

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

La Société a reçu le remboursement du crédit d'impôt recherche des années 2011 et 2012 au cours de l'année suivant la clôture des exercices concernés.

2.13 Chiffres d'affaires

Le chiffre d'affaires correspond le cas échéant à la juste valeur de la contrepartie reçue ou à recevoir au titre des biens et des services vendus dans le cadre habituel des activités de la Société. Il est présenté net de la taxe sur la valeur ajoutée, des retours de marchandises, des rabais et des remises.

Dans le cadre de ses activités ordinaires, la Société peut conclure des contrats commerciaux avec des groupes pharmaceutiques. La rémunération de ces contrats serait en général basée sur :

- le paiement d'une prime à la signature ;
- la rémunération au forfait de développements spécifiques basée sur l'atteinte de jalons techniques ;
- la rémunération des efforts de recherche et développement ;
- les ventes futures de produits.

2.14 Informations sectorielles

La Société opère sur un seul segment : le développement de molécules innovantes et premières dans leur classe pour le traitement du diabète de type 2.

2.15 Frais de recherche et développement

Les frais de recherche et développement sont enregistrés en charges.

Le montant des frais de recherche engagé au cours de l'exercice 2013 s'élève à environ 9 M€.

2.16 Résultat financier

Le résultat financier correspond principalement aux intérêts d'emprunts, aux produits générés par les VMP et aux pertes et gains de changes.

2.17 Résultat exceptionnel

Les charges et produits hors activités ordinaires de la Société constituent le résultat exceptionnel.

Note 3 : Immobilisations incorporelles, corporelles et financières

VALEURS BRUTES DES IMMOBILISATIONS (Montants en euros)	31/12/2012	Acquisitions	Cessions	Reclassements	31/12/2013
Frais d'établissement et de développement					
Autres postes d'immobilisations incorporelles	7 930	1 191			9 121
Total immobilisations incorporelles	7 930	1 191	0	0	9 121
Installations techniques, matériel et outillages industriels					0
Installations générales, agencements, aménagements	22 097				22 097
Matériel de transport					0
Matériel de bureau, informatique, mobilier	56 149	2 191			58 340
Immobilisations corporelles en cours					0
Total immobilisations corporelles	78 246	2 191	0	0	80 437
Autres immobilisations financières	12 539		3 920		8 618
Total immobilisations financières	12 539	0	3 920	0	8 618
TOTAL GENERAL	98 714	3 382	3 920	0	98 176

VALEURS BRUTES DES IMMOBILISATIONS (Montants en euros)	31/12/2011	Acquisitions	Cessions	Reclassements	31/12/2012
Frais d'établissement et de développement					
Autres postes d'immobilisations incorporelles	6 776	1 154			7 930
Total immobilisations incorporelles	6 776	1 154	0	0	7 930
Installations techniques, matériel et outillages industriels					0
Installations générales, agencements, aménagements	22 097				22 097
Matériel de transport					0
Matériel de bureau, informatique, mobilier	48 783	7 366			56 149
Immobilisations corporelles en cours					0
Total immobilisations corporelles	70 880	7 366	0	0	78 246
Autres immobilisations financières	8 915	3 624			12 539
Total immobilisations financières	8 915	3 624	0	0	12 539
TOTAL GENERAL	86 571	12 143	0	0	98 714

VALEURS BRUTES DES IMMOBILISATIONS (Montants en euros)	31/12/2010	Acquisitions	Cessions	Reclassements	31/12/2011
Frais d'établissement et de développement					
Autres postes d'immobilisations incorporelles	6 776				6 776
Total immobilisations incorporelles	6 776	0	0	0	6 776
Installations techniques, matériel et outillages industriels					0
Installations générales, agencements, aménagements	22 097				22 097
Matériel de transport					0
Matériel de bureau, informatique, mobilier	37 378	11 405			48 783
Immobilisations corporelles en cours					0
Total immobilisations corporelles	59 475	11 405	0	0	70 880
Autres immobilisations financières	7 981	934			8 915
Total immobilisations financières	7 981	934	0	0	8 915
TOTAL GENERAL	74 232	12 339	0	0	86 571

AMORTISSEMENTS ET DEPRECIATIONS DES IMMOBILISATIONS (Montants en euros)	31/12/2012	Dotations	Reprises	31/12/2013	Valeurs nettes 31/12/2013
Frais d'établissement et de développement					
Autres postes d'immobilisations incorporelles	7 420	1 556		8 976	146
Total immobilisations incorporelles	7 420	1 556	0	8 976	146
Installations techniques, matériel et outillages industriels				0	0
Installations générales, agencements, aménagements	9 074	2 455		11 529	10 568
Matériel de transport				0	0
Matériel de bureau, informatique, mobilier	36 961	11 381		48 342	9 998
Immobilisations corporelles en cours				0	0
Total immobilisations corporelles	46 035	13 836	0	59 871	20 566
Autres immobilisations financières				0	8 618
Total immobilisations financières	0	0	0	0	8 618
TOTAL GENERAL	53 455	15 391	0	68 846	29 330

AMORTISSEMENTS ET DEPRECIATIONS DES IMMOBILISATIONS (Montants en euros)	31/12/2011	Dotations	Reprises	31/12/2012	Valeurs nettes 31/12/2012
Frais d'établissement et de développement					
Autres postes d'immobilisations incorporelles	6 776	644		7 420	510
Total immobilisations incorporelles	6 776	644	0	7 420	510
Installations techniques, matériel et outillages industriels				0	0
Installations générales, agencements, aménagements	6 618	2 456		9 074	13 023
Matériel de transport				0	0
Matériel de bureau, informatique, mobilier	24 726	12 235		36 961	19 188
Immobilisations corporelles en cours				0	0
Total immobilisations corporelles	31 344	14 691	0	46 035	32 211
Autres immobilisations financières				0	12 539
Total immobilisations financières	0	0	0	0	12 539
TOTAL GENERAL	38 121	15 334	0	53 455	45 260

AMORTISSEMENTS ET DEPRECIATIONS DES IMMOBILISATIONS (Montants en euros)	31/12/2010	Dotations	Reprises	31/12/2011	Valeurs nettes 31/12/2011
Frais d'établissement et de développement					
Autres postes d'immobilisations incorporelles	6 296	480		6 776	0
Total immobilisations incorporelles	6 296	480	0	6 776	0
Installations techniques, matériel et outillages industriels				0	0
Installations générales, agencements, aménagements	4 163	2 455		6 618	15 479
Matériel de transport				0	0
Matériel de bureau, informatique, mobilier	13 977	10 749		24 726	24 057
Immobilisations corporelles en cours				0	0
Total immobilisations corporelles	18 140	13 204	0	31 344	39 536
Autres immobilisations financières				0	8 915
Total immobilisations financières	0	0	0	0	8 915
TOTAL GENERAL	24 436	13 684	0	38 121	48 450

Note 4 : Créances

Les tableaux ci-après détaillent les composantes des postes « Créances » au 31 décembre 2013, 2012 et 2011 ainsi que leurs ventilations à un an au plus ou plus d'un an :

ETATS DES CREANCES (Montants en euros)	31/12/2013		
	Montant Brut	A 1 an au plus	A plus d'1 an
De l'actif immobilisé			
Autres immobilisations financières	8 618		8 618
Total de l'actif immobilisé	8 618	0	8 618
De l'actif circulant			
Créances clients			
Personnel et comptes rattachés			
Etat - Crédit Impôt Recherche	2 913 064	2 913 064	
Taxe sur la valeur ajoutée	1 112 185	1 112 185	
Fournisseurs débiteurs	1 226	1 226	
Subvention à recevoir	18 673	18 673	
Avoir à recevoir	96 399	96 399	
Autres créances	2 757	2 757	
Total de l'actif circulant	4 144 304	4 144 304	0
Charges constatées d'avance	145 763	145 763	
Total général	4 298 685	4 290 067	8 618

ETATS DES CREANCES (Montants en euros)	31/12/2012		
	Montant Brut	A 1 an au plus	A plus d'1 an
De l'actif immobilisé			
Autres immobilisations financières	12 539		12 539
Total de l'actif immobilisé	12 539	0	12 539
De l'actif circulant			
Créances clients			
Personnel et comptes rattachés			
Etat - Crédit Impôt Recherche	2 310 304	2 310 304	
Taxe sur la valeur ajoutée	797 504	797 504	
Fournisseurs débiteurs	1 099	1 099	
Subvention à recevoir	57 224	57 224	
Avoir à recevoir	5 250	5 250	
Autres créances	532	532	
Total de l'actif circulant	3 171 913	3 171 913	0
Charges constatées d'avance	24 539	24 539	
Total général	3 208 991	3 196 452	12 539

ETATS DES CREANCES (Montants en euros)	31/12/2011		
	Montant Brut	A 1 an au plus	A plus d'1 an
De l'actif immobilisé			
Autres immobilisations financières	8 915		8 915
Total de l'actif immobilisé	8 915	0	8 915
De l'actif circulant			
Créances clients			
Personnel et comptes rattachés			
Etat - Crédit Impôt Recherche	2 713 990	2 713 990	
Taxe sur la valeur ajoutée	471 585	471 585	
Fournisseurs débiteurs	1 702	1 702	
Subvention à recevoir	252 507	252 507	
Avoir à recevoir		0	
Autres créances	94 715	94 715	
Total de l'actif circulant	3 534 499	3 534 499	0
Charges constatées d'avance	110 826	110 826	
Total général	3 654 240	3 645 325	8 915

En l'absence de résultat imposable, la créance sur l'Etat relative au Crédit d'Impôt Recherche (« CIR ») est remboursable l'année suivant celle de sa constatation :

- CIR 2013 : 2 913 064 € remboursement prévu sur 2014 ;
- CIR 2012 : 2 310 304 € montant remboursé en 2013 ;
- CIR 2011 : 2 713 990 € montant remboursé en 2012.

Les créances de TVA sont relatives principalement à la TVA déductible ainsi qu'au remboursement de TVA demandé.

Les charges constatées d'avance se rapportent à des charges courantes et correspondent pour l'essentiel à des charges d'assurance des études cliniques.

Note 5 : Valeurs mobilières de placement et trésorerie

Les valeurs mobilières de placement sont constituées de SICAV monétaires à court terme.

Les comptes de trésorerie incluent également deux comptes à termes dont l'un d'entre eux fait l'objet de nantissement. Cf. note 19.6.

Le tableau ci-dessous présente le détail des valeurs mobilières de placement et de la trésorerie nette :

VALEURS MOBILIERES DE PLACEMENT ET TRESORERIE NETTE (Montants en euros)	31/12/2013		31/12/2012		31/12/2011	
	Valeur comptable	Valeur vé nale	Valeur comptable	Valeur vé nale	Valeur comptable	Valeur vé nale
SICAV Monétaire	4 247 311	4 251 897	1 250 471	1 251 690	654 120	654 236
Comptes à terme	3 712 044		3 689 111		5 107 140	
Comptes bancaires et caisse	7 460		406		721 400	
Concours bancaires courants	(770)		(1 288)		(607)	
Total Valeurs Mobilières de Placement et Trésorerie nette	7 966 045		4 938 700		6 482 053	

Autorisation de découvert

La Société bénéficie d'une autorisation de découvert d'un montant de 1,7 M€ moyennant le nantissement d'un compte à terme pour le même montant.

Note 6 : Comptes de régularisation

Le montant des charges constatées d'avance par nature s'analyse comme suit :

CHARGES CONSTATEES D'AVANCE (Montants en euros)	31/12/2013	31/12/2012	31/12/2011
Locations immobilières	10 579	10 081	9 897
Assurances	74 762	4 092	35 686
Redevances, abonnements	15 869	9 873	4 183
Etudes			53 522
Frais de déplacement	17 384		
Honoraires	25 000		
Divers	2 169	493	7 538
Total des charges constatées d'avance	145 763	24 539	110 826

Le montant des charges constatées d'avance ne concerne que des charges d'exploitation.

En 2011, la Société a comptabilisé 20 137 € de produits constatés d'avance relatifs à la subvention «Feder / Grand Lyon » dont une partie a été reçue d'avance en 2011 par rapport à l'engagement des coûts correspondants.

Note 7 : Capitaux propres

Note 7.1 : Variations des capitaux propres

La variation des capitaux propres sur les exercices 2011, 2012 et 2013 s'analyse comme suit :

POXEL Variation des capitaux propres Montant en euros	Capital Nombre d'actions	Capital	Primes d'émission	Réserves	Report à nouveau	Résultat	Capitaux propres
Au 31 décembre 2010	311 994	155 999	1 191 060	11 482 052	-	(2 166 248)	10 662 863
Affectation du résultat 2010					(2 166 248)	2 166 248	-
Résultat net 2011						(8 255 970)	(8 255 970)
Dividendes							-
Emission d'actions	77 996	38 998		5 160 995			5 199 993
Souscription de BSA							-
Palements en actions							-
Autres							-
Au 31 décembre 2011	389 990	194 997	1 191 060	16 643 047	(2 166 248)	(8 255 970)	7 606 887
Affectation du résultat 2011					(8 255 970)	8 255 970	-
Résultat net 2012						(7 096 029)	(7 096 029)
Dividendes							-
Emission d'actions							-
Souscription de BSA							-
Palements en actions							-
Autres							-
Au 31 décembre 2012	389 990	194 997	1 191 060	16 643 047	(10 422 218)	(7 096 029)	510 857
Affectation du résultat 2012					(7 096 029)	7 096 029	-
Résultat net 2013						(7 488 138)	(7 488 138)
Dividendes							-
Emission d'actions							-
Souscription de BSA			30 000				30 000
Palements en actions							-
Autres							-
Au 31 décembre 2013	389 990	194 997	1 221 060	16 643 048	(17 518 248)	(7 488 138)	(6 947 281)

Note 7.2 : Composition du capital social et détail par catégories d'actions

COMPOSITION DU CAPITAL SOCIAL	31/12/2013	31/12/2012	31/12/2011
Capital (en euros)	194 997	194 997	194 997
Nombre d'actions	389 990	389 990	389 990
dont Actions ordinaires	150 000	150 000	150 000
dont Actions de préférences A	239 990	239 990	239 990
Valeur nominale (en euros)	0,50 €	0,50 €	0,50 €

Le 23 juin 2010, la Société a émis 143 994 actions de préférence ("ApBSA") pour un montant unitaire de 66,67 € réparti entre 0,5 € de nominal et 66,17 € de prime d'émission. Il en a résulté une

augmentation de capital s'élevant à 9 600 080 €, dont 9 528 083 € de prime d'émission. Cette prime d'émission a été affectée à un compte de réserve indisponible spécial.

Un BSA ("BSA Tranche 2") était attaché à chaque action de préférence, permettant de souscrire à 4/6 action de préférence, exerçables immédiatement et au plus tard le 15 juillet 2011. Par conséquent, la conversion des 143 994 BSA Tranche 2 aurait conduit à créer 95 996 actions de préférence.

Le 5 juillet 2010, 27 000 BSA Tranche 2 ont été convertis, créant 18 000 actions de préférence, conduisant à constater une augmentation de capital de 1 200 060 €, dont 1 191 060 de prime d'émission €. Au 31 décembre 2010, il restait donc 116 994 BSA Tranche 2 en attente de conversion (cf. note 8).

Les coûts correspondants à l'opération de sont élevés à 843 288 € et ont été comptabilisés en charges d'exploitation.

Le 7 juillet 2011, le solde des BSA Tranche 2 a été entièrement converti, conduisant à la création de 77 996 actions de préférence supplémentaires avec pour contrepartie une augmentation des capitaux propres de 5 199 993 € (dont 38 998 € de nominal et 5 160 995 € de prime d'émission). Cette prime d'émission a été affectée à un compte de réserve indisponible spécial.

Les actions de préférence présentent les principales caractéristiques suivantes :

- droit de conversion en actions ordinaires, à tout moment, au grès de son porteur ;
- maintien des droits en cas de cession de ces actions ;
- possibilité aux titulaires de ces actions de demander la nomination de 3 membres du Conseil d'administration et de 3 censeurs choisis parmi les candidats proposés par les actionnaires titulaires d'actions de préférence A ;
- droit de communication et d'information ;
- droit de veto au Conseil d'administration et sur certaines décisions devant être prises en Assemblée générale. Cela concerne notamment les décisions touchant à l'adoption du plan annuel et du budget de la Société, à l'activité et la stratégie de l'entreprise et au capital ;
- droit de priorité sur le boni de liquidation.

Le 28 mars 2014 une réduction de capital de 39 001 € a été décidée par l'Assemblée générale, ramenant le capital social de 194 997 € à 155 996 € par imputation sur les pertes reportables. Il en résulte, après cette opération, et la division du nominal par 20, un capital s'élevant à 155 996 € pour 7 799 800 actions.

Note 7.3 : Historique du capital social

Date	Nature des opérations	Mouvement sur le capital en €	Prime d'émission en €	Nombre d'actions créées	Nombre d'actions composant le capital	Valeur nominale en €	Capital social en €
2009	Constitution	150 000	0	150 000	150 000	1,00	150 000
Au 31 décembre 2009		150 000	0		150 000		
2 juin 2010	Réduction de capital	-74 998	0	0	0	0,50	75 002
23 juin 2010	Augmentation de capital *	71 997	9 528 083	143 994	293 994	0,50	146 999
5 juillet 2010	Augmentation de capital *	9 000	1 191 060	18 000	311 994	0,50	155 999
Au 31 décembre 2010		155 999	10 719 143		311 994		
7 juillet 2011	Augmentation de capital *	38 998	5 160 995	77 996	389 990		194 997
Au 31 décembre 2011		194 997	15 880 138		389 990		194 997
Au 31 décembre 2012		194 997	15 880 138		389 990		194 997
Au 31 décembre 2013		194 997	15 880 138		389 990		194 997

* Prime d'émission a été affectée à un compte de réserve indisponible spéciale.

Note 7.4 : Distribution de dividendes

La Société n'a procédé à aucune distribution de dividendes sur les exercices clos aux 31 décembre 2011, 31 décembre 2012 et 31 décembre 2013.

Note 8 : Instruments de capitaux propres

Note 8.1 : Bons de souscriptions d'actions

Date d'attribution	Type	Nombre de bons émis	Nombre d'options caducs	Nombre d'options en circulation	Nombre maximum d'actions à émettre
CA du 5 juillet 2010	BSA administrateurs	4 500	0	4 500	4 500
Au 31 décembre 2010		4 500	0	4 500	4 500
Au 31 décembre 2011		4 500	0	4 500	4 500
Au 31 décembre 2012		4 500	0	4 500	4 500
CA du 20 février 2013	BSA 31/10/2012	2 500	0	2 500	2 500
Au 31 décembre 2013		7 000	0	7 000	7 000

Note 8.2 : Bons de souscriptions de parts de créateurs d'entreprises

Date d'attribution	Type	Nombre de bons émis	Nombre d'options caducs	Nombre d'options en circulation	Nombre maximum d'actions à émettre
CA du 20 juin 2010	BCE 10-06-2010-1	5 000	0	5 000	5 000
CA du 17 décembre 2010	BCE 10-06-2010-2	3 000	0	3 000	3 000
Au 31 décembre 2010		8 000	0	8 000	8 000
CA du 20 septembre 2011	BCE 10-06-2010-2	1 500	0	1 500	1 500
Au 31 décembre 2011		9 500	0	9 500	9 500
Au 31 décembre 2012		9 500	0	9 500	9 500
Au 31 décembre 2013		9 500	0	9 500	9 500

Au 31 décembre 2013, le total des autorisations accordées au Conseil d'administration par l'Assemblée générale entre 2010 et 2013 et non utilisées par le Conseil d'administration s'élève à 4 200 BSA et 5 700 BSPCE.

Note 8.3 : Instruments de capitaux propres attribués à des dirigeants

BSA					
Nom du bénéficiaire	BSA émis attribués et souscrits	BSA attribués et susceptibles d'être souscrits	BSA exerçables à la clôture par l'écoulement du temps	BSA exerçables sous conditions	Décision d'émission et d'attribution des BSA
Thierry Hercend	1 000	0	1000	0	CA du 20 février 2013
Thierry Hercend	4 500	0	4500	0	CA du 5 juillet 2010
Au 31 décembre 2013					
Thierry Hercend	4 500	0	3000	1 500	CA du 5 juillet 2010
Au 31 décembre 2012					
Thierry Hercend	4 500	0	1500	3 000	CA du 5 juillet 2010
Au 31 décembre 2011					

Aucun BSPCE n'a été attribué à des dirigeants.

Note 9 : Provisions pour risques et charges et provisions pour dépréciation

Litiges et passifs

La Société peut être impliquée dans des procédures judiciaires, administratives ou réglementaires dans le cours normal de son activité. Une provision est enregistrée par la Société dès lors qu'il existe une probabilité suffisante que de tels litiges entraîneront des coûts à la charge de la Société.

Note 10: Avances conditionnées

Les emprunts et dettes financières divers sont composés d'avances remboursables accordées par des organismes publics (OSEO) ainsi que de subventions dont l'attribution définitive était conditionnée.

Le tableau ci-dessous présente la composition et l'évolution des emprunts et dettes financières divers :

EVOLUTION DES AVANCES REMBOURSABLES (Montant en euros)	PXL770	Imeglimine (Nouvelle Formulation)	Total
Au 1er janvier 2011	0	0	0
(+) Encaissement	100 000		100 000
(-) Remboursement			0
(+/-) Autres mouvements			0
Au 31 décembre 2011	100 000	0	100 000
(+) Encaissement	100 000	700 000	800 000
(-) Remboursement			0
(+/-) Autres mouvements			0
Au 31 décembre 2012	200 000	700 000	900 000
(+) Encaissement	35 225		35 225
(-) Remboursement	(5 000)		(5 000)
(+/-) Autres mouvements			0
Au 31 décembre 2013	230 225	700 000	930 225

Avance remboursable OSEO / FEDER - PXL770

Le 31 août 2011, la Société a obtenu de la part d'OSEO une aide sur fonds FEDER, remboursable et ne portant pas intérêt, d'un montant maximum de 250 000 € dans le cadre du « développement et sélection d'un nouveau médicament activateur AMPK pour traitement du diabète ».

Les versements d'OSEO se sont échelonnés entre la signature du contrat et la fin du projet, les principales étapes étant :

- Premier versement de 100 000 € postérieurement à la signature du contrat (reçu le 6 septembre 2011) ;
- Deuxième versement de 100 000 € le 21 mai 2012 ;
- Troisième versement de 35 225 € en 2013, qui solde les montants à percevoir au titre de cette avance.

Suite au succès technique du projet, le remboursement de cette aide à l'innovation débutera selon les modalités suivantes :

- 5 000 € au titre du dernier trimestre 2013 ;
- 5 000 € pour les 3 premiers trimestres en 2014 et 7 500 € pour le dernier trimestre ;
- 7 500 € pour les 3 premiers trimestres en 2015 et 12 500 € pour le dernier trimestre ;
- 12 500 € pour les 3 premiers trimestres en 2016 et 17 500 € pour le dernier trimestre ;
- 17 500 € pour les 3 premiers trimestres en 2017 et 20 000 € pour le dernier trimestre ;

- le solde en 2018

Avance remboursable OSEO Innovation – Imeglimine (Nouvelle Formulation)

Fin 2011, la Société a obtenu de la part d'OSEO une aide à l'innovation remboursable de 950 000 € ne portant pas intérêt pour le « la mise au point d'une nouvelle formulation d'Imeglimine pour le traitement du diabète».

Les versements d'OSEO sont échelonnés entre la signature du contrat et la fin du projet, les principales étapes étant :

- premier versement de 700 000 € le 16 janvier 2012 ;
- le solde à l'achèvement des travaux, au plus tard le 31 juillet 2014.

En cas de succès technique et commercial du projet, le remboursement de cette aide à l'innovation serait réalisé selon les modalités suivantes :

- 12 000 € pour les trois derniers trimestres 2016 ;
- 12 000 € pour le premier trimestre 2017 et 22 500 € pour les 3 trimestres suivants ;
- 22 500 € pour le premier trimestre 2018 et 48 750 € pour les 3 trimestres suivants ;
- 48 750 € pour le premier trimestre 2019 et 71 250 € pour les 3 trimestres suivants ;
- 71 250 € pour le premier trimestre 2020 et 83 000 € pour les 3 trimestres suivants ;
- le solde en 2021.

En cas d'échec technique ou commercial du projet ou de succès technique ou commercial partiel, la Société devra rembourser à OSEO une somme forfaitaire de 285 K€, dont le paiement sera étalé entre mars 2015 et septembre 2019.

Note 11 : Emprunts obligataires convertibles

EVOLUTION DES EMPRUNTS OBLIGAIRES (Montant en euros)	Emprunt obligataire convertible en actions 2012-T1	Emprunt obligataire convertible en actions 2012-T2	Emprunt obligataire convertible en actions 2012-T3	Total emprunt obligataire
Au 31 décembre 2010	0	0	0	0
(+) Encaissement				0
(+) Intérêts capitalisés				0
(-) Remboursement				0
(+/-) Conversion				0
Au 31 décembre 2011	0	0	0	0
(+) Encaissement	2 000 000	1 312 640		3 312 640
(+) Intérêts capitalisés	14 907	9 783		24 690
(-) Remboursement				0
(+/-) Conversion				0
Au 31 décembre 2012	2 014 907	1 322 423	0	3 337 330
(+) Encaissement	0	5 687 360	4 000 000	9 687 360
(+) Intérêts capitalisés	100 745	323 342	36 781	460 868
(-) Remboursement				0
(+/-) Conversion				0
Au 31 décembre 2013	2 115 652	7 333 125	4 036 781	13 485 558

L'assemblée générale du 31 octobre 2012 a émis au profit de certains actionnaires un emprunt obligataire convertible en action d'un montant de 13 M€ composé de 162 500 obligations convertibles (OC) d'une valeur nominale de 80 €, réparties en 3 tranches.

Les principales caractéristiques du contrat sont les suivantes :

- il a pour échéance le 31 décembre 2013, soit par la conversion des OC en actions de préférence A (pouvant intervenir dans les 30 jours de l'échéance), soit par le remboursement des OC assorti d'une prime de non conversion s'élevant à 15%. Néanmoins, le Conseil d'administration tenu le 20 décembre 2013 a décidé de le proroger. Il est prévu qu'il soit amorti au plus tard le 30 juin 2014 ;
- taux d'intérêt annuel de 5%. Les intérêts sont capitalisés à la date anniversaire du contrat ;
- le taux de conversion applicable résulte d'une formule aux termes de laquelle le nombre d'actions auquel donne droit la conversion d'une OC est égal :
 - au prix de souscription d'une OC (80 €) augmenté des intérêts capitalisés ($P_{OC\ 2012}$) ;
 - divisé par le prix de souscription d'une action (P), lui-même déterminé en fonction de 3 hypothèses :
 - en cas de réalisation d'une augmentation de capital avec un prix de souscription supérieur à 66,67 €, $P = 85\%$ du prix de souscription ;
 - en cas de réalisation d'une augmentation de capital avec un prix de souscription inférieur à 66,67 €, $P =$ prix de souscription ;
 - en cas de réalisation d'une augmentation de capital d'un montant supérieur (y compris prime d'émission) à 6,0 M€ destinée à financer le programme PXL770, $P =$ prix de souscription ;
 - dans tous les autres cas, $P = P_{OC\ 2012}$.

La probabilité de non conversion est considérée comme très faible. La prime de non conversion n'a donc pas fait l'objet d'une provision dans les comptes clos les 31 décembre 2012 et 2013.

Note 12 : Echéances des dettes à la clôture

ETATS DES DETTES (Montants en euros)	31/12/2013			
	Montant Brut	A 1 an au plus	De 1 à 5 ans	A plus de 5 ans
Dettes financières				
Emprunt Obligataire Convertible et intérêts courus	13 485 558	13 485 558		
Emprunt et dettes auprès des établissements de crédit	770	770		
Avances conditionnées	930 225	22 500	506 750	400 975
Total des dettes financières	14 416 553	13 508 828	506 750	400 975
Dettes d'exploitation				
Fournisseurs et comptes rattachés	4 479 180	4 479 180		
Personnel et comptes rattachés	146 383	146 383		
Sécurité sociale et autres organismes sociaux	119 383	119 383		
TVA, autres impôts, taxes et versements assimilés	71 994	71 994		
Groupes et associés	0	0		
Autres dettes	0	0		
Total des dettes d'exploitation	4 816 940	4 816 940	0	0
Total général	19 233 493	18 325 768	506 750	400 975

ETATS DES DETTES (Montants en euros)	31/12/2012			
	Montant Brut	A 1 an au plus	De 1 à 5 ans	A plus de 5 ans
Dettes financières				
Emprunt Obligataire Convertible et intérêts courus	3 337 330	3 337 330		
Emprunt et dettes auprès des établissements de crédit	1 288	1 288		
Avances conditionnées	900 000	5 000	300 500	594 500
Total des dettes financières	4 238 618	3 343 618	300 500	594 500
Dettes d'exploitation				
Fournisseurs et comptes rattachés	3 115 706	3 115 706		
Personnel et comptes rattachés	141 619	141 619		
Sécurité sociale et autres organismes sociaux	104 370	104 370		
TVA, autres impôts, taxes et versements assimilés	70 531	70 531		
Groupes et associés	0	0		
Autres dettes	0	0		
Total des dettes d'exploitation	3 432 226	3 432 226	0	0
Total général	7 670 844	6 775 844	300 500	594 500

ETATS DES DETTES (Montants en euros)	31/12/2011			
	Montant Brut	A 1 an au plus	De 1 à 5 ans	A plus de 5 ans
Dettes financières				
Emprunt Obligataire Convertible et intérêts courus				
Emprunt et dettes auprès des établissements de crédit	607	607		
Avances conditionnées	100 000	0	100 000	
Total des dettes financières	100 607	607	100 000	0
Dettes d'exploitation				
Fournisseurs et comptes rattachés	2 053 027	2 053 027		
Personnel et comptes rattachés	118 606	118 606		
Sécurité sociale et autres organismes sociaux	129 803	129 803		
TVA, autres impôts, taxes et versements assimilés	147 368	147 368		
Groupes et associés		0		
Autres dettes	0	0		
Total des dettes d'exploitation	2 448 804	2 448 804	0	0
Total général	2 549 411	2 449 411	100 000	0

Pour le règlement de ses fournisseurs, la Société n'a pas recours aux effets de commerce.

Note 13 : Détail des charges à payer

Les charges à payer s'analysent comme suit au cours des trois exercices présentés :

DETAIL DES CHARGES A PAYER (Montants en euros)	31/12/2013	31/12/2012	31/12/2011
Dettes fournisseurs et comptes rattachés			
Fournisseurs - Factures non parvenues	2 515 638	1 568 931	971 310
Total dettes fournisseurs et comptes rattachés	2 515 638	1 568 931	971 310
Dettes fiscales et sociales			
Personnel - provision congés payés	29 373	24 619	23 606
Personnel charges à payer	117 000	117 000	95 000
Charges sociales à payer	32 500	32 500	26 319
Etat - charges à payer	26 020	25 333	23 568
Total des dettes fiscales et sociales	204 893	199 452	168 493
Avoir à émettre	0	0	0
Associés comptes courants	0	0	0
Autres dettes	0	0	0
Total autres dettes	0	0	0
Total général	2 720 531	1 768 383	1 139 803

Note 14 : Résultat d'exploitation

14.1 : Subventions

Subvention FEDER / Grand Lyon

Le 10 novembre 2009, la Société a obtenu du Feder et du Grand Lyon deux subventions d'un montant maximum de 218 266 € chacune, soit 436 532 € au total, dans le cadre du programme de « nouvelles approches thérapeutiques dans le traitement des infections chroniques par le virus de l'hépatite B (projet Natheb) ».

Ces subventions ont donné lieu aux étapes suivantes :

- avant 2011 : 220 652 € reconnus en produit / encaissement de 133 004 € ;
- en 2011 : 995 € reconnus en produit / encaissement de 90 984 € ;
- en 2012 : 46 426 € reconnus en produit / encaissement de 19 859 € ;
- en 2013 : 17 183 € reconnus en produit / encaissement de 22 737 € et solde à recevoir de 18 672 €.

Subvention OSEO / PXL770

Le 25 août 2011, la Société a obtenu d'OSEO, sur les fonds FEDER, une subvention d'un montant maximum de 250 000 €, dans le cadre du programme de « Développement et sélection d'un nouveau médicament activateur AMPK pour traitement du diabète ».

Cette subvention a donné lieu aux étapes suivantes :

- en 2011 : 232 998 € reconnus en produit / pas d'encaissement ;
- en 2012 : pas de produit comptabilisé, encaissement de 200 000 € ;
- en 2013, encaissement de 32 998 € (solde de la subvention).

14.2 : Transfert de charges

TRANSFERT DE CHARGES (Montants en euros)	31/12/2013	31/12/2012	31/12/2011
Avantages en nature	4 878	5 912	1 408
Indemnités journalières		2 688	
Total des transferts de charges	4 878	8 600	1 408

14.3 : Charges d'exploitation

Charges externes

Les charges externes se décomposent de la manière suivante :

Charges externes (Montants en euros)	31/12/2013	31/12/2012	31/12/2011
Sous-traitance, études et recherches	7 492 131	7 201 507	9 142 924
Rémunérations Interm. Honoraires	424 721	346 156	341 707
Honoraires propriété intellectuelle	317 492	349 422	337 198
Déplacements, Missions et Réceptions	168 991	172 670	157 586
Primes d'assurances	71 796	52 088	44 966
Locations immobilières	43 102	42 284	34 229
Frais postaux et télécommunications	17 970	25 263	25 515
Publicité, Relations extérieures	15 666	37 512	88 162
Entretien et réparation	15 602	16 915	15 685
Autres charges	53 320	39 591	43 993
Total	8 620 791	8 283 407	10 231 963

Impôts et taxes

Les impôts et taxes correspondent principalement à la taxe d'apprentissage et à la formation continue.

Frais de personnel

Les frais de personnel se décomposent de la manière suivante :

Frais de personnel (Montants en euros)	31/12/2013	31/12/2012	31/12/2011
Salaires	1 049 686	964 980	891 016
Charges sociales	323 475	259 389	241 782
Total	1 373 161	1 224 369	1 132 798

Autres charges

Les autres charges correspondent à des redevances de licence.

Note 15 : Produits et charges financiers

PRODUITS FINANCIERS (Montants en euros)	31/12/2013	31/12/2012	31/12/2011
Gains de change		1 988	118 228
Intérêts	93 458	114 841	112 126
Produits nets de cessions de valeurs mobilières de placement	12 470	6 602	14 666
Total des produits financiers	105 928	123 431	245 020

CHARGES FINANCIERES (Montants en euros)	31/12/2013	31/12/2012	31/12/2011
Pertes de change			14 801
Provision pour risque de pertes de change			
Charges d'intérêts	460 868	24 690	
Total des charges financières	460 868	24 690	14 801

Note 16 : Produits et charges exceptionnels

PRODUITS EXCEPTIONNELS (Montants en euros)	31/12/2013	31/12/2012	31/12/2011
Ecart sur facture fournisseur		34 669	
Autres produits exceptionnels	315		
Total des produits exceptionnels	315	34 669	0

CHARGES EXCEPTIONNELLES (Montants en euros)	31/12/2013	31/12/2012	31/12/2011
Autres charges exceptionnelles	29		1 771
Total des charges exceptionnelles	29	0	1 771

Note 17 : Impôts sur les bénéfices

La Société étant déficitaire, elle ne supporte pas de charge d'impôt.

Les montants comptabilisés en compte de résultat au titre de l'impôt sur les sociétés sont des produits relatifs essentiellement au Crédit Impôt Recherche (CIR) et se sont élevés à :

- 2 913 064 € en 2013 ;
- 2 310 304 € en 2012 ;
- 2 713 990 € en 2011.

Le montant des déficits fiscaux indéfiniment reportables dont dispose la Société s'établit au 31 décembre 2013 à 35 524 778 €.

Le taux d'impôt applicable à la Société est le taux en vigueur en France, soit 33,33%.

Note 18 : Parties liées

Rémunérations des dirigeants (hors attribution d'instruments de capital)

En application de l'article 531-3 du Plan Comptable Général, sont à considérer comme des dirigeants sociaux d'une Société Anonyme à Conseil d'administration le Président du Conseil d'administration, les directeurs généraux ainsi que les administrateurs personnes physiques ou morales (et leurs représentants permanents).

Les rémunérations versées aux dirigeants s'analysent de la façon suivante (en euros) :

Rémunération des mandataires sociaux	31/12/2013	31/12/2012	31/12/2011
Rémunérations fixes dues	119 388	111 576	111 278
Rémunérations variables dues	23 121	23 121	23 187
Avantages en nature	4 878	5 912	1 408
Charges patronales	41 398	35 489	32 265
Jetons de présence	0	0	0
Honoraires de conseils	110 000	50 000	50 000
TOTAL	298 785	226 098	218 138

Aucun avantage postérieur à l'emploi n'est octroyé aux membres du Conseil d'administration.

Les modalités d'allocation des parts variables sont établies en fonction de d'objectifs qualitatifs et quantitatifs assis à 85% sur le respect d'objectifs au niveau de la Société communs à l'ensemble des salariés et à 15% sur des objectifs individuels.

Pour les attributions d'instruments de capitaux propres attribuées à des dirigeants cf. Note 8.

Note 19 : Engagements donnés

19.1 Engagement au titre du contrat signé avec Merck Serono lors de la création de la Société

Conformément au contrat de cession et de licence en date du 19 mars 2009 (le "Contrat MS"), Merck Serono a cédé certains brevets et concédé en licence d'autres brevets et du savoir-faire à Poxel pour la recherche et développement ainsi que la commercialisation de produits pharmaceutiques. Cette licence est exclusive pour une liste de 25 molécules par programme, sélectionnées par Poxel.

Afin de l'accompagner dans ses activités de recherche et développement et compte tenu de l'intérêt économique de Merck Serono dans le développement de Poxel, Merck Serono a versé à Poxel un montant total non-remboursable de 7,2 M€.

En contrepartie des droits concédés à Poxel dans le cadre du Contrat MS, Poxel devra verser à Merck Serono:

- des redevances sur les ventes nettes de produits couverts par les brevets cédés ou concédés en licence par Merck Serono à des taux à un chiffre ;

- un pourcentage des revenus issus de tout accord de partenariat relatifs aux produits couverts par les brevets cédés ou concédés en licence.

En cas de vente de la Société, Poxel devra verser à Merck Serono un montant correspondant à un pourcentage du prix de vente des actions de Poxel.

19.2 Indemnité de départ à la retraite

Méthodologie de calcul

Le but de l'évaluation actuarielle est de produire une estimation de la valeur actualisée des engagements de la Société en matière d'indemnités de départ à la retraite prévues par les conventions collectives.

Ces obligations liées aux indemnités légales ou conventionnelles de départ à la retraite ont été évaluées aux dates de clôtures des trois exercices présentés. Ces indemnités ne font pas l'objet d'une comptabilisation sous forme de provision dans les comptes de la Société mais constitue un engagement hors bilan.

Ce montant est déterminé aux différentes dates de clôture sur la base d'une évaluation actuarielle qui repose sur l'utilisation de la méthode des unités de crédit projetées, prenant en compte la rotation du personnel et des probabilités de mortalité.

Hypothèses actuarielles

Les principales hypothèses actuarielles utilisées pour l'évaluation des indemnités de départ à la retraite sont les suivantes :

HYPOTHESES ACTUARIELLES	31/12/2013	31/12/2012	31/12/2011
Age de départ à la retraite	Départ volontaire à 65/67 ans		
Conventions collectives	Industrie pharmaceutique	Industrie pharmaceutique	Industrie pharmaceutique
Taux d'actualisation (IBOXX Corporates AA)	3,0%	2,7%	3,7%
Table de mortalité	INSEE 2012	INSEE 2008	INSEE 2008
Taux de revalorisation des salaires	2,0%	2,0%	2,0%
Taux de turn-over	Nul	Nul	Nul
Taux de charges sociales	53%	49%	49%

Engagements calculés

Les engagements calculés pour indemnités de départ à la retraite s'analysent comme suit :

INDEMNITES DE DEPART A LA RETRAITE (Montants en euros)	31/12/2013	31/12/2012	31/12/2011
Montant des engagements	85 310	62 185	32 296

19.3 Droit Individuel à la Formation (DIF)

La législation française alloue au titre du droit individuel à la formation (« DIF »), pour les personnels ayant signé un contrat de travail avec la Société, vingt heures de formation individuelle par an. Ce droit individuel à la formation peut être cumulé sur une période de six ans (plafond de 120 heures) et les coûts sont comptabilisés en charges lorsqu'ils sont encourus.

A la clôture de chaque exercice, les droits accumulés mais non consommés s'élèvent à :

- 771 heures au 31 décembre 2013 ;
- 597 heures au 31 décembre 2012 ;
- 411 heures au 31 décembre 2011.

19.4 Location financement

La Société ne détient pas de contrat de location financement.

19.5 Baux commerciaux

Locations immobilières

Dans le cadre de son activité, la Société a conclu un contrat de location immobilière pour son siège social à Lyon à compter du 15 janvier 2009, sous la forme d'un bail commercial. D'une durée de neuf années entières et consécutives, soit jusqu'au 15 janvier 2018, la Société conserve la possibilité de donner congé tous les trois ans uniquement.

La Société a également conclu un bail de sous-location pour un bureau à Paris, d'une durée de 12 mois renouvelables annuellement, à compter du 1er janvier 2013.

Charges et engagements

Le montant des loyers comptabilisés à fin 2013 et les engagements jusqu'à la prochaine période triennale s'analysent comme suit :

Contrats de location immobilière (en euros)	Date de début effectif du bail	Date de fin du bail	Charges de l'exercice 2013	Engagement jusqu'à la prochaine période de renouvellement	
				A 1 an au plus (hors indexation)	De 1 à 5 ans (hors indexation)
Siège social Lyon	15/01/2009	15/01/2018	34 232	34 232	136 928
Locaux Paris	01/01/2013	31/12/2013*	14 400	14 400	-
Parking	20/02/2013	**	1 008	-	-

* Bail de 12 mois reconductible tacitement jusqu'au 30 juin 2021

** Bail précaire renouvelable mensuellement

19.6 Autres engagements financiers

Nantissement de comptes à terme

La Société bénéficie d'une autorisation de découvert d'un montant de 1,7 M€ moyennant le nantissement d'un compte à terme pour le même montant.

Note 20 : Effectifs

Les effectifs moyens de la Société au cours des trois derniers exercices sont les suivants :

EFFECTIFS MOYENS	Exercice 2013	Exercice 2012	Exercice 2011
Cadres	12,0	9,0	9,0
Non Cadres	0,0	0,0	0,0
Total effectifs moyens	12,0	9,0	9,0

Note 21 : Gestion et évaluation des risques financiers

La Société peut se trouver exposé à différentes natures de risques financiers : risque de marché, risque de crédit et risque de liquidité. Le cas échéant, la Société met en œuvre des moyens simples et proportionnés à sa taille pour minimiser les effets potentiellement défavorables de ces risques sur la performance financière. La politique de la Société est de ne pas souscrire d'instruments financiers à des fins de spéculation.

Risque de taux d'intérêt

La Société n'a pas d'exposition significative au risque de taux d'intérêt, dans la mesure où :

- les valeurs mobilières de placements sont constituées de SICAV monétaires à court terme ;
- les disponibilités incluent des comptes à terme ;
- aucune dette à taux variable n'a été souscrite.

Risque de crédit

Le risque de crédit est associé aux dépôts auprès des banques et des institutions financières. La Société fait appel pour ses placements de trésorerie à des institutions financières de premier plan et ne supporte donc pas de risque de crédit significatif sur sa trésorerie.

Risque de change

Les principaux risques liés aux impacts de change des ventes et achats en devises sont considérés comme non significatifs.

Ponctuellement, face à un engagement significatif, la Société est susceptible de prendre des dispositions de couverture afin de protéger son activité contre les fluctuations des taux de changes. Cela s'est produit en 2011.

A l'avenir, le cas échéant, la Société envisagera de recourir à une politique adaptée de couverture de ces risques.

Risque sur actions

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

Note 22 : Evènements postérieurs à la clôture

Les évènements post clôture sont présentés tels qu'ils étaient identifiés à la date où chacun des comptes annuels ont été arrêtés par le Conseil d'administration. Seul l'exercice clos le 31 décembre 2013 présente des évènements postérieurs à la clôture.

Avenant au contrat d'obligations convertibles en actions

Un avenant au contrat d'obligations convertibles a été signé par l'ensemble des obligataires et la Société le 28 mars 2014. Il fige les modalités de conversion conformément à l'hypothèse 4 du contrat initial en gelant les intérêts au 30 avril 2014 si la conversion est réalisée avant le 31 mai 2014 ou, dans le cas contraire, au 31 mai 2014 et prévoit en l'absence de conversion préalable que les obligations convertibles seront automatiquement converties en actions en cas de survenance d'une introduction de la Société sur un marché réglementé. Leur conversion conduirait alors à la création d'un maximum de 172 051 actions nouvelles après prise des intérêts capitalisés (soit 3 441 020 actions nouvelles, après prise en compte de la division du nominal par 20). Compte tenu des intentions formulées par certains porteurs d'obligations de convertir leurs OC avant le 31 mai 2014, leur conversion conduirait à la création de 3 437 913 actions nouvelles.

Réduction de capital et division du nominal de l'action par 20

Le 28 mars 2014 une réduction de capital de 39 001 € a été décidée par l'Assemblée générale, ramenant le capital social de 194 997 € à 155 996 € par imputation sur les pertes reportables. Il en résulte, après cette opération, et la division du nominal par 20, un capital s'élevant à 155 996 € pour 7 799 800 actions.

Projet d'introduction en bourse sur le marché d'Euronext à Paris

Afin de pouvoir financer ses différents projets de recherche et développement, le Conseil d'administration de la Société a décidé de lancer un processus d'introduction en Bourse sur le marché d'Euronext à Paris.

Note 23 : Honoraires des commissaires aux comptes

HONORAIRES DES COMMISSAIRES AUX COMPTES (Montants en euros)	Exercice 2013		Exercice 2012		Exercice 2011	
	Cabinet Mazars		Cabinet Mazars		Cabinet Mazars	
	Montant HT	%	Montant HT	%	Montant HT	%
Commissariat aux comptes	13 300	100%	21 655	100%	13 500	100%
Diligences directement liées à la mission du commissaire aux comptes		0%	0	-	0	-
Total des honoraires	13 300	100%	21 655	100%	13 500	100%

26.2. Rapport d'audit des Commissaires aux comptes sur les comptes relatifs aux exercices clos les 31 décembre 2011, 2012 et 2013

Au Conseil d'administration,

En notre qualité de Commissaires aux comptes de la société Poxel et en réponse à votre demande dans le cadre de votre projet d'admission des actions de la société sur le marché Euronext Paris, nous avons effectué un audit des comptes annuels de la société Poxel relatifs aux exercices clos les 31 décembre 2011, 2012, et 2013, tels qu'ils sont joints au présent rapport.

Ces comptes annuels ont été établis sous la responsabilité de votre 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 annuels ne comportent pas d'anomalies significatives. Un audit consiste à vérifier, par sondages ou au moyen d'autres méthodes de sélection, les éléments justifiant des montants et informations figurant dans les comptes annuels. Il consiste également à apprécier les principes comptables suivis, les estimations significatives retenues, et la présentation d'ensemble des comptes. Nous estimons que les éléments que nous avons collectés sont suffisants et appropriés pour fonder notre opinion.

A notre avis, les comptes annuels, établis pour les besoins du prospectus, présentent sincèrement, dans tous leurs aspects significatifs et au regard des règles et principes comptables français, le patrimoine et la situation financière de la société Poxel, ainsi que le résultat de ses opérations pour chacun des exercices clos à ces dates.

Sans remettre en cause l'opinion exprimée ci-dessus, nous attirons votre attention sur la note 2.1 « Principe d'établissement des comptes » de l'annexe qui expose les éléments sous-tendant l'hypothèse de continuité d'exploitation.

Fait à Villeurbanne et Lyon, le 13 novembre 2014

Les commissaires aux comptes

MAZARS

PricewaterhouseCoopers Audit

Christine DUBUS

Elisabeth L'HERMITE