

ADOCIA
innovative medicine for everyone, everywhere



Société anonyme au capital de 619.787,60 euros

Siège social : 115, avenue Lacassagne, 69003 Lyon

487 647 737 RCS Lyon

DOCUMENT DE REFERENCE 2012

CONTENANT LE

RAPPORT FINANCIER ANNUEL

ET LE RAPPORT DE GESTION



AUTORITÉ
DES MARCHÉS FINANCIERS

En application de son règlement général et notamment de l'article 212-13, l'Autorité des marchés financiers (l'« AMF ») a enregistré le présent document de référence le 25 avril 2013 sous le numéro R13-017. 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'AMF. Il a été établi par l'émetteur et engage la responsabilité de ses signataires.

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

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

Table des matières

TABLE DE CONCORDANCE.....	5
1. PERSONNES RESPONSABLES	8
1.1 Responsable du document de référence	8
1.2 Attestation de la personne responsable	8
1.3 Responsable de l'information financière.....	8
2. CONTROLEURS LEGAUX DES COMPTES.....	9
2.1 Commissaires aux comptes titulaires	9
2.2 Commissaires aux comptes suppléants.....	9
2.3 Attestation des honoraires versés aux contrôleurs légaux	10
3. INFORMATIONS FINANCIERES SELECTIONNEES.....	11
4. FACTEURS DE RISQUES	13
4.1 Risques liés à la mise en œuvre de la stratégie de la Société	13
4.2 Risques liés à l'activité de la Société.....	14
4.3 Risques liés à l'organisation de la Société	16
4.4 Risques règlementaires et juridiques	18
4.5 Risques financiers	23
4.6 Risques de marché.....	26
4.7 Assurances et couverture des risques.....	28
4.8 Faits exceptionnels et litiges.....	29
5. INFORMATIONS CONCERNANT LA SOCIETE	30
5.1 Histoire et évolution de la Société.....	30
5.2 Investissements	31
6. APERCU DES ACTIVITES.....	33
6.1 Présentation générale d'ADOCIA	33
6.2 BioChaperone, une plateforme technologique unique aux applications multiples.....	40
6.3 Les marchés	47
6.4 Une stratégie fondée sur de multiples innovations thérapeutiques avec un business model original et vertueux.	79
7. ORGANIGRAMME.....	88
7.1 Organisation de la Société	88
7.2 Liste des filiales, succursales et établissements secondaires.....	88
8. PROPRIETES IMMOBILIERES, USINES ET EQUIPEMENT	89
8.1 Descriptif des propriétés immobilières	89
8.2 Autres immobilisations corporelles.....	89
8.3 Questions environnementales requises par l'article R. 225-105-1 du code de commerce	89

8.4	Informations relatives aux engagements sociétaux en faveur du développement durable requises par l'article R. 225-105-1 du code de commerce.....	91
9.	EXAMEN DU RESULTAT ET DE LA SITUATION FINANCIERE	92
9.1	Présentation générale	92
9.2	Comparaison des trois derniers exercices.....	92
10.	TRÉSORERIE ET CAPITAUX.....	98
10.1	Informations sur les capitaux, liquidités et sources de financement de la Société	98
10.2	Flux de trésorerie.....	101
10.3	Informations sur les conditions d'emprunt et la structure de financement.....	102
10.4	Restriction à l'utilisation des capitaux.....	102
10.5	Sources de financement nécessaires à l'avenir.....	102
11.	INVENTIONS, BREVETS, LICENCES, MARQUES ET NOMS DE DOMAINE.....	103
11.1	Politique d'innovation	103
11.2	Brevets et demandes de brevets.....	103
11.3	Contrats de collaboration, de recherches, de prestations de service et de licences accordés par la société ou concédés à cette dernière.....	113
11.4	Marques, demandes de marque et noms de domaine	114
12.	TENDANCES	115
13.	PREVISIONS OU ESTIMATIONS DU BENEFICE	117
14.	ORGANES D'ADMINISTRATION, DE DIRECTION, DE SURVEILLANCE ET DE DIRECTION GENERALE	118
14.1	Dirigeants et administrateurs.....	118
14.2	Conflits d'intérêts au niveau des organes d'administration et de direction générale.....	123
15.	REMUNERATIONS ET AVANTAGES	124
15.1	Rémunérations des mandataires sociaux.....	124
15.2	Sommes provisionnées par la Société aux fins de versement de pensions, retraites et autres avantages au profit des mandataires sociaux.....	127
15.3	Actions attribuées gratuitement, bons de souscription d'actions et options de souscription d'actions attribués aux mandataires sociaux	127
15.4	Etat récapitulatif des opérations des dirigeants et des personnes mentionnées à l'article L. 621-18-2 du code monétaire et financier sur les titres de la Société réalisées au cours de l'exercice écoulé	127
16.	FONCTIONNEMENT DES ORGANES D'ADMINISTRATION ET DE DIRECTION	128
16.1	Direction de la Société.....	128
16.2	Informations sur les contrats liant les dirigeants et la Société.....	128
16.3	Conseil d'administration et comités spécialisés – gouvernement d'entreprise	128
16.4	Déclaration relative au gouvernement d'entreprise.....	132
16.5	Rapport du président sur le contrôle interne.....	133
16.6	Informations requises par l'article L. 225-100-3 du code de commerce	133

17. SALARIES.....	135
17.1 Ressources humaines	135
17.3 Participations et stock-options des mandataires sociaux	138
17.4 Participation des salariés dans le capital de la Société	138
17.5 Contrats d'intéressement et de participation	138
17.6 Informations sociales requises par l'article R. 225-105-1 du code de commerce	139
18. PRINCIPAUX ACTIONNAIRES	141
18.1 Evolution de la répartition du capital de la Société depuis le 31 décembre 2010, sur une base non diluée	141
18.2 Répartition du capital et des droits de vote au 31 décembre 2012 sur une base pleinement diluée	142
18.3 Actionnaires significatifs non représentés au conseil d'administration.....	143
18.4 Droits de vote des principaux actionnaires	143
18.5 Contrôle de la Société.....	143
18.6 Accords pouvant entraîner un changement de contrôle	143
18.7 Etat des nantissements d'actions de la Société	143
19. OPERATIONS AVEC DES APPARENTES.....	144
19.1 Conventions intra-groupe.....	144
19.2 Opérations avec les apparentés	144
19.3 Rapport des commissaires aux comptes sur les conventions réglementées établis au titre des exercices clos le 31 décembre 2012	144
20. INFORMATIONS FINANCIERES	148
20.1 Comptes établis en normes IFRS pour les exercices clos les 31 décembre 2010, 2011 et comptes sociaux établis en normes IFRS pour exercice clos le 31 décembre 2012.....	148
20.2 Rapports des commissaires aux comptes sur les comptes sociaux établis en normes IFRS pour l'exercice clos le 31 décembre 2012	180
20.3 Comptes sociaux établis (normes françaises) pour les exercices clos les 31 décembre 2010, 2011 et 2012.....	183
20.4 Rapport des commissaires aux comptes sur les comptes sociaux établis pour l'exercice clos au 31 décembre 2012.....	204
20.5 Tableau des résultats des cinq derniers exercices	207
20.6 Politique de distribution des dividendes.....	207
20.7 Procédures judiciaires et d'arbitrage	207
20.8 Changement significatif de la situation financière ou commerciale	208
21. INFORMATIONS COMPLEMENTAIRES.....	209
21.1 Capital social.....	209
21.2 Acte constitutif et statuts.....	221
22. CONTRATS IMPORTANTS	229
22.1 Contrat OSEO Innovation en date du 12 mars 2007	229
22.2 Contrats OSEO Innovation – FEDER du 20 juillet 2010.....	230

22.3 Contrats OSEO Innovation en date du 25 avril 2012	231
22.4 Contrat de License et de collaboration avec Eli Lilly	232
23. INFORMATIONS PROVENANT DE TIERS, DECLARATIONS D'EXPERTS ET DECLARATIONS D'INTERETS	234
23.1 Désignation des experts	234
23.2 Désignation des tiers	234
24. DOCUMENTS ACCESSIBLES AU PUBLIC	235
25. INFORMATIONS SUR LES PARTICIPATIONS	236
26. GLOSSAIRE	237
ANNEXE I - RAPPORT DU PRESIDENT SUR LE CONTROLE INTERNE	241
ANNEXE II – RAPPORT DES COMMISSAIRES AUX COMPTES SUR LE RAPPORT DU PRESIDENT	254

TABLE DE CONCORDANCE

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

- les informations qui constituent le rapport financier annuel (article L. 451-1-2 du code monétaire et financier et article 222-3 du Règlement général de l'AMF), et
- les informations qui constituent le rapport de gestion annuel (article L. 225-100 et suivants du code de commerce).

Rapport financier annuel

	Document de référence
1. Attestation de la personne responsable	Voir paragraphe 1.2
2. Comptes annuels sociaux - normes françaises	Voir paragraphe 20.3
3. Comptes annuels sociaux - normes IFRS	Voir paragraphe 20.1
4. Rapport de gestion	Voir index ci-dessous
5. Rapport du président sur le contrôle interne	Voir annexe I
6. Document d'information annuel	Voir paragraphe 5.1.6
7. Communiqué relatif aux honoraires des commissaires aux comptes	Voir paragraphe 2.3
8. Rapport des commissaires aux comptes sur les comptes annuels aux normes françaises et normes IFRS	Voir paragraphes 20.2 et 20.4
9. Rapport des commissaires aux comptes sur le rapport du président	Voir annexe II

Rapport de gestion annuel

	Document de référence
1. Situation de la Société et activité au cours de l'exercice écoulé	Voir chapitres 6 et 9
2. Examen des comptes et résultats – Affectation des résultats – Rappel des dividendes distribués – Dépenses non déductibles fiscalement	Voir chapitres 9 et 10
3. Information sur les délais de paiement des fournisseurs	Voir paragraphe 9.2.2
4. Progrès réalisés ou difficultés rencontrées	Voir paragraphe 6
5. Principaux risques et incertitudes auxquels la Société est confrontée – Utilisation des instruments financiers par la Société	Voir chapitre 4
6. Activité en matière de recherche et développement	Voir chapitres 6 et 11
7. Evolution prévisible et perspectives d'avenir	Voir chapitres 6 et 12
8. Evénements importants survenus depuis la clôture de l'exercice social	Voir paragraphe 20.8
9. Participation des salariés au capital	Voir chapitre 17
10. Direction générale de la Société	Voir chapitres 14 et 15
11. Informations concernant les mandataires sociaux	Voir chapitres 14 et 15
12. Prises de participations significatives dans des sociétés ayant leur siège en France, ou prises de contrôle de telles sociétés ; cessions de telles participations	Voir chapitres 7 et 25
13. Activités des filiales et des sociétés contrôlées	Voir chapitres 7 et 25
14. Renseignements relatifs à la répartition du capital et à l'autocontrôle – Programme de rachat d'actions	Voir paragraphes 18.1, 18.2 et 21.1.4
15. Modifications intervenues au cours de l'exercice dans la composition du capital	Voir paragraphes 18.1, 18.2 et 21.1.8
16. Evolution du titre – Risque de variation de cours	Voir paragraphes 4.6.5 et 21.1.8
17. Etat récapitulatif des opérations des dirigeants et des personnes mentionnées à l'article L. 621-18-2 du code monétaire et financier sur les titres de la Société réalisées au cours de l'exercice écoulé	Voir chapitre 15.4
18. Informations requises par l'article L. 225-100-3 du code de commerce	Voir paragraphe 16.6
19. Informations sociales et environnementales	Voir paragraphes 8.3 et 8.4 et chapitre 17
20. Tableau des résultats des cinq derniers exercices	Voir paragraphe 20.5
21. Délégations en matière d'augmentation de capital	Voir paragraphe 21.1.6

Note

Dans le présent document de référence, les termes « ADOCIA » ou la « Société » désignent la société ADOCIA, société anonyme dont le siège social est situé 115, avenue Lacassagne, 69003 Lyon, France, immatriculée au registre du commerce et des sociétés de Lyon sous le numéro 487 647 737.

Le présent document de référence présente ou incorpore par référence les comptes annuels audités de la Société et de ses filiales pour les exercices clos aux 31 décembre 2010, 2011 et 2012. Les comptes établis selon les normes IFRS pour l'exercice clos au 31 décembre 2012 figurent au paragraphe 20.1 du présent document de référence. Le rapport des commissaires aux comptes relatif aux comptes sociaux établis selon les normes IFRS pour l'exercice clos au 31 décembre 2012 est présenté au paragraphe 20.2 du présent document de référence.

Le présent document de référence présente ou incorpore par référence les comptes annuels audités de la Société établis selon les normes comptables applicables en France pour les exercices clos aux 31 décembre 2011 et 2012. Les comptes annuels pour l'exercice clos au 31 décembre 2012 figurent au paragraphe 20.3 du présent document de référence. Le rapport des commissaires aux comptes relatif aux Comptes Annuels pour l'exercice clos au 31 décembre 2012 est présenté au paragraphe 20.4.

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

Avertissement

Informations sur le marché et la concurrence

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

Informations prospectives

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

dans quelle mesure la matérialisation d'un risque ou d'une combinaison de risques pourrait avoir des résultats significativement différents de ceux mentionnés dans toute information prospective, étant rappelé qu'aucune de ces informations prospectives ne constitue une garantie de résultats réels.

Facteurs de risques

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

1. PERSONNES RESPONSABLES

1.1 Responsable du document de référence

Monsieur Gérard Soula, président directeur général.

1.2 Attestation de la personne responsable

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

J'atteste, à ma connaissance, que les comptes sont établis conformément aux normes comptables applicables et donnent une image fidèle du patrimoine, de la situation financière et du résultat de la Société et que le rapport de gestion ci-joint présente un tableau fidèle de l'évolution des affaires, des résultats et de la situation financière de la Société ainsi qu'une description des principaux risques et incertitudes auxquels elles sont confrontées.

J'ai obtenu des contrôleurs légaux des comptes une lettre de fin de travaux, dans laquelle ils indiquent avoir procédé à la vérification des informations portant sur la situation financière et les comptes donnés dans le présent document de référence ainsi qu'à la lecture d'ensemble du document de référence. Les comptes annuels de l'exercice clos le 31 décembre 2012 présentés dans le présent document de référence ont fait l'objet de rapports des contrôleurs légaux ne contenant pas d'observations et figurant respectivement aux chapitres 20.2 et 20.4.

Fait à Lyon, le 25 avril 2013

Gérard Soula
Président directeur général

1.3 Responsable de l'information financière

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

2. CONTROLEURS LEGAUX DES COMPTES

2.1 Commissaires aux comptes titulaires

ODICEO

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

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

Ernst & Young et Autres

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

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

2.2 Commissaires aux comptes suppléants

Monsieur Pierre Grafmeyer

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

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

AUDITEX

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

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

Durant la période couverte par les informations financières historiques, il n'y a pas eu de démission ni de mise à l'écart du contrôleur légal.

2.3 Attestation des honoraires versés aux contrôleurs légaux

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

	Ernst & Young			Odicéo		
	2012	2011	2010	2012	2011	2010
Audit						
* commissariat aux comptes, certification, examen des comptes individuels	23.000	47.500	-	23.000	62.900	15.000
* autres prestations et diligences directement liées à la mission du commissaire aux comptes	-	-	-	-	-	-
Sous total	23.000	47.500	0	23.000	62.900	15.000
Autres prestations						
* fiscale	-	-	-	-	-	-
* autres	-	-	-	-	-	-
Sous total	-	-	-	-	-	-
TOTAL	23.000	47.500	0	23.000	62.900	15.000

Les montants reportés ci-dessus sont hors taxes.

3. INFORMATIONS FINANCIERES SELECTIONNEES

Les informations financières sélectionnées présentées dans le présent chapitre 3 sont extraites des états financiers de la Société établis en normes IFRS pour les exercices clos les 31 décembre 2010, 2011 et 2012 figurant au paragraphe 20.1. du présent document de référence.

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

Extraits des informations financières pour les exercices clos le 31 décembre 2010, 2011 et 2012 (normes IFRS)

Informations financières sélectionnées du compte de résultat :

<i>(normes IFRS en milliers d'euros)</i>	Exercice 2010 (12 mois)	Exercice 2011 (12 mois)	Exercice 2012 (12 mois)
Revenus de licence	-	79	2.104 (*)
Contrat de recherche	111	1.472	1.892
Chiffre d'affaires (a)	111	1.551	3.995
Crédit d'impôt recherche	1.459	2.163	3.061
Financements de projets et autres	577	73	180
Autres revenus (b)	2.036	2.236	3.241
Produits opérationnels (a)+(b)	2.147	3.787	7.236
Charges d'exploitation hors dotations et reprises	-6.683	-9.711	-12.887
Résultat opérationnel	-4.637	-6.074	-6.070
Résultat financier	-94	-64	75
Résultat net	-4.731	-6.454	-5.995

(*) Incluant 1.905 milliers d'euros liés à la reconnaissance partielle du versement initial (up-front payment) de 10 millions de dollars (7,6 millions d'euros) reçu d'Eli Lilly.

Informations financières sélectionnées du bilan :

<i>(normes IFRS en milliers d'euros)</i>	Exercice 2010 (12 mois)	Exercice 2011 (12 mois)	Exercice 2012 (12 mois)
Actif non courant	706	564	1.281
<i>dont matériel de laboratoire</i>	475	378	555
<i>dont autres immobilisations corporelles</i>	161	179	384
Actif courant	14.357	17.072	35.345
<i>dont trésorerie et équivalents</i>	12.024	5.905	30.462
Total Actif	15.063	17.636	36.627
Capitaux propres	10.687	4.330	23.028
Passif non courant	2.431	1.957	2.244
<i>dont dettes financières à long terme</i>	2.083	1.823	2.046
Passif courant	1.946	11.350	11.354
Total Passif	15.063	17.636	36.627

Informations financières sélectionnées du tableau des flux de trésorerie :

<i>(normes IFRS en milliers d'euros)</i>	Exercice 2010 (12 mois)	Exercice 2011 (12 mois)	Exercice 2012 (12 mois)
Flux net de trésorerie généré par l'activité	-4.956	-6.217	919
Flux net de trésorerie lié aux opérations d'investissement	-137	-155	-1.774
Flux net de trésorerie lié aux opérations de financement	4.418	252	25.413
Variation de la trésorerie nette	-674	-6.119	24.558
<i>Trésorerie et équivalents à l'ouverture</i>	12.698	12.024	5.905
<i>Trésorerie et équivalents à la clôture</i>	12.024	5.905	30.462

4. FACTEURS DE RISQUES

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

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

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

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

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

La Société n'envisage en effet ni de produire ni de commercialiser ses produits et ne dispose pas des moyens humains et matériels propres au développement, à la fabrication et à la commercialisation de produits thérapeutiques élaborés à partir de sa technologie. La mise de tels produits sur les marchés pharmaceutiques, biotechnologiques ou encore orthopédiques nécessite donc la conclusion d'accords de partenariats avec des industriels disposant des moyens humains, matériels et financiers permettant notamment de poursuivre et de mener à bien les essais cliniques requis par la réglementation.

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

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

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

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

Ces partenaires pourraient également ne pas mettre en œuvre tous les moyens nécessaires à l'obtention des résultats attendus dans le cadre des accords conclus avec la Société. Des restrictions

budgétaires au sein de ces partenaires ou la priorité donnée à d'autres programmes de développement, notamment, pourraient retarder la validation du potentiel des produits intégrant la technologie de la Société, étape indispensable à la réussite de sa politique commerciale.

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

La Société ne peut pas non plus exclure que certains des partenaires avec lesquels elle collabore ou collaborera dans le cadre de contrats de recherche, ou avec lesquels elle a signé ou entend signer dans le futur des contrats de licence, réduisent ou interrompent leurs relations avec elle. Un conflit d'intérêt pourrait naître entre certaines de leurs activités et celles qu'ils consacrent à la Société, privant cette dernière de leur expertise. Cela occasionnerait une perte de savoir-faire et d'expertise pour la Société et pourrait même entraîner la divulgation d'informations confidentielles importantes dans le dispositif de recherche et développement de la Société alors même que les partenaires concernés seraient contractuellement tenus à une obligation de confidentialité envers elle.

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

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

4.2 Risques liés à l'activité de la Société

4.2.1 La Société est dépendante de sa plateforme technologique BioChaperone

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

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

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

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

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

d'autant que l'agrément accordé par les autorités réglementaires d'un pays ne garantit pas l'obtention d'un agrément dans d'autres pays.

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

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

Enfin, à chaque étape d'avancement d'un produit dans les essais cliniques, il existera un risque important d'échec susceptible d'empêcher la poursuite du développement du candidat médicament tels que la mauvaise tolérance du produit, un bénéfice thérapeutique insuffisant ou des effets secondaires. La Société, ses partenaires concernés ou les autorités réglementaires peuvent décider de suspendre ou mettre fin à des essais cliniques s'ils considèrent que les sujets participant aux essais sont exposés à des risques de santé.

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

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

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

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

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

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

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

- les résultats des essais cliniques en cours et à venir ;
- l'adhésion de la communauté médicale concernée ; et/ou

- l'intensité des efforts commerciaux déployés par les partenaires de la Société.

La Société ne peut garantir que la mise sur le marché des produits intégrant sa technologie interviendra, a fortiori dans les délais estimés, ni que la communauté médicale leur réservera un accueil favorable ou encore que ses partenaires mettront en œuvre les ressources nécessaires au succès de leur commercialisation.

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

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

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

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

4.3 Risques liés à l'organisation de la Société

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

Le succès de la Société dépend largement de l'implication et de l'expertise de ses dirigeants et de son personnel scientifique qualifié.

Nonobstant la souscription par la Société d'une assurance dite « homme clé » concernant son président (se référer au paragraphe 4.7 « Assurance et couverture des risques »), son départ ou le départ d'autres fondateurs ou collaborateurs clés de la Société pourrait entraîner :

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

La Société aura par ailleurs besoin dans le futur de recruter du personnel scientifique qualifié pour le développement de ses activités. Elle est en concurrence avec d'autres sociétés, organismes de recherche et institutions académiques notamment pour recruter et fidéliser les personnels scientifiques, techniques et de gestion hautement qualifiés. Dans la mesure où cette concurrence est très intense, la Société pourrait ne pas être en mesure d'attirer ou de retenir ces personnels clés à des conditions qui soient acceptables d'un point de vue économique.

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

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

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

A cet effet, la Société devra notamment :

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

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

4.3.3 Risques liés à l'approvisionnement en protéines spécifiques

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

La Société a pour politique générale de diversifier ses sources d'approvisionnement et d'identifier au moins deux fournisseurs par type d'achats. Cependant, s'agissant des protéines, les différentes sources d'approvisionnement ne sont pas interchangeables en raison des spécificités de chaque protéine. A l'instar des pratiques en cours dans le secteur d'activité de la Société, une source d'approvisionnement unique a été retenue pour chaque protéine. La Société a identifié des solutions alternatives dont la mise en place serait cependant susceptible d'engendrer un retard dans le développement de ses formulations innovantes ainsi que des coûts supplémentaires.

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

4.3.4 Risques liés à l'externalisation des essais cliniques

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

4.4 Risques règlementaires et juridiques

La Société n'a été impliquée, au cours de la période de 12 mois précédant la date d'enregistrement du présent document de référence, dans aucune procédure gouvernementale, judiciaire ou d'arbitrage qui ait eu ou soit susceptible d'avoir un effet défavorable significatif non reflété dans ses comptes sur la Société, son activité, sa situation financière, ses résultats ou son développement, pas plus, à la connaissance de la Société, que la Société n'est menacée d'une telle procédure à la date d'enregistrement du présent document de référence (se référer au paragraphe 4.8 « Faits exceptionnels et litiges » du présent document de référence).

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

Un des enjeux majeurs pour une société de croissance comme ADOCIA est de réussir à développer, avec l'aide de ses partenaires, des produits intégrant sa technologie dans le contexte d'un environnement réglementaire de plus en plus contraignant.

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

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

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

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

- une augmentation des coûts liés au développement, aux essais, à la fabrication et à la commercialisation des produits intégrant la technologie de la Société ;
- une limitation des indications pour lesquelles les produits intégrant la technologie de la Société pourront être commercialisés ;
- un retard significatif dans la délivrance de l'autorisation de mise sur le marché des produits intégrant la technologie de la Société et par voie de conséquence dans la génération de revenus courants pour la Société.

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

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

Ces études et essais devant être menés par des centres de recherche pré-clinique et clinique, leur qualité et l'intérêt qu'ils présenteront dépendra largement de la capacité de la Société et de ses

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

Dans le cas où la Société ou ses partenaires ne parviendraient pas à recruter les patients prévus, ce qui engendrerait des retards dans les études cliniques et la publication de leurs résultats, il en résulterait un décalage dans l'adhésion tant des sociétés savantes que des professionnels des domaines médicaux concernés, et la commercialisation des produits intégrant la technologie de la Société s'en trouverait affectée, ce qui serait susceptible d'avoir un effet défavorable significatif sur la Société, son activité, sa situation financière, ses résultats, son développement et ses perspectives.

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

En Europe, aux Etats-Unis et au Japon, ainsi que dans de nombreux autres pays, l'accès au marché des médicaments est contrôlé et la mise sur le marché doit être autorisée par une autorité de régulation.

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

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

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

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

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

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

Les brevets et les demandes de brevets que la Société a déposés et qui protègent sa technologie sont récents. Ils ont en effet été déposés après la création de la Société. Ces brevets et demandes de brevets offrent une protection d'une durée variable d'un territoire à un autre : par exemple cette durée est de 20 ans à compter de la date de dépôt des demandes de brevets en France et en Europe. La Société consacre d'importants efforts financiers et humains à la protection de sa technologie et met en œuvre des moyens communément utilisés dans l'industrie (tel que le dépôt de résultats complémentaires permettant d'étendre une ou plusieurs revendications d'un brevet) pour prolonger la protection de sa technologie au-delà de cette période sans pour autant qu'elle puisse en garantir le résultat. A la connaissance de la Société, sa technologie est largement protégée par les brevets et les demandes de brevets qu'elle a déposés.

La Société dépose par ailleurs régulièrement des marques. Ces marques sont enregistrées ou en cours d'examen et n'ont pas fait, à une exception près qui a rapidement donné lieu à un règlement amiable, l'objet de litige. A l'occasion du dépôt de l'une de ses marques dans un pays où elle n'est pas couverte, la Société pourrait constater que la marque en question n'est pas disponible dans ce pays. Une nouvelle marque devrait alors être recherchée pour le pays donné. La Société n'utilise pas encore ses marques car elle est encore en phase de développement. Pour autant, celles-ci ne sont pas encore vulnérables, c'est-à-dire susceptibles de déchéance pour non-usage, pas plus que des affidavits ne sont exigibles en l'état pour les maintenir.

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

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

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

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

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

La Société ne peut pas garantir que sa technologie et les formulations innovantes de protéines thérapeutiques développées à partir de sa technologie, qui sont étroitement liées à son savoir-faire et ses secrets commerciaux, sont adéquatement protégés contre les concurrents et ne pourront être usurpés ou contournés par ces derniers. En effet, dans les contrats de collaboration et de recherche conclus par la Société, celle-ci peut être amenée à fournir à ses cocontractants, sous différentes formes, certains éléments de son savoir-faire, protégés ou non par des brevets, et notamment des informations, données ou renseignements concernant les recherches, sa technologie ou ses produits.

La Société cherche à limiter la communication d'éléments clef de son savoir-faire à des tiers aux seules informations strictement nécessaires à la collaboration qu'elle entretient avec ceux-ci et elle s'assure contractuellement que ces tiers s'engagent à ne pas détourner, utiliser ou communiquer ces

informations, au moyen notamment de clauses de confidentialités. La Société ne peut cependant garantir que ces tiers respectent ces accords, que la Société sera informée d'une violation de ces clauses, ou encore que la réparation qu'elle pourrait éventuellement obtenir serait suffisante au regard du préjudice subi.

Par ailleurs, ces contrats de collaboration et de recherche exposent la Société au risque de voir ses cocontractants revendiquer le bénéfice de droits de propriété intellectuelle sur des inventions, connaissances ou résultats de la Société. Enfin, ces accords pourraient donner naissance à des droits de propriété intellectuelle détenus en copropriété ou à des concessions d'exclusivité d'exploitation dans des conditions défavorables à la Société.

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

- que son savoir-faire et ses secrets commerciaux ne pourront être usurpés ou contournés ;
- que les concurrents de la Société n'ont pas déjà développé une technologie ou des produits semblables à ceux de la Société ;
- que l'étendue de la protection conférée par les brevets et les marques est suffisante pour protéger la Société face à la concurrence et aux brevets et marques des tiers couvrant des produits ou dispositifs similaires ; et
- qu'aucun cocontractant ne revendiquera le bénéfice de droits de propriété intellectuelle sur des inventions, connaissances ou résultats de la Société.

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

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

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

Les noms de domaine de la Société pourraient également faire l'objet, de la part d'un tiers qui aurait des droits de marques antérieurs, d'une procédure UDRP* (*Uniform Dispute Resolution Policy*) ou d'une action en contrefaçon. A ce jour, aucune action de cette nature n'a été entreprise par un tiers, ce qui permet de considérer que les risques sont limités.

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

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

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

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

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

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

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

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

La stratégie de développement de la Société est de licencier les formulations innovantes de protéines thérapeutiques développées à partir de sa technologie à des sociétés pharmaceutiques, biotechnologiques et orthopédiques. La conclusion de contrats de licence et leur devenir sont donc fondamentaux pour la Société.

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

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

La responsabilité de la Société pourrait être engagée envers des patients ou volontaires sains participant ou ayant participé aux essais cliniques conduits sous sa direction dans l'hypothèse où ils souffriraient d'effets secondaires liés à ces essais alors même que les prescriptions prévues aux protocoles auraient été respectées.

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

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

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

A l'issue de l'étape d'autorisation réglementaire et une fois l'autorisation de mise sur le marché délivrée, débute le processus de fixation du prix de vente des médicaments et de leur taux de remboursement. Sur beaucoup de marchés, parmi lesquels la France, ce processus dépend de décisions prises par des commissions et organismes publics, sur la base des dossiers pharmaco-économiques constitués par les demandeurs. Dans ce cadre, il pourrait être demandé aux partenaires de la Société de réaliser des études supplémentaires sur leurs produits intégrant la technologie de la Société. Ces études engendreraient alors des coûts supplémentaires pour les partenaires concernés, des retards de commercialisation et auraient de ce fait un impact sur la situation financière de la Société.

Le prix, tel que fixé par les commissions et organismes publics, le sera en fonction d'un tarif jugé acceptable par la collectivité, dans un contexte marqué par une politique visant à contenir les coûts de santé. De ce prix fixé dépendra la capacité des partenaires de la Société et, indirectement, de cette dernière, à dégager des profits sur la vente des produits correspondants. De même, si un produit de la Société n'obtenait pas un taux de remboursement approprié, sa rentabilité s'en trouverait diminuée.

Le niveau de rémunération de la Société est par ailleurs susceptible d'évoluer au cours de la durée de commercialisation par ses partenaires des produits intégrant sa technologie, en fonction notamment du niveau de remboursement de ces produits lui-même susceptible de varier sensiblement dans le temps.

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

Les activités de recherche et de développement en matière de biologie exigent l'utilisation de certains matériels biologiques ou de produits chimiques dangereux. Bien que la Société dispose d'un politique adaptée à ce type de risques traditionnellement identifiés dans les laboratoires de recherche en biologie, elle ne peut exclure tout risque d'accident au sein de ses laboratoires entraînant une contamination ou des blessures au sein de ses équipes de recherche. En cas d'accident, la Société pourrait être tenue pour responsable et se voir contrainte de verser d'importants dommages-intérêts aux personnels concernés.

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

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

4.5 Risques financiers

4.5.1 Historique des pertes opérationnelles – Risques liés aux pertes prévisionnelles

Depuis sa création en 2005, la Société a enregistré chaque année des pertes opérationnelles. Au 31 décembre 2012, ses pertes nettes cumulées (report à nouveau inclus) s'élevaient à 26.090 milliers d'euros dont une perte nette de 5.995 milliers d'euros au titre de l'exercice clos le 31 décembre 2012. Ces pertes résultent principalement des frais de recherche et développement internes et externes, notamment liés à la réalisation de nombreux essais in-vivo et cliniques.

La Société pourrait connaître de nouvelles pertes opérationnelles, plus importantes que par le passé, au cours des prochaines années, au fur et à mesure que ses activités de recherche et développement se poursuivront, en particulier du fait :

- de l'augmentation des coûts de recherche et développement liés au développement de ses projets à mesure de leur avancement (lié, notamment, à la nécessité de conduire des essais cliniques, sans que soit garanti le stade à partir desquels ces coûts pourront le cas échéant être pris en charge par les partenaires avec lesquels la Société entend signer des contrats de licences) ;
- de l'accroissement des exigences réglementaires encadrant la fabrication de ses produits ;
- de l'accroissement de son portefeuille de projets ; et
- du développement de ses activités de recherches et développement et, peut-être, de l'acquisition de nouvelles technologies, produits ou licences.

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

4.5.2 Ressources incertaines en capitaux et financements complémentaires incertains

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

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

- des coûts plus élevés et des progrès plus lents que ceux escomptés pour ses programmes de recherche et de développement et d'études cliniques ;
- des coûts de préparation, de dépôt, de défense et de maintenance de ses brevets et autres droits de propriété intellectuelle ;
- de l'ampleur des travaux de recherche préalables et des délais nécessaires à la signature d'accords de licences avec des partenaires industriels ;
- des coûts nécessaires pour répondre aux développements technologiques et des marchés ;
- des coûts plus élevés et des délais plus longs que ceux escomptés pour l'obtention des autorisations réglementaires, y compris le temps de préparation des dossiers de demandes auprès des autorités compétentes ; et
- des opportunités nouvelles de développement de nouveaux produits ou d'acquisition de technologies, de produits ou de sociétés.

Il se peut que la Société ne parvienne pas à se procurer des capitaux supplémentaires quand elle en aura besoin, ou que ces capitaux ne soient pas disponibles à des conditions financières acceptables pour la Société. Si les fonds nécessaires n'étaient pas disponibles, la Société pourrait devoir :

- retarder, réduire ou supprimer des programmes de recherches ;
- obtenir des fonds par le biais d'accords de partenariat qui pourraient la contraindre à renoncer à des droits sur certaines de ses technologies ou certains de ses produits ; ou
- accorder des licences sur tout ou partie de sa plateforme technologique BioChaperone à des partenaires ou des tiers ; ou
- conclure de nouveaux accords de collaboration qui pourraient être moins favorables pour elle que ceux qu'elle aurait pu obtenir dans un contexte différent.

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

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

4.5.3 Risque de dilution

Dans le cadre de sa politique de motivation de ses dirigeants, administrateurs et employés, la Société a, depuis sa création, émis ou attribué des bons de souscription d'actions et procédé à l'attribution gratuite d'actions. La dilution issue des instruments financiers existants au 31 décembre 2012 représente une dilution maximum de 0,40% sur la base du capital pleinement dilué.

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

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

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

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

Au 31 décembre 2012 et depuis sa création en 2005, la Société a bénéficié des aides suivantes :

Au 31 décembre 2012 (en €)	Montant accordé	Montant Encaissé	Montant remboursé
Avances remboursables OSEO	3.470.000	3.470.000	720.000
Subventions OSEO - FEDER	604.825	604.825	0
Total aides	4.047.825	3.990.825	720.000

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

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

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

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

Ainsi, en 2012 la Société a reçu le remboursement du CIR déclaré au titre de l'année 2011 pour un montant de 2.162.885 euros et a comptabilisé un CIR d'un montant de 3.060.543 euros au titre des dépenses générées en 2012. Concernant 2012 et les années à venir, il ne peut être exclu que les services fiscaux remettent en cause les modes de calcul des dépenses de recherche et développement retenus par la Société ou que le CIR soit remis en cause par un changement de réglementation ou par une contestation des services fiscaux alors même que la Société estime se conformer aux exigences de documentation et d'éligibilité des dépenses. Si une telle situation devait se produire, cela pourrait avoir un effet défavorable sur les résultats, la situation financière et les perspectives de la Société.

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

La Société a bénéficié pour la dernière fois en 2012 du statut de Jeune Entreprise Innovante réservé aux PME engageant des dépenses de recherche-développement représentant au moins 15 % de leurs charges et qui remplissent certaines conditions, notamment d'effectif et de chiffre d'affaires.

Ce statut lui a conféré en 2012 un allègement des charges sociales patronales sur les salaires versés aux salariés participant à la recherche. Compte tenu des différents plafonnements en vigueur, cet allègement représentait en 2012 un montant d'environ 180 milliers d'euros. Le bénéfice de ces avantages étant réservé aux sociétés ayant été créées il y a moins de huit ans, la Société cessera donc d'en bénéficier en 2013.

4.6 Risques de marché

4.6.1 Risque de change

La stratégie de la Société est de favoriser l'euro comme devise dans le cadre de la signature de ses contrats. De même, la trésorerie de la Société est investie dans des produits de placement en euros exclusivement. Au 31 décembre 2012, la trésorerie de la Société était libellée en euros, excepté une partie libellée en dollars US à fin décembre 2012, représentant un montant total de 445.713 dollars US.

Jusqu'en 2012, la Société était peu exposée à la variation du taux de change euro/dollar US. Du fait de la signature fin 2011 de l'accord de licence et de collaboration avec le groupe pharmaceutique

américain Eli Lilly, la Société peut être amenée à réaliser des opérations de couverture de change euro/dollar US et à conclure des opérations de vente à terme.

La Société ne peut exclure qu'une augmentation importante de son activité résulte dans une plus grande exposition au risque de change. La Société envisagera alors de recourir à nouveau à une politique adaptée de couverture de ces risques.

4.6.2 Risque de taux d'intérêt

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

En revanche, la Société est exposée aux variations de taux d'intérêts dans le cadre de la gestion de sa trésorerie et équivalents de trésorerie. Ce poste est composé de dépôts à terme, de comptes rémunérés à taux fixe et de placements en SICAV monétaires. La politique de placement de la Société repose exclusivement sur des produits liquides et sans risque en capital.

La Société cherche à réduire le risque de crédit lié à sa trésorerie et équivalents en veillant à la qualité des institutions financières à qui elle confie ses placements.

La Société n'a aucune garantie de bénéficier des mêmes taux lors du renouvellement de ses comptes à terme à leur échéance.

4.6.3 Risque de liquidité

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

La trésorerie et les équivalents de trésorerie de la Société s'élevaient à 12.024.000 euros au 31 décembre 2010, 5.905.000 euros au 31 décembre 2011 et 30.462.056 euros au 31 décembre 2012.

A la suite de la signature le 14 décembre 2011 de l'accord de licence et de collaboration avec le groupe pharmaceutique américain Eli Lilly, un paiement initial d'un montant de 10 millions de dollars US non remboursable (*Up-front payment*) a été reçu par la Société fin janvier 2012. Par ailleurs, l'introduction en bourse sur le marché réglementé de NYSE Euronext à Paris en février 2012 a permis à la Société de lever 27,4 millions d'euros, à la suite à l'exercice des clauses d'extension et de sur-allocation. Au 31 décembre 2012, la Société disposait d'une trésorerie de 30,5 millions d'euros.

La Société a procédé à une revue spécifique de son risque de liquidité et considère être en mesure de faire face à ses échéances à venir sur les 12 prochains mois.

La Société considère, en particulier, être en mesure de faire face à ses prochains remboursements au titre des avances remboursables OSEO (se référer à la note 3.10 en annexe aux comptes établis en normes IFRS de la Société figurant au paragraphe 20.1 du présent document de référence pour un détail de ces différentes avances remboursables).

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

4.6.4 Risques sur actions

Néant.

4.6.5 Le cours des actions de la Société est susceptible d'être affecté par une volatilité importante

Le cours de l'action de la Société est susceptible d'être affecté par une volatilité importante. Outre la réalisation des risques décrits au présent chapitre, le prix de marché des actions de la Société pourrait être affecté de manière significative par de nombreux facteurs ayant un impact sur la Société, ses concurrents, ou les conditions économiques générales et le secteur des biotechnologies. Les facteurs suivants pourraient notamment avoir une influence significative sur le cours de l'action :

- une évolution défavorable des conditions de marché propres au secteur d'activité de la Société ;
- des annonces de la part de la Société, de ses concurrents ou d'autres sociétés ayant des activités similaires et/ou des annonces concernant le marché des biotechnologies, y compris celles portant sur la performance financière et opérationnelle ou les résultats scientifiques de ces sociétés
- des variations des prévisions ou des perspectives de la Société ou de ceux de ses concurrents d'une période à l'autre,
- des évolutions concernant les brevets ou droits de propriété intellectuelle de la Société ou ceux de ses concurrents,
- l'évolution du contexte politique, économique et monétaire, et notamment des évolutions défavorables de l'environnement réglementaire applicable dans les pays ou les marchés propres au secteur d'activité de la Société ou à la Société elle-même ;
- des annonces portant sur des modifications de l'actionnariat de la Société ;
- des annonces portant sur des modifications de l'équipe dirigeante de la Société ; et
- des annonces portant sur le périmètre des actifs de la Société (acquisitions, cession, etc.).

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

4.7 Assurances et couverture des risques

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

Le montant des charges payées par la Société au titre de l'ensemble des polices d'assurances susvisées s'est élevé respectivement à 67.726 euros, 69.254 euros et 79.394 euros au cours des exercices clos les 31 décembre 2010, 2011 et 2012.

Les polices d'assurance sont principalement les suivantes :

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

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

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

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

4.8 Faits exceptionnels et litiges

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

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

5. INFORMATIONS CONCERNANT LA SOCIETE

5.1 Histoire et évolution de la Société

5.1.1 Raison sociale et nom commercial de la Société

La Société a pour dénomination sociale : ADOCIA.

5.1.2 Lieu et numéro d'enregistrement de la Société

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

5.1.3 Date de constitution et durée

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

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

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

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

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

Les coordonnées de la Société sont les suivantes :

Téléphone : +33 (0) 4 72 61 06 10
Télécopie : + 33 (0) 4 72 36 39 67
Courriel : contactinvestisseurs@adocia.com
Site Internet : www.adocia.com

5.1.5 Evénements importants dans le développement des activités de la Société

Fin 2005	. Création de la Société par Gérard, Olivier et Rémi Soula par apport de 1,6M€
2006	. Recrutement des premiers salariés et emménagement sur l'ancien site de la société MERCK au 115, avenue Lacassagne à Lyon. . Avance remboursable accordée par OSEO pour un montant de 2,25M€ sur le projet Ostéoporose.
2007	. Levée de fonds de 12M€ réalisée auprès d'AGF Private Equity (dorénavant IdInvest) comme chef de file, Société Générale Asset Management (dorénavant Amundi Private Equity), Viveris Management et Bioam Gestion, ainsi que deux investisseurs privés, Alain Tornier et Jean Deléage, et les fondateurs.

2009	<ul style="list-style-type: none"> Seconde levée de fonds de 14M€ réalisée auprès des investisseurs historiques et complétée par deux nouveaux entrants : Innobio (CDC Entreprises) et SHAM. Signature du premier contrat de recherche (étude de faisabilité). Aide accordée par OSEO pour le projet Insuline pour un montant total de 840K€, dont 420K€ sous forme d'avance remboursable et 420K€ sous forme de subvention accordée par le FEDER.
2010	<ul style="list-style-type: none"> Lancement d'une étude clinique de Phase I/II sur des patients atteints d'ulcère du pied diabétique (DFU) en Inde avec le produit BioChaperone PDGF-BB à la suite d'essais précliniques concluants. Lancement d'une étude clinique de phase I sur des volontaires sains avec l'insuline humaine à action rapide HinsBet à la suite d'essais précliniques concluants. Signature d'un nouveau contrat de recherche (études de faisabilité).
2011	<ul style="list-style-type: none"> Résultats positifs de l'étude clinique de Phase I sur des volontaires sains avec l'insuline humaine à action rapide HinsBet. Lancement d'une étude clinique de phase IIa sur des patients diabétiques de type 1 avec l'insuline humaine à action rapide, HinsBet. Fin de l'étude clinique de Phase I/II sur des patients atteints d'Ulcère du Pied Diabétique (DFU) en Inde avec le produit BioChaperone/PDGF-BB. Signature d'un accord de licence et de collaboration avec le groupe pharmaceutique américain Eli Lilly and Company portant sur le développement et la commercialisation d'un analogue d'insuline à action rapide Humalog avec la technologie BioChaperone
2012	<ul style="list-style-type: none"> Introduction en bourse sur le marché réglementé de NYSE Euronext à Paris avec un montant levé de 25,4M€ (net des frais liés à l'opération). Publication des résultats cliniques (étude de Phase I/II sur des patients atteints d'ulcère du pied diabétique et étude de Phase IIa sur des patients diabétiques de type 1 avec l'insuline humaine à action rapide). Lancement par Eli Lilly d'un essai de Phase I avec BioChaperone Lispro. Délivrance, par les agences américaines et européennes, du brevet couvrant la formulation Biochaperone PDGF-BB pour le traitement des plaies chroniques. Dépôt d'une demande d'autorisation, auprès des autorités réglementaires indiennes, pour une étude clinique de Phase III en Inde.

5.2 Investissements

5.2.1 Principaux investissements réalisés

Les principaux investissements réalisés par la Société au cours des trois derniers exercices correspondent essentiellement à l'acquisition de matériels de laboratoire, informatiques et de bureau (se référer à la note 3.3 de l'annexe aux comptes sociaux IFRS présentée au paragraphe 20.1 du présent document de référence).

Investissements (<i>normes IFRS en milliers d'euros</i>)	Exercice 2010 (12 mois)	Exercice 2011 (12 mois)	Exercice 2012 (12 mois)
Immobilisations incorporelles	3	11	16
Immobilisations corporelles	133	238	722
Immobilisations financières	1	0	329
TOTAL	137	249	1.067

5.2.2 Principaux investissements en cours et futurs

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

6. APERCU DES ACTIVITES

6.1 Présentation générale d'ADOCIA

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

ADOCIA est une société française du secteur des biotechnologies, créée en décembre 2005 par Gérard, Olivier et Rémi Soula. Elle a pour vocation la mise au point de formulations innovantes de certaines protéines thérapeutiques. Ces protéines sont nécessairement approuvées et s'adressent à des pathologies de masse. Ces innovations de la formulation desdites protéines permettent d'améliorer leur efficacité, de simplifier et d'étendre leur usage thérapeutique et ainsi d'améliorer la qualité de vie du patient. Parmi les grands domaines thérapeutiques, ADOCIA s'est, tout d'abord, concentrée sur deux segments de marché :

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

La Société entend établir la preuve du concept d'efficacité médicale de ses formulations innovantes chez l'homme dans le cadre d'études cliniques de phase I-II, voire même parfois se limiter à des études pré-cliniques avec une preuve du concept chez l'animal. Une fois la preuve du concept établie, ADOCIA entend licencier les produits issus de sa technologie BioChaperone à de grands acteurs de l'industrie pharmaceutique ou des dispositifs médicaux. Afin de valoriser sa technologie pour de nouvelles applications et dans le but de signer par la suite des contrats de licence en cas de succès des premières études conduites, ADOCIA envisage également de signer des accords de

développements collaboratifs à l'image de ce qu'elle réalise actuellement pour les anticorps monoclonaux.

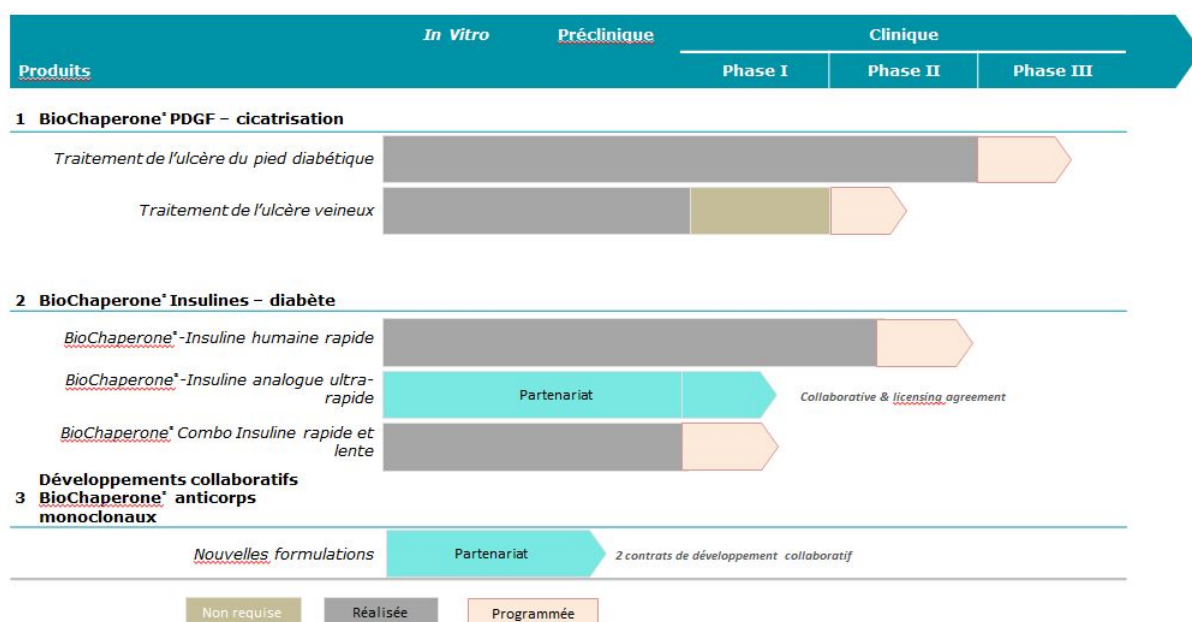
ADOCIA n'envisage ni de produire elle-même ni de commercialiser ses produits.

Au cours de l'année 2012, la Société a publié des résultats positifs sur l'étude clinique de phase IIa sur des diabétiques de type 1 avec une formulation BioChaperone insuline humaine à action rapide, HinsBet.

La Société a également publié des résultats positifs sur l'étude clinique de phase I/II menée sur des patients atteints d'ulcère du pied diabétique (DFU) en Inde.

A la suite de ces résultats, la Société a déposé en septembre 2012 une demande d'autorisation pour lancer une étude clinique de phase III sur ce même produit.

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



Source : ADOCIA

En 2013, les études cliniques relatives aux différents projets conduits par Adocia concerneront le traitement de l'ulcère du pied diabétique (BioChaperone® PDGF-BB) et le traitement du diabète par une insuline humaine BioChaperone® à action rapide et sont résumés dans le tableau ci-dessous :

Synthèse des études cliniques conduites par Adocia pour l'année 2013 :

Indication	Produit	Événement
Traitement de l'ulcère du pied diabétique	BioChaperone® PDGF-BB	Lancement d'une étude de phase III en Inde
BioChaperone® Insuline Humaine Rapide	Hinsbet®	Projet de lancement d'une seconde étude de phase IIa
BioChaperone® Combo Insulines Rapide et Lente	BioChaperone® Combo	Projet de lancement d'une étude clinique de phase I-II

Source : Adocia

Par ailleurs, à la suite de l'accord de licence concernant BioChaperone® Humalog® (produit d'insuline analogue à action ultra-rapide) signé entre la Société et Eli Lilly, une ou plusieurs études cliniques portant sur ce produit devraient être conduites, au cours de l'année 2013, par Eli Lilly en collaboration avec la Société au travers d'un comité de direction conjoint (se référer au paragraphe 6.3.2.3 « Les études cliniques conduites par Adocia et les études cliniques à venir » du présent document de référence).

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

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

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

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

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

Dans l'hypothèse où les résultats des essais de phase II et III démontreraient un réel avantage en termes de bénéfices par rapport aux risques, le nouveau médicament serait susceptible de recevoir son AMM du ministère de la Santé.

6.1.2 *Des avantages concurrentiels forts*

ADOCIA développe, à partir de sa plateforme technologie propriétaire BioChaperone, de nouveaux médicaments ayant vocation à devenir des « Best-in-Class Products » sur la base de nouvelles formulations de protéines thérapeutiques ayant démontré leur intérêt dans les traitements des indications visées ou proches et bénéficiant déjà dans la majorité des cas, d'autorisations de mise sur le marché au niveau international. Associé au fait que, les polymères BioChaperone n'ont pas d'activité biologique propre et devraient ainsi être enregistrés au niveau des autorités réglementaires comme de nouveaux excipients*, le développement de nouveaux produits pharmaceutiques à partir

de ces protéines thérapeutiques devrait être réalisé dans un délai plus court et pour un coût moindre par rapport au développement d'une nouvelle protéine thérapeutique, tout en réduisant le risque d'échec dans la mesure où les protéines thérapeutiques utilisées ont déjà démontré notamment leur sécurité, leur tolérabilité avec une absence d'effets secondaires nocifs pour l'homme.

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

* Tufts Center for the Study of Drug Development - 2007

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

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

Au-delà de la prise en compte de réponses innovantes à des besoins de santé publique, la stratégie d'ADOCIA a également été conçue par son management afin de tenir compte du contexte pharmaco-économique mondial. En effet, l'augmentation de la prévalence* et de l'incidence* des pathologies visées par ADOCIA ainsi que l'accroissement et le vieillissement de la population dans un contexte de politique de maîtrise des dépenses de santé publique dans les pays occidentaux et l'accroissement de la demande émanant des pays émergents ne permettront plus de développer des traitements sans prendre en compte leurs coûts. Les tiers responsables financièrement des remboursements contestent de plus en plus vigoureusement les prix des médicaments et des services. Ils examinent non seulement leur sécurité, leur compliance et leur efficacité, mais également leur efficience en fonction de leur coût. Les pressions politiques, économiques et réglementaires, l'essor des médicaments génériques ainsi que la mondialisation entraînent une mutation profonde de l'industrie pharmaceutique. Dans ce contexte, ADOCIA apporte des réponses crédibles :

- aux problématiques d'innovations pour les grands laboratoires pharmaceutiques qui doivent faire face à la montée en puissance des médicaments génériques et à l'arrivée à échéance de nombreux brevets dans les prochaines années, en proposant de nouvelles formulations de leurs protéines thérapeutiques avec de nouvelles propriétés (délais d'action réduits, action prolongée,

modes d'administration changés) pouvant offrir une efficacité accrue ou au moins équivalente aux traitements existants ; et

- aux problématiques de coûts des traitements pour les pays occidentaux et les pays émergents (réduction des dosages, du nombre d'applications et de la durée du traitement, nouveaux modes d'administration).

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

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

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

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

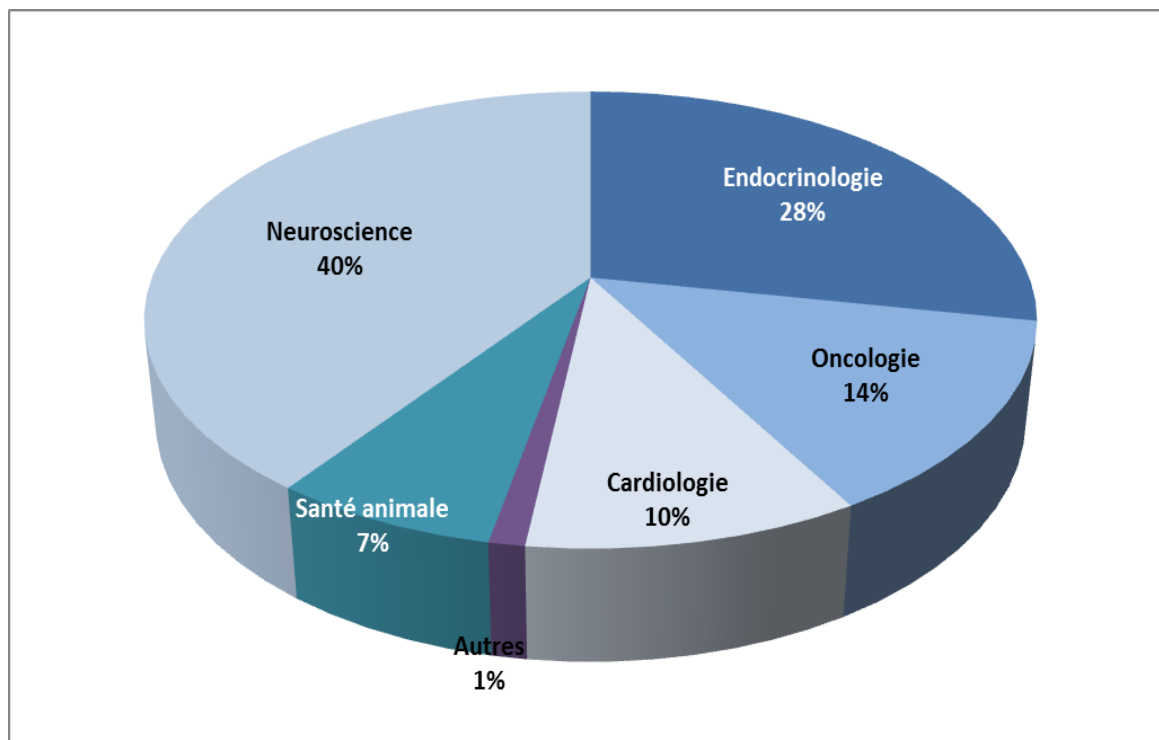
Créé en 1876 et ayant son siège social à Indianapolis aux Etats-Unis, Eli Lilly figure parmi les dix premiers groupes pharmaceutiques mondiaux¹ par son chiffre d'affaires et emploie plus de 38.000 personnes dans 73 pays. Cette forte présence internationale se traduit par la commercialisation des médicaments Eli Lilly dans 125 pays à travers le monde.

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

Le chiffre d'affaires réalisé par Eli Lilly au cours de l'exercice 2011 a été supérieur à 24 milliards de dollars (en hausse de 5% par rapport à l'exercice 2010) pour un résultat net s'établissant à 4,3 milliards de dollars sur la même période (en baisse de 14% par rapport à l'exercice 2010).

¹ IMS Health Midas, décembre 2010

Répartition par indications thérapeutiques du chiffre d'affaires 2011



Source : Eli Lilly & Company, 2011 Annual Report

En 2011, les dépenses en recherche et développement du groupe Eli Lilly ont atteint 5 milliards de dollars soit 20,7 % du chiffre d'affaires. Les fonds propres d'Ely Lilly s'élevaient à 13,5 milliards de dollars à la clôture de l'exercice 2011 et le total de bilan du groupe était de 33,7 milliards de dollars à la même date.

Eli Lilly est cotée sur le New York Stock Exchange et appartient à l'indice S&P 500. Sa capitalisation boursière est supérieure à 60 milliards de dollars au 26 février 2013.

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

couvre les polymères BioChaperone, les complexes « BioChaperone / Protéines thérapeutiques » ainsi que les applications thérapeutiques de ces derniers.

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

La Société fait également appel à des consultants externes, dont, notamment, le docteur Bernard Cabane, Directeur de Recherche à l'ESPCI, le Professeur Jacques Descotes, Professeur au Centre Antipoison – Centre de Pharmacovigilance, le docteur Jean-Charles Kerihuel, médecin cardiologue, et gérant de la société Vertical, et le professeur Andreas Pfützner, Professeur de Recherche clinique appliquée et CEO de la société IKFE.

6.2 BioChaperone, une plateforme technologique unique aux applications multiples

6.2.1 La technologie BioChaperone

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

6.2.1.1 La genèse de la technologie BioChaperone

La capacité de l'héparine*, polysaccharide* naturel, à former des complexes moléculaires avec des facteurs de croissance a été mise en évidence il y a une quinzaine d'années. Cette association avec l'héparine a permis d'identifier trois propriétés majeures d'augmentation de l'efficacité du facteur de croissance : (i) l'augmentation de sa solubilité, (ii) la protection du facteur de croissance contre la dégradation enzymatique et (iii) l'extension de son temps d'action.

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

Morphogénèse et réparation tissulaire	
Morphogènes Activine Protéine de morphogène osseuse (BMP-2,- 4) Chordine Peptides Frizzled Sonic hedgehog (SHH) Peptides Sprouty Wnt (1-13)	Coagulation Antithrombine III Facteur Xa Leuserpine Inhibiteur de la voie du facteur tissulaire Thrombine Facteurs de croissance

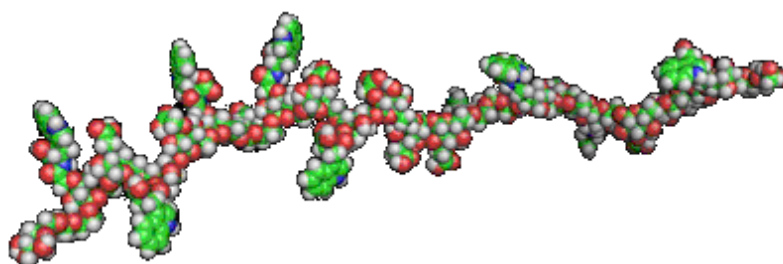
Morphogenèse et réparation tissulaire	
Constituants de la matrice extracellulaire Fibrine Fibronectine Collagène interstitiel Laminines Pléiotrophine (HB-GAM) Ténascine Thrombospondine Vitronectine Facteurs de remodelage tissulaire Activateur tissulaire du plasminogène Inhibiteur d'activateur du plasminogène Protéase nexin	Facteurs de croissance épidermique (EGF) Amphiréguiline Bêtacelluline <i>Heparin-binding GF</i> Neurégulines Facteur de croissance des fibroblastes (FGF 1-15) Facteur de croissance Insuline-like (IGF-II) Facteur de croissance dérivé des plaquettes (PDGF-AA) Facteur de croissance transformant bêta (TGF- β 1, 2) Facteur de croissance vasculaire endothéliale (VEGF-165, 189) Protéines de liaison de facteurs de croissance (BP) Follistatine Protéines de liaison (IGFBP-3, -5) TGF- β BP Protéinases Élastase du neutrophile Cathepsine G

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

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

Ces polymères innovants, baptisés BioChaperone, sont basés sur un squelette de sucre (dextran ou pullulane, par exemple) modifié à la fois par des groupes anioniques* (formation chimique portant une charge électrique négative) et par des acides aminés hydrophobes.

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

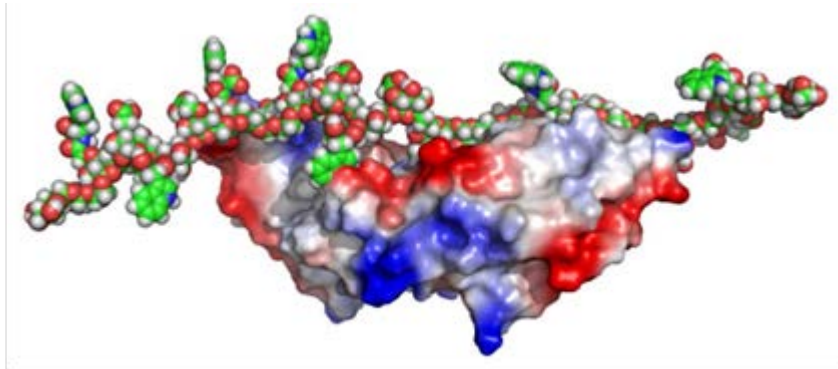


Source : ADOCIA

Ces polymères BioChaperone agissent comme des agents complexants des protéines et se fixent à leur surface (adsorption). La formation du complexe se fait spontanément et repose sur des interactions hydrophobes, électrostatiques et des liaisons hydrogènes. Ces polymères interagissent

avec les protéines de manière réversible et sans dégradation pour ces dernières. Le complexe est formé spontanément lors du mélange des deux constituants par simple agitation en milieu aqueux. La formation du complexe ne nécessite ni chauffage, ni l'emploi de solvant organique et est immédiate.

Représentation tridimensionnelle du complexe formé par un facteur de croissance et un polymère BioChaperone basé sur un squelette de Dextran



Source : ADOCIA

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

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

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

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

Ces nouvelles propriétés vont se traduire par une meilleure efficacité de ces nouvelles formulations avec BioChaperone comparées aux formulations actuellement commercialisées de protéines thérapeutiques, aboutissant à des produits considérés comme « Best-In-Class » c'est-à-dire ayant les meilleurs effets thérapeutiques dans leur classe thérapeutique.

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

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

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

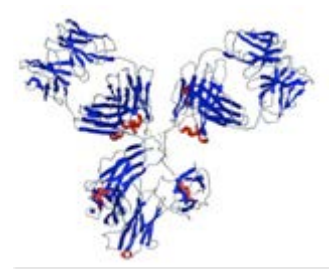
Cette collection de polymères, fondée sur une plateforme technologique unique et développée initialement sur les facteurs de croissance, a été rapidement étendue à d'autres protéines thérapeutiques également approuvées et ayant un grand intérêt thérapeutique telles que les insulines, les hormones et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



Hormones
Ex : Insuline (5,8kDa)



Facteurs de croissance
Ex : PDGF-BB (26 kDa)



Anticorps Monoclonaux
Ex : IgG (150 kDa)

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

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

6.2.2 Les technologies concurrentes

6.2.2.1 Les thérapies cellulaires

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

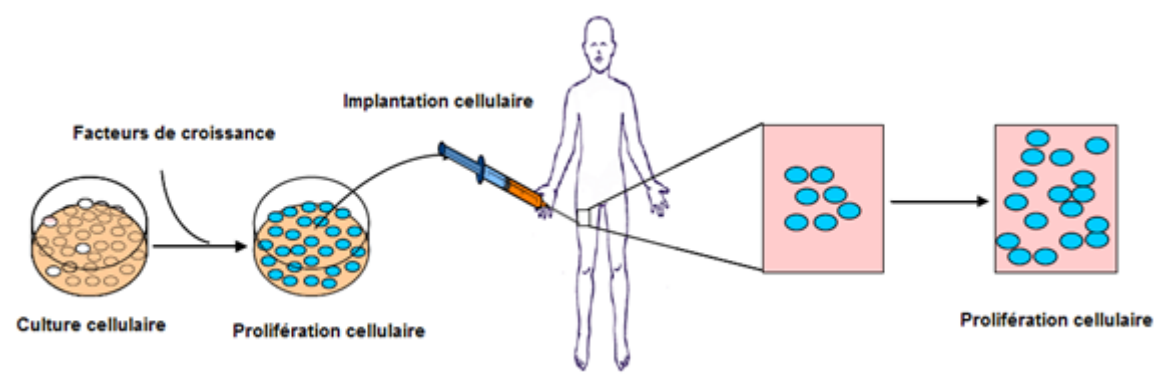
Les cellules souches, qui constituent une des bases de la recherche en médecine régénérative, sont des cellules indifférenciées avec trois principales caractéristiques :

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

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

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

Illustration du mécanisme de la thérapie cellulaire



Source : ADOCIA

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

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

Source : Académie vétérinaire de France, Alain Chapel, 21 février 2008

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

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

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

Aujourd'hui, une quarantaine de produits est commercialisée à travers le monde et le marché global des thérapies cellulaires et tissulaires pourraient atteindre 2,7 milliards de dollars dès 2015³. D'importants travaux de recherches sont également menés, notamment par des sociétés américaines comme ADVANCED CELL TECHNOLOGIES (cécité due à des pathologies de dégénérescence rétinienne, dégénération maculaire juvénile, dégénération maculaire liée à l'âge), GERON (désordre du système nerveux central, infarctus, diabète, arthrite, dommages de la moelle épinière) ou STEMCELLS (Maladie d'Alzheimer, arthrite, cécité, brûlures, sclérose, maladies cardiaques...).

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

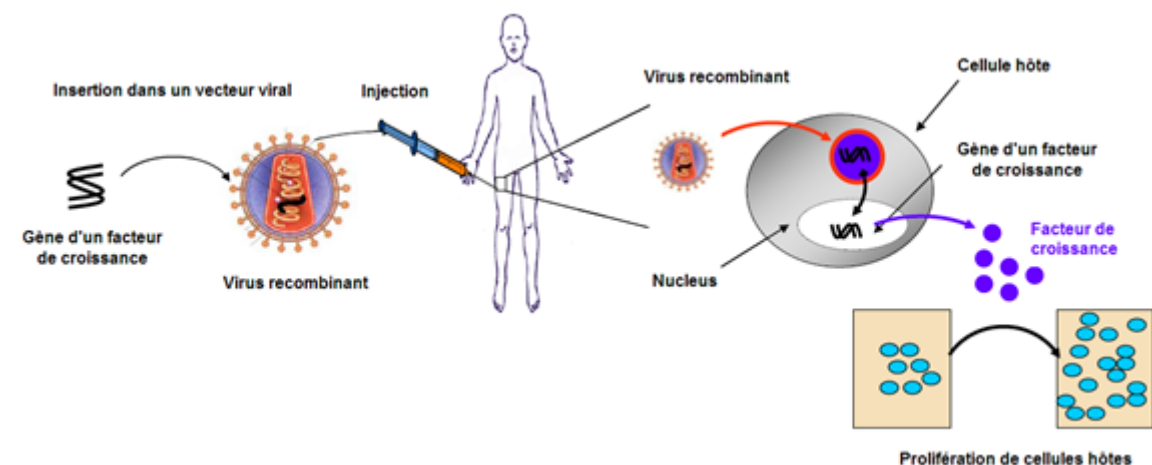
6.2.2.2 La thérapie génique

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

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

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

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



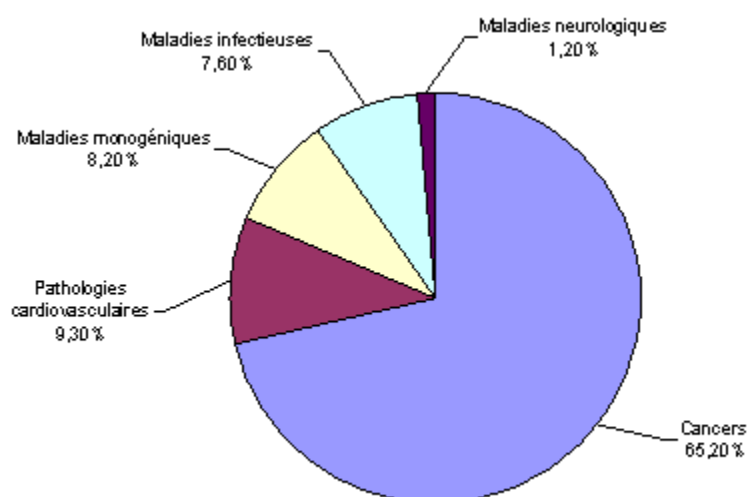
³ LEEM, Des Cellules pour la Santé, 2010 repris dans Ingénierie cellulaire et tissulaire, Technologies Clés 2015, Ministère de l'industrie, de l'énergie et de l'économie numérique

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

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

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

Répartition des essais cliniques de thérapies géniques en fonction des indications visées en 2008



Source : INSERM

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

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

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

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

La maîtrise du processus de transgénése*, c'est-à-dire de l'ensemble des techniques visant à introduire un gène étranger dans le génome d'un organisme est impérative pour que la thérapie génique soit efficace et sûre. A ce jour, la quasi-totalité des essais cliniques de thérapie génique est un échec. Il n'existe, en effet, aucun traitement de thérapie génique sûr, reconnu internationalement et couramment utilisé. Ces traitements peuvent être à l'origine d'effets secondaires graves comme ce fût le cas pour des nouveau-nés atteints d'immunodéficience sévère (les « bébés bulles »). En effet, les travaux conduits par le Professeur Alain Fischer se sont révélés être, dans un premier temps, une réussite totale avec la guérison des patients : la plupart des bébés sont sortis de leurs bulles pour vivre normalement. Quelques années plus tard, plusieurs de ces enfants traités par thérapie génique ont développé des leucémies. Les données recueillies laissent penser que le type de vecteur utilisé pourrait s'être intégré dans des régions sensibles du génome, et en dérégulant certains gènes, avoir développé ces leucémies. En outre, à la suite d'injections de fortes doses d'un vecteur dérivé d'adénovirus, plusieurs patients sont décédés.

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

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

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

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

6.3 Les marchés

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

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

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

6.3.1.1 Le traitement de l'ulcère du pied diabétique

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

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

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



Pied diabétique consécutif à une neuropathie



Pied diabétique consécutif à une artériopathie

Source : L'Observatoire du mouvement – Le pied diabétique

La pathologie

La neuropathie

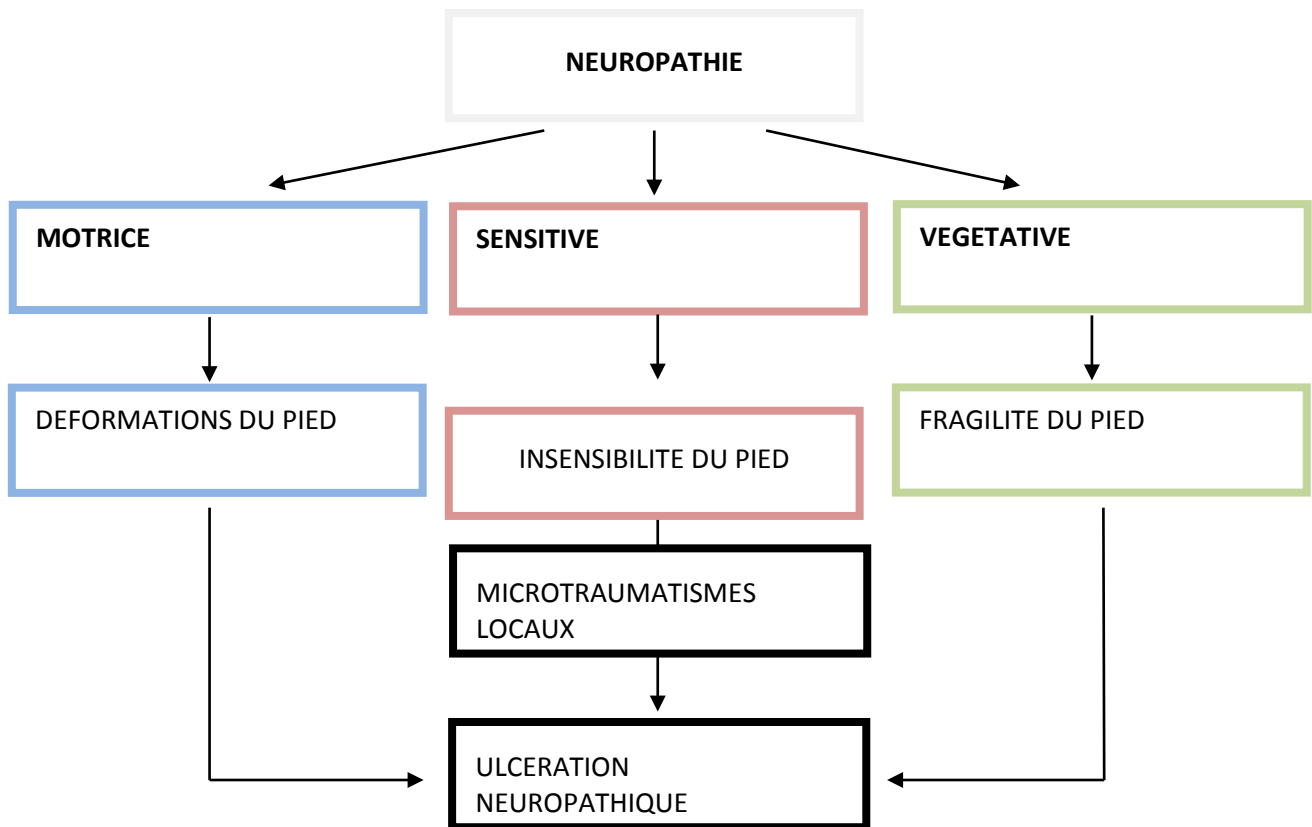
La neuropathie regroupe l'ensemble des affections du système nerveux périphérique (nerfs moteurs et sensitifs et des membres) et du système nerveux autonome qui commandent les organes.

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

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

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

Rôle des différentes atteintes du système nerveux périphérique dans l'apparition des ulcères du pied chez le diabétique



Source : d'après Le Pied diabétique – Etat des Lieux en 2005, Dr J-L. Richard (Service des maladies de la nutrition et Diabétologie, CHU de Nîmes)

L'artériopathie

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

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

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

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

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

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

Caractéristiques cliniques des ulcères du pied diabétique

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

Source : Wesam al Arayedh et Alain Brassard, Mc Gill University Health Center, Montréal - Les Ulcères du Pied Diabétique

L'infection

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

Les données épidémiologiques

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

En France métropolitaine, le nombre de patients diabétiques (diabète type 2) victimes d'ulcère du pied est estimé à 218.000 pour une population diabétique de l'ordre de 2,2 millions selon l'étude ENTRED 2007-2010¹⁹, soit près de 10% du nombre de diabétiques. La même étude estime à 33.000 le

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

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

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

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

¹⁶ American Diabetes Association

¹⁷ Vincent Lopez Row, Diabetic Ulcers, Medscape Reference

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

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

nombre de diabétiques amputés du pied en 2007 en France métropolitaine. Ce nombre est supérieur à 80.000 aux Etats-Unis²⁰. Après un premier ulcère, le risque de récurrence à 5 ans est estimé à 70%²¹.

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

Le marché

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

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

Les trois grands types de traitement sont :

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

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

En parallèle de la décharge du pied, on peut également avoir recours à des soins locaux après débridements de la plaie avec l'objectif d'assécher et de délimiter la nécrose. Ces soins locaux nécessitent, *a minima*, le recours à des pansements primaires* bien que ceux-ci n'aient démontré aucun bénéfice sur la cicatrisation²⁶. En outre, la thérapie par pression négative (VAC pour *vacuum-assisted closure*), correspondant à une aspiration continue de la plaie afin d'améliorer ainsi la cicatrisation²⁷, s'est développée.

Enfin, il est possible d'appliquer sur la plaie un gel, le Regranex® dont le principe actif, la bécaplermine, est une recombinaison génétique du facteur de croissance PDGF-BB (*Platelet Derived Growth Factor – BB*). Ce gel stimule la granulation* et la cicatrisation des ulcères diabétiques chroniques profonds. Regranex® a obtenu l'autorisation de mise sur le marché (se référer au paragraphe 6.3.1.1.3 « La concurrence ») en 1997 aux Etats-Unis et en 1999 en Europe.

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Un problème socio-économique majeur

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

La concurrence

Regranex®

Regranex® est un hydrogel non-stérile qui se présente en tubes multidoses contenant 100 µg de rhPDGF-BB par gramme (0,01%) commercialisé (à la date du présent document de référence, uniquement aux Etats-Unis) par la société HEALTHPOINT BIOTHERAPEUTICS qui l'avait racheté à la société SYSTAGENIX en juin 2011. La société HEALTHPOINT THERAPEUTICS vient d'être rachetée en novembre 2012 par SMITH & NEPHEW.

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

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

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

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

Les substituts de peau

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

La technologie Dermagraft®, déjà approuvée par la FDA, semble être le traitement le plus abouti. La société qui commercialise le produit est ADVANCED BIOHEALING, acquise par SHIRE en mai 2011, et qui en évalue la part de marché à 5% pour des ventes de 146 millions de dollars²⁹ aux Etats-Unis en 2010. D'autres produits ont également obtenu une autorisation de mise sur le marché de la part de la FDA comme Apligraf® (Organogenesis), GraftJacket® (Wright) ou Oasis Wound Matrix® (Cook Biotech).

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

Source : Rapports des sociétés citées

Les autres produits en développement

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

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

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

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

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

Une première étude clinique de phase II en Inde

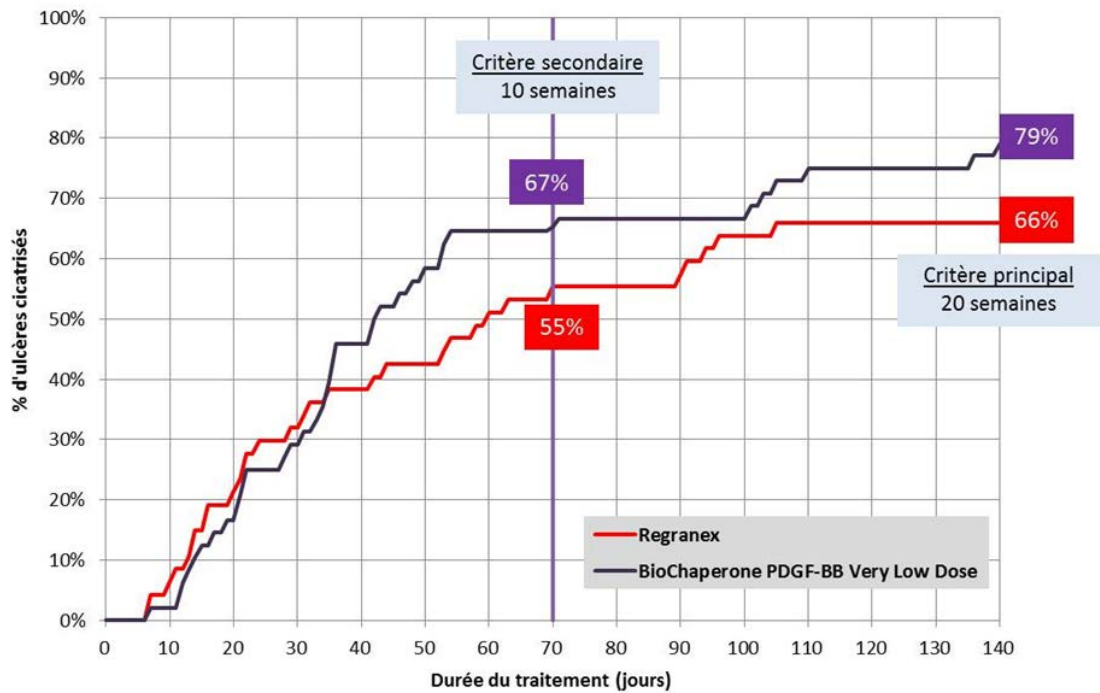
Une étude préclinique sur le modèle de rat diabétique promue par ADOCIA visant à comparer les effets du Regranex® (1 dose par jour durant 7 jours) et du complexe BioChaperone-PDGF-BB (1 dose tous les 2 jours pendant 7 jours) a montré une efficacité comparable entre les produits en termes de cicatrisation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

Une étude de phase I/II a, ainsi, été lancée en juin 2010 en Inde auprès de 192 patients au sein de 11 centres d'investigation. Cette étude visait à comparer l'efficacité de la formulation d'Adocia de PDGF-BB (Platelet Derived Growth factor) associée à BioChaperone® et délivrée sous la forme d'un spray, à Regranex® (HealthPoint), gel de PDGF-BB seul traitement disponible pour l'ulcère du pied diabétique. Cette étude consistait à évaluer sur 192 patients, répartis en quatre groupes, trois doses de PDGF-BB différentes (14,5, 43,75 et 87,5 µg par cm² et par semaine) en comparaison avec Regranex® (43,5 µg par cm² et par semaine). Les traitements BioChaperone PDFG-BB ont été administrés une fois tous les deux jours alors que Regranex® a été appliqué tous les jours selon le mode opératoire qui a été approuvé par les agences américaines et européennes. L'étude n'a pas été réalisée en aveugle du fait de la différence évidente entre les deux médicaments, un spray pour BioChaperone PDGF-BB et un gel pour Regranex®. Les traitements ont duré 20 semaines ou bien jusqu'à la cicatrisation complète. L'objectif de l'étude était d'établir pour chacune des doses la non-infériorité du BioChaperone PDGF-BB par rapport à Regranex®.

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

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

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



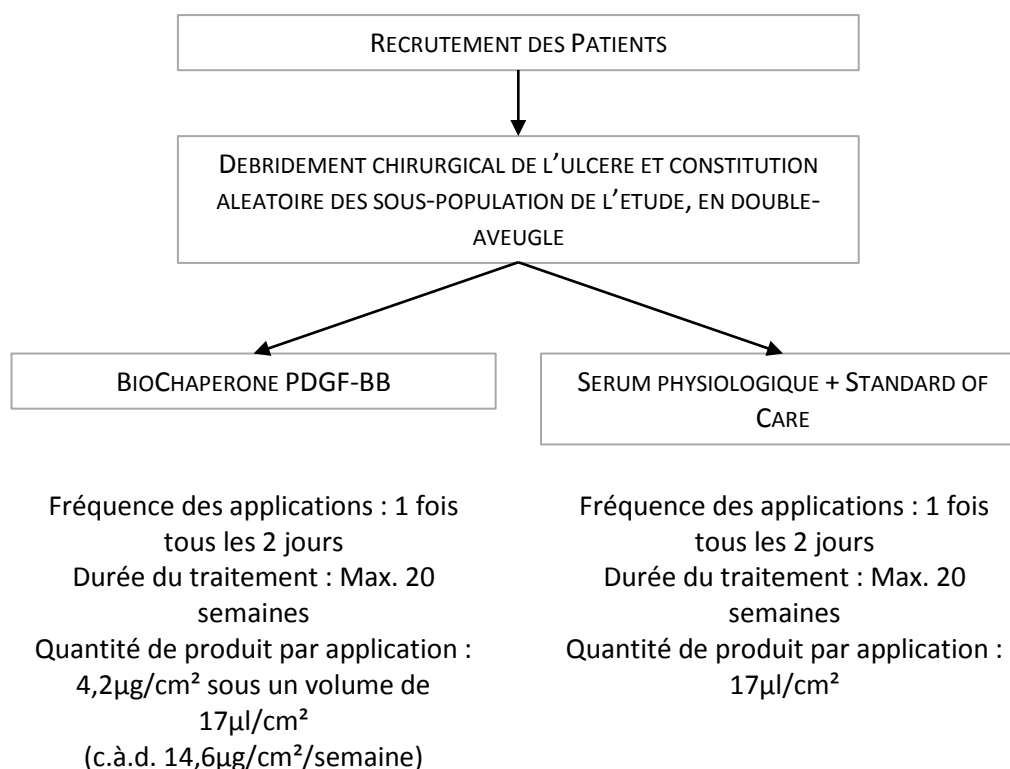
Source : ADOCIA

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

Source : ADOCIA

Les résultats cliniques positifs ont amené la Société à poursuivre le développement de son projet et à préparer une étude clinique de Phase III en Inde, en utilisant la quantité la plus faible du complexe BioChaperone – PDGF-BB correspondant à une application de 4,2 µg/cm² tous les deux jours pendant vingt semaines. L'objectif de cette étude est de démontrer l'efficacité du complexe BioChaperone PDGF-BB vs. Placebo sur 252 patients répartis en deux groupes.

Conception de l'étude clinique de phase III BioChaperone PDGF-BB vs Standard of Care



Les éléments-clés étudiés sont principalement de deux niveaux :

- L'efficacité primaire du traitement mesurée par le pourcentage de patients pour lesquels une cicatrisation complète de l'ulcère est constatée au terme des 20 semaines.
- L'efficacité secondaire du traitement mesurée par (i) le pourcentage de patients pour lesquels une cicatrisation complète de l'ulcère est constatée au terme de 10 semaines de traitement, (ii) la durée nécessaire à la cicatrisation totale de l'ulcère, (iii) le taux de réduction de la surface de l'ulcère au cours du traitement et (iv) le taux de récurrence de l'ulcère après un suivi de 3 mois post cicatrisation.

Le dossier d'autorisation pour cet essai clinique a été déposé auprès des autorités réglementaires indiennes en septembre 2012. A la date de l'enregistrement de ce document de référence, ADOCIA n'avait pas encore reçu l'autorisation des autorités indiennes.

Les résultats de cette étude serviront de support au dossier de demande d'autorisation de mise sur le marché des autorités locales, envisagé fin 2014. Cette étude sera confiée à une « *Contract Research Organization* » (CRO) travaillant selon les « *Good Clinical Practices* » (GCP) (se référer au paragraphe 6.4.3.2 « Un recours maîtrisé à la sous-traitance pour la conduite des études cliniques») pour être

versée à titre d'information aux dossiers d'autorisation de mise sur le marché en Europe et aux Etats-Unis.

Les études cliniques à venir

ADOCIA envisage ensuite de lancer deux autres études cliniques :

1. une étude clinique de phase III devrait être lancée en Europe mi-2014 visant particulièrement les ulcères du pied dont les causes sont neuro-vasculaires et pour lesquels la cicatrisation est plus difficile. Comme annoncé dans le communiqué de presse du 18 mars 2013 (cf chapitre 12), l'EMA a confirmé qu'une seule étude de phase III menée en Europe serait requise pour l'AMM, et que les données cliniques de l'étude de phase III menées en Inde seraient recevables dans le cadre de la demande d'AMM.
Il est précisé qu'à la date d'enregistrement du présent document de référence, Regranex® n'a d'ailleurs pas obtenu d'AMM pour cette indication.
2. une étude clinique de phase III devrait être lancée aux Etats-Unis fin 2014 visant à traiter tous les ulcères du pied diabétique, quel que soit leur cause.

Les avancées apportées par la technologie BioChaperone

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

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

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

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

6.3.1.2 Les traitements à venir

Le traitement de l'ulcère veineux

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

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

Ulcère veineux sus-malléolaire interne à fond fibreux



Source : Collège National des Enseignants de Dermatologie

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

veineux est une pathologie touchant en premier lieu les personnes âgées, la prévalence ayant atteint jusqu'à 1,69% au sein d'un échantillon de 50.000 britanniques dans le cadre d'une étude conduite sur cette pathologie³⁴.

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

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

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

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

Les escarres

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

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

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

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

Les brûlures

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

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

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

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

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

6.3.2 *Le marché du diabète : les insulines BioChaperone*

ADOCIA a décidé, au travers de sa plateforme technologique BioChaperone, de s'intéresser au marché du traitement du diabète par l'insulino-thérapie, marché représentant 17,2 milliards de dollars en 2010⁴⁰, avec de nouvelles formulations innovantes d'insuline.

6.3.2.1 La pathologie

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

Le diabète est une pathologie chronique mondiale qui toucherait, selon l'Organisation Mondiale de la Santé⁴¹ (OMS) près de 220 millions de personnes dans le monde. Toujours selon l'OMS, le nombre de décès imputables à cette pathologie qui était de 3,4 millions en 2004 pourrait doubler d'ici à 2030.

Les différents types de diabète

Le diabète de type 1 est une forme de diabète se manifestant chez le sujet jeune. Le pourcentage de diabétiques souffrant d'un diabète de type 1 sur l'ensemble de la population diabétique est estimé à

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

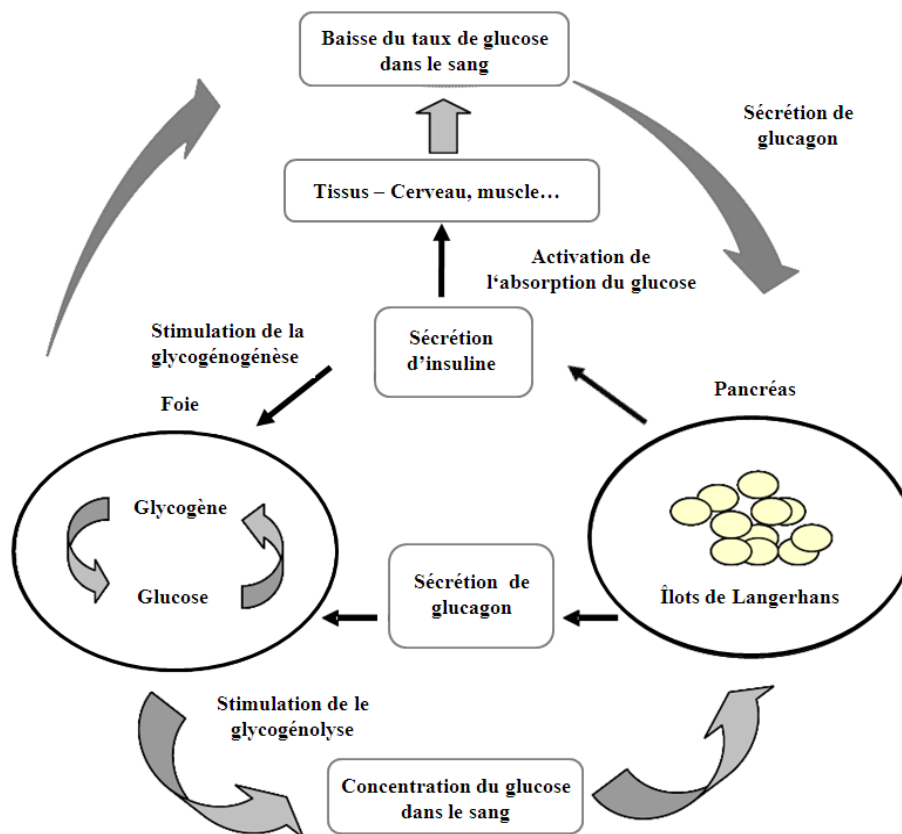
⁴⁰ Business Insights - The Diabetes Market Outlook to 2016 – Mai 2011

⁴¹ Organisation mondiale de la Santé, Aide-mémoire n° 312, janvier 2011

10%⁴². Les symptômes de cette maladie sont une miction excessive (polyurie) accompagnée parfois d'acétone dans les urines, une soif intense (polydipsie), un appétit exagéré (polyphagie) et, cependant, un amaigrissement, un taux de sucre dans le sang trop élevé supérieur à 1,4 g/l à jeun (hyperglycémie) et un taux de sucre dans les urines lui aussi trop élevé (glycosurie). Le diabète de type 1 est une maladie auto-immune. En effet, le diabétique de type 1 fabrique des anticorps qui ont la propriété d'attaquer ses propres cellules pancréatiques, tout particulièrement, celles en charge de la fabrication de l'insuline au niveau des îlots de Langerhans*. Quand une grande majorité de ces îlots est détruite (environ 90%), le diabète de type 1 devient inéluctable. Le lien entre cette maladie auto-immune et une prédisposition héréditaire ne suffit pas à lui seul à expliquer la survenance du diabète de type 1: dans 90% des nouveaux cas, il n'y a pas trace d'antécédents de diabète de type 1 dans la parenté et le risque de développer un diabète de type 1 dans le cas où un des deux parents est atteint est inférieur à 2 ou 3%⁴³.

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

Production et Action de l'insuline



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

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

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

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

Les complications du diabète

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

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

Le traitement du diabète par insuline

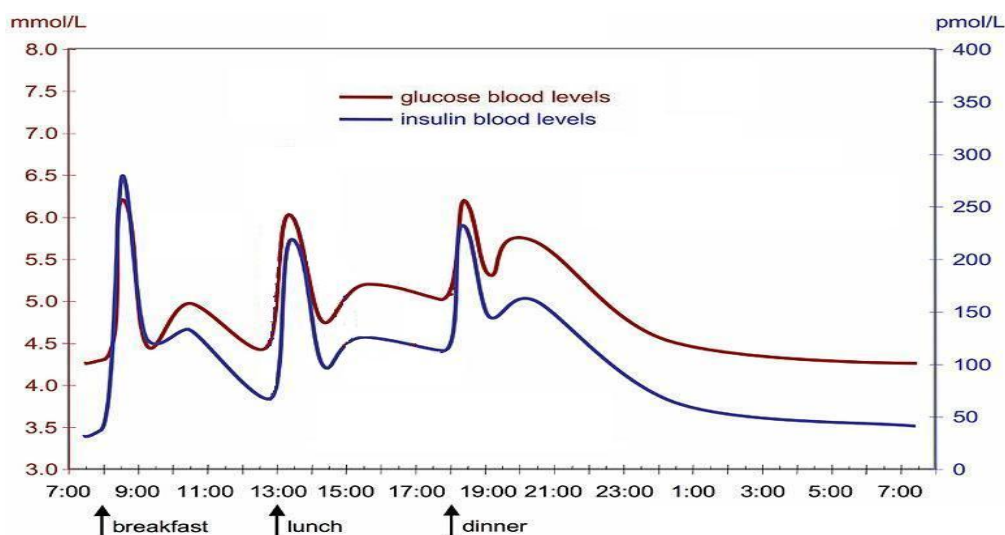
Le traitement du diabète par insulino-thérapie se décompose en deux parties. Premièrement, le traitement prandial du diabète qui a pour but de réguler la glycémie suite à un repas et deuxièmement, le traitement basal du diabète qui vise à réguler la glycémie continue due à la gluco-génèse hépatique.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

Le traitement prandial

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

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

Glycémie et insuline chez le patient sain



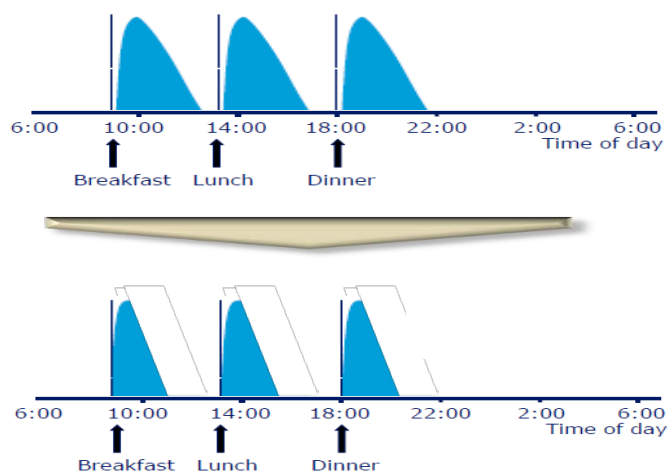
Source : ADOCIA

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

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

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

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



Source : ADOCIA

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

Le traitement basal

Au-delà du traitement prandial du diabète et ce, afin de reproduire au plus près le cycle de la sécrétion d'insuline endogène entre les repas ou durant la nuit chez des patients qui ne produisent plus cette hormone ou qui ont un dérèglement de sa production, il faut également recourir à des traitements à base d'insuline à action lente (insuline dite basale). Ainsi cette classe d'insuline permet une libération prolongée d'insuline entre les repas et maintient de ce fait un niveau d'insuline suffisant dans le sang pour réguler la glycémie⁴⁶. A ce jour, il existe deux types de traitement pour couvrir les besoins journaliers en insuline basale : les insulines dites à action longue et les premix insuline rapide / insuline cristallisée.

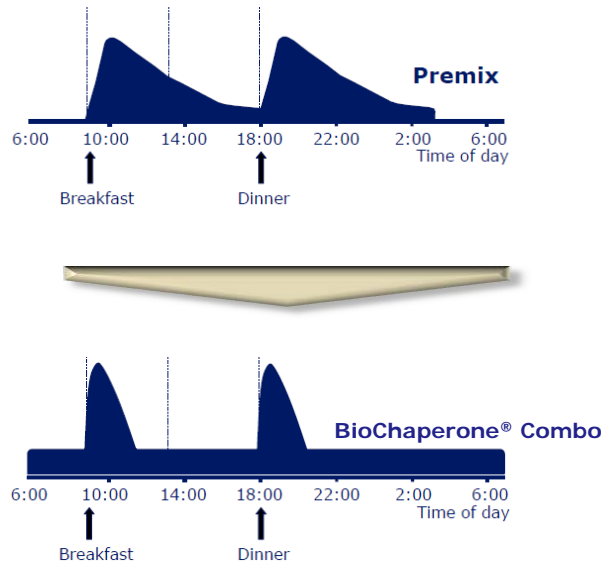
Deux insulines à action longue sont actuellement sur le marché pour répondre à ce besoin de libération d'insuline sur 24 heures : Lantus (Sanofi Aventis) et Levemir (Novo Nordisk). Une à deux injections journalières sont nécessaires pour couvrir les besoins des patients en complément des insulines prandiales.

Les premix proposés sur le marché (Novo Nordisk et Eli Lilly) consistent au mélange d'une insuline et de protamine (protéine fortement cationique) à différentes proportions. La protamine induit la coacervation* d'une partie des molécules d'insuline, ce qui se traduit par la formation de microcristaux qui restent injectables. Après injection, la fraction libre d'insuline (non cristallisée) conserve son profil rapide tandis que la fraction d'insuline immobilisée sous forme de microcristaux se dissout lentement dans le milieu sous-cutané et présente ainsi un profil d'action retardé. En outre, selon la proportion de protamine, les profils d'action de chaque fraction peuvent être modulés. Néanmoins, aujourd'hui tous les traitements premix commerciaux à base de NPH (Neutral Protamine Hagedorn) ne permettent pas avec la fraction retardée cristallisée de couvrir les besoins en insuline basale sur 24 heures, ni même parfois sur 12 heures. En conséquence, deux injections journalières sont parfois insuffisantes pour couvrir les besoins jusqu'au lendemain matin. Enfin, il est à noter que cette approche par coacervation partielle de l'insuline humaine ou d'un analogue rapide de l'insuline souffre d'un inconvénient majeur pour la sécurité du patient. En effet, la formation des microcristaux d'insuline et de protamine peut s'accompagner d'une sédimentation partielle qui peut être à l'origine

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

de mauvais dosages lors de l'injection (risque d'accidents hyper ou hypoglycémiant) et produire dans certains cas le bouchage des aiguilles qui sont de faible diamètre dans le cas de l'insulinothérapie.

De plus, les premix ne sont pas une solution favorable du point de vue médical en raison du profil pharmacocinétique de l'insuline (profil du haut, schéma ci-dessous). En effet, un patient traité avec un premix va être exposé à des quantités importantes d'insuline sur des périodes longues ce qui conduit à un nombre élevé d'hypoglycémies et à une prise de poids importante.



Source : ADOCIA

Il y a donc un besoin d'un traitement permettant de combiner une insuline prandiale et une insuline basale dont le profil pharmacocinétique serait proche de celui du bas dans le schéma ci-dessus. Cette combinaison d'insulines, appelée « Combo », permettrait de réduire le nombre d'injections et également d'offrir un traitement optimal du point de vue de l'insulinothérapie. Du reste cette approche de combiner deux insulines à action basale et prandiale a été validée dans une étude clinique comparant la double injection de Lantus (insuline basale) et d'Apidra (insuline prandiale). En effet, cette double injection permet un meilleur contrôle de la glycémie par rapport à l'injection d'un Premix⁴⁷.

Epidémiologie

Le diabète est une maladie chronique de dimension mondiale qui concerne de nombreux individus et qui devrait avoir des taux de croissance très élevés au cours des prochaines années au sein des pays émergents. La Fédération Internationale du Diabète⁴⁸ estime qu'entre 2012 et 2030 le nombre de diabétiques dans le monde devraient croître de plus de 48% (au sein de la population âgée de 20 à 79 ans) et ainsi passer de 371 millions de personnes à 552 millions. Si l'Europe (+ 8%) et l'Amérique du Nord (+ 20%) devraient connaître des taux de croissance inférieurs à la moyenne mondiale, les pays émergents auront sans doute eux à faire face à l'explosion du nombre de diabétiques (Afrique + 82%, Asie du Sud-est + 59%, Moyen orient et Méditerranée orientale.58%...).

⁴⁷ Clinical Therapeutics, Vol 33, number 7, 2011.

⁴⁸ Diabetes Atlas 5th edition (2012), Fédération Internationale du Diabète

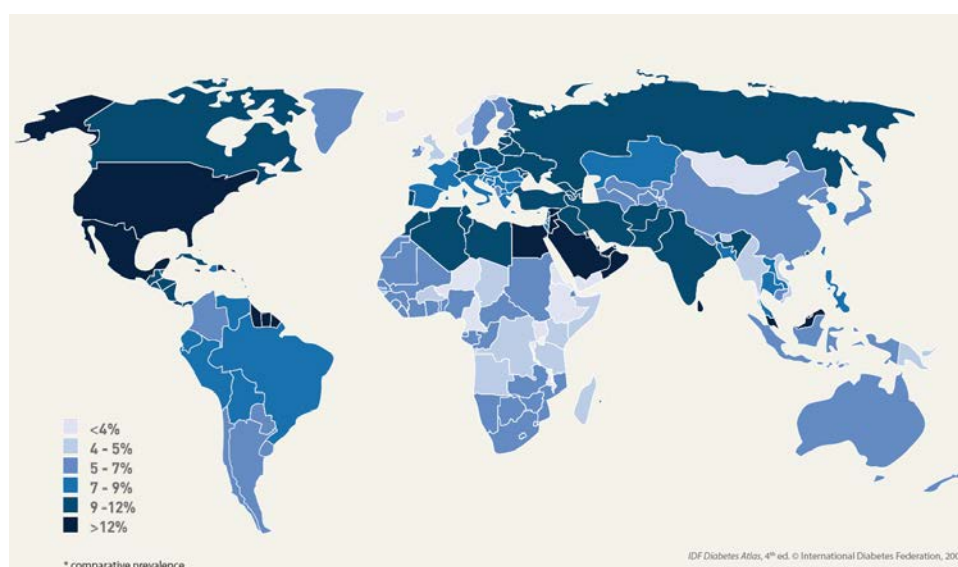
Estimations de l'évolution du nombre de diabétiques au sein de la population âgée de 20 à 79 ans au niveau mondial

Zones géographiques	Prévalence 2012	Prévalence 2030	Taux de croissance
Afrique	15,5 millions	28,2 millions	+ 82%
Moyen-Orient et Méditerranée orientale	37,9 millions	60,0 millions	+ 58%
Europe	59,9 millions	64,6 millions	+ 8%
Amérique du nord	43,0 millions	51,5 millions	+ 20%
Amérique centrale et Amérique du Sud	28,8 millions	40,2 millions	+ 40%
Asie du Sud-est	76,1 millions	121,0 millions	+ 59%
Asie-Pacifique	143,9 millions	188,3 millions	+ 31%

Source : d'après Fédération Internationale du Diabète

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

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



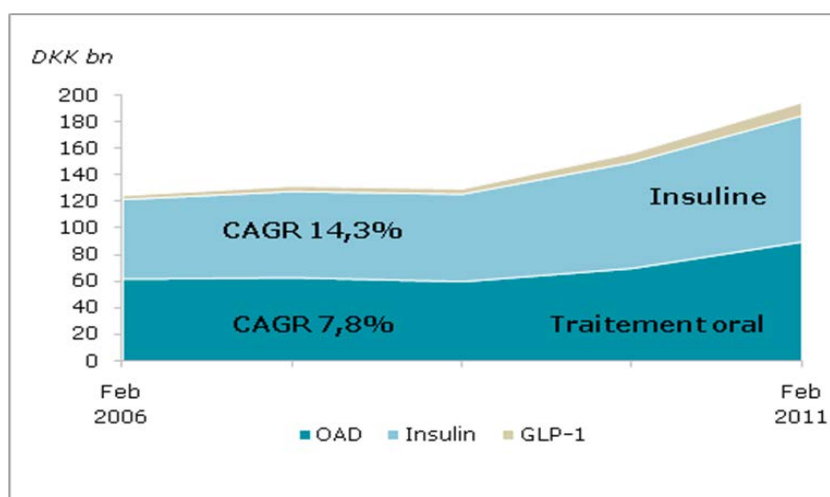
Source : Fédération Internationale du Diabète

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

6.3.2.2 Le marché

Selon Business Insights⁵⁰, le marché mondial du traitement du diabète par l'insuline a crû en 2010 de 15% pour représenter plus de 17,2 milliards de dollars, soit près de 53% du total du marché des produits antidiabétiques. Cette domination de l'insuline par rapport aux autres classes de médicaments s'explique par le fait que l'insuline est la seule voie possible pour le contrôle de la glycémie des patients diabétiques de type 1 et qu'à terme, l'utilisation d'insuline deviendra aussi incontournable pour les patients diabétiques de type 2.

Marché global du traitement du diabète par classe thérapeutique



Source : Novo Nordisk

La segmentation du marché de l'insuline est guidée par le délai et la durée d'action de cette dernière. A ce titre, l'émergence d'analogues de l'insuline humaine permettant un réel traitement basal du diabète a transformé le marché de l'insuline qui est désormais dominé par Lantus de Sanofi Aventis, produit commercialisé à partir des années 2000, qui représente à lui seul près de 27% du marché avec plus de 4,6 milliards de chiffre d'affaires, son concurrent, Levemir produit par Novo Nordisk, a réalisé lui des ventes supérieures à 1,2 milliards de dollars.

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

⁵⁰ The Diabetes Market outlook to 2016. Business Insights. Mai 2011

Segmentation du marché de l'insuline en 2010

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

Source : Business Insights

Le segment des insulines à action rapide (traitement prandial) est dominé par les analogues d'insuline humaine, et ce, malgré un prix supérieur aux insulines humaines, qui ont un délai d'action après injection compris entre 20 et 30 minutes. Les deux produits phares sont NovoLog produit par Novo Nordisk (2,1 milliards de dollars de chiffre d'affaires) et Humalog produit par Eli Lilly (2,05 milliards de dollars) et représentent 71,6% de leur segment. Eli Lilly avec Humulin domine le segment des insulines d'action à moyen terme avec plus de 1 milliard d'euros de vente. Enfin, le segment des premix, second segment le plus dynamique en 2010 après celui du traitement basal, avec un taux de croissance de 15,7%, a enregistré un chiffre d'affaires de plus de 2,7 milliards de dollars dont près de 1,4 milliard de dollars pour NovoMix de Nordisk.

Synthèse du marché de l'insuline en 2010

	Traitement prandial (Fast Acting) <i>Réguler la glycémie suite à un repas</i>	Traitement basal (Long Acting) <i>Réguler la glycémie en continu</i>	Traitement prandial – basal (Action moyen terme et/ou Premix) <i>Injection unique pour une action prandiale et basale</i>
Novo Nordisk	NovoLog® (2,4 Mds USD / échéance du brevet en 2014) Actarapid®	Levemir® (1,3 Mds USD)	Novomix® (1,5 Mds USD) Actrapid NPH
Eli Lilly	Humalog® (2,4Mds USD / échéance du brevet en 2013) Humulin	/	Humalogmix Humulin NPH
Sanofi	Apidra (0,6 Mds USD / échéance du brevet en 2017) Insuman	Lantus (5,5 Mds USD / échéance du brevet en 2015)	Insuman NPH

Source : Business Insights, ADOCIA

Le marché de l'insuline devrait être dans les cinq années à venir un marché relativement stable (+2,5% de taux annuel de croissance anticipée entre 2010 et 2016) sur lequel certains produits phares devraient voir leurs ventes s'éroder sur la même période (Lantus : -0,7% et Levemir : -5,8% en croissance annuelle sur le segment du traitement basal) et pour d'autres devraient connaître des taux de croissance annuel supérieurs à celui du marché : NovoRapid +6,8% ou Novomix +3%.⁵¹

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

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

Source : Business Insights

Malgré cette stabilité de la taille du marché, Datamonitor⁵² envisage l'émergence de laboratoires pharmaceutiques de taille modeste travaillant sur le profil pharmacocinétique* ou la galénique d'insulines existantes face aux grands laboratoires pharmaceutiques qui devraient eux poursuivre la recherche sur de nouvelles molécules. De même, les recherches devraient porter sur la réduction des effets secondaires des insulines que sont, par exemple, l'hypoglycémie et la prise de poids. Toujours selon la même étude, les insulines prandiales seraient les insulines faisant l'objet du plus grand nombre d'études cliniques en cours avec 14 études sur un total de 26 dont 6 de phase I, 4 de phase II, 2 de phase III et enfin, 2 études post-phase III. Les études sur des insulines basales seraient au nombre de 7 (3 de phase I et 3 de phase II ainsi qu'une étude de phase III). Les autres études concerneraient notamment des premix.

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

Les études cliniques de phase I et phase II concernant la formulation BioChaperone Insuline Humaine (HinsBet acronyme de Human Insulin is Better)

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

Une étude de phase I également promue par ADOCIA a été dès lors réalisée par une « contract research organization » (CRO) allemand I.K.F.E (se référer au paragraphe 6.4.3.2 « Un recours maîtrisé à la sous-traitance pour la conduite des études cliniques ») et s'est déroulée au cours des mois de novembre et décembre 2010, le rapport final de l'étude ayant été publié en avril 2011. L'étude a été menée en double aveugle selon un cross over randomisé sur 12 volontaires sains de sexe masculin (âge moyen 27,2 ans avec un écart de plus ou moins 6,6 ans) et ses objectifs généraux étaient d'établir la sécurité du traitement, s'agissant de la première exposition de cette formulation sur l'homme, ainsi que les profils de pharmacodynamie et de pharmacocinétique de HinsBet en comparaison de NovoLog (analogue d'insuline rapide produit par Novo Nordisk) et d'Actrapid (insuline humaine rapide produite par Novo Nordisk).

Dans trois procédures de clamp euglycémique* consécutives (injection de glucose par perfusion pour maintenir la glycémie du patient constante et ainsi contrebalancer l'hypoglycémie induite par l'injection d'insuline), chaque sujet a reçu l'équivalent de 12 UI* d'insuline et a été suivi pendant 6

⁵¹ The Diabetes Market outlook to 2016. Business Insights. Mai 2011.

⁵² R&D Trends : Insulin Antidiabetics – The future is analogs. Datamonitor. Mai 2011

heures durant lesquelles leur taux de glucose a été maintenu constant par infusion de glucose pour compenser la chute due à l'insuline injectée.

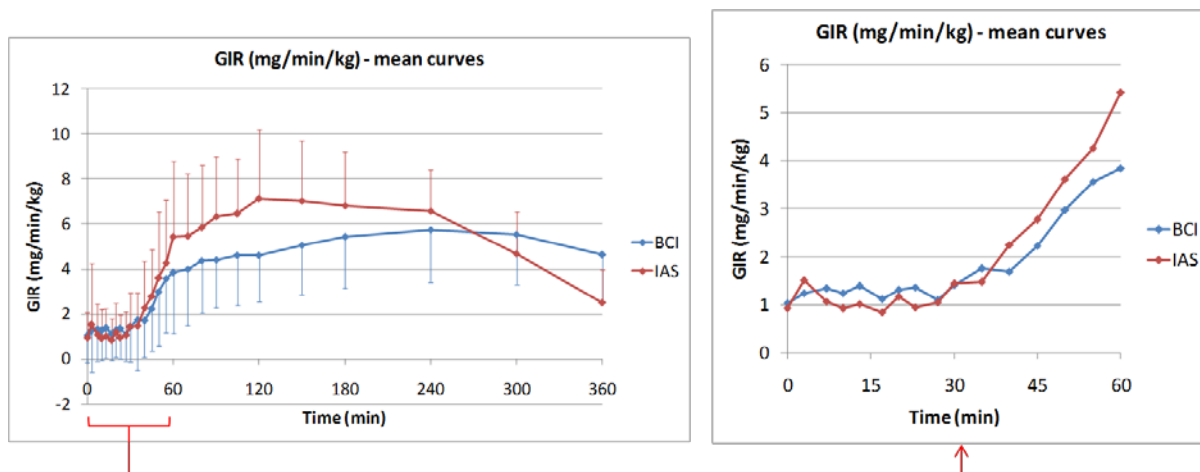
L'objectif principal de l'étude était le temps pour atteindre le maximum de glucose perfusé (GIR-Tmax). Les objectifs secondaires de l'étude étaient le maximum de glucose perfusé (GIRmax), le temps pour atteindre la moitié du GIRmax (GIR-T50), le maximum de la concentration d'insuline dans le sang (INSmax), les temps pour atteindre le maximum et la moitié du maximum de la concentration d'insuline dans le plasma (INS-Tmax et INS-T50) et, enfin, le nombre et la nature des effets secondaires.

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

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

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

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



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

Les études cliniques à venir concernant HinsBet

En parallèle du développement clinique d'HinsBet, une version optimisée de BioChaperone pour HinsBet a été mise au point. Cette formulation optimisée de HinsBet devrait être testée contre NovoLog dans une étude clinique de phase IIa sur 12 patients diabétiques de type 1 au cours de l'année 2013. Cette étude clinique a pour objectif de valider la meilleure efficacité de cette nouvelle formulation à base d'insuline humaine afin de poursuivre le développement clinique d'HinsBet.

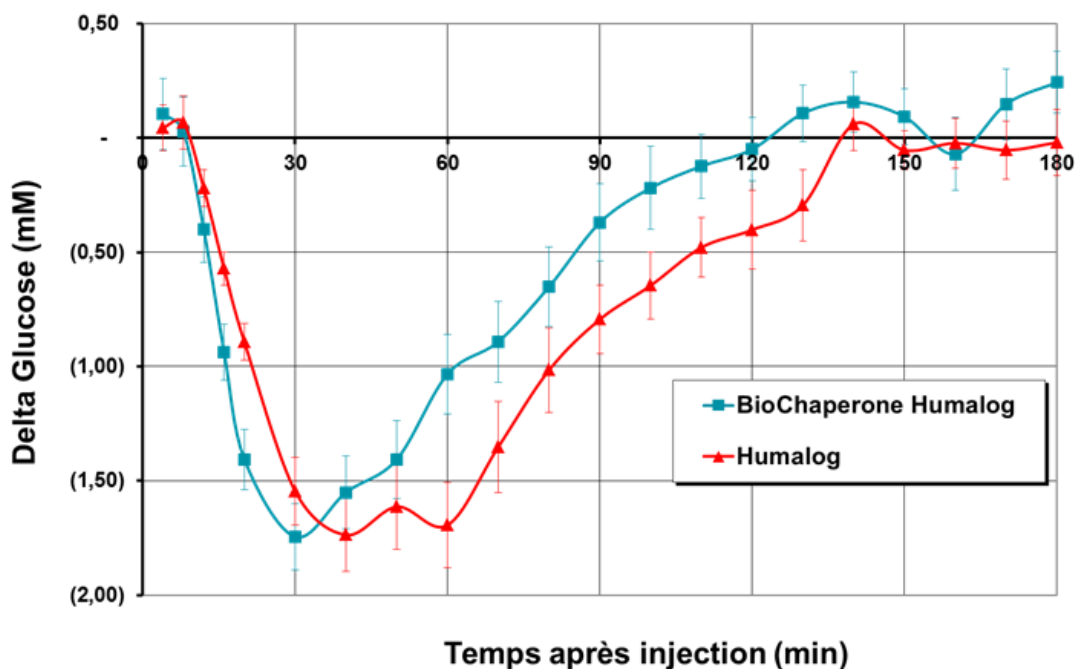
Le succès de cette étude clinique devrait conférer plus de valeur à HinsBet et devrait ainsi permettre d'établir un partenariat avec un grand groupe pharmaceutique capable de réaliser les études cliniques complémentaires pour obtenir l'autorisation de mise sur le marché du produit.

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

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

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

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



Source : ADOCIA

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

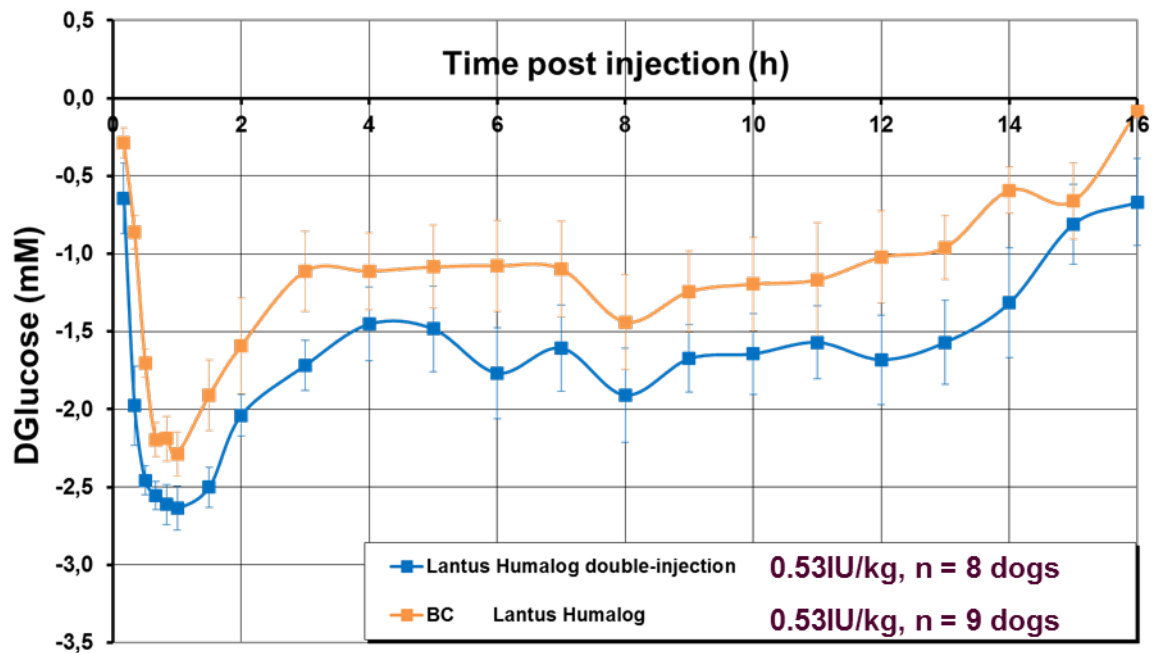
En Juillet 2012, la société Eli Lilly a référencé, sur le site américain dédié aux essais cliniques (clinicaltrials.gov), la préparation d'une étude de phase I avec le produit BioChaperone Lispro (nom commercial d'Humalog).

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

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

En définitive, comme le montre la figure ci-dessous, BioChaperone permet d'obtenir la même performance que celle obtenue avec la double injection contrôle (Lantus et Humalog injectés séparément).

Le Combo BioChaperone® Lantus Humalog comparé à la double injection de Lantus et d'Humalog sur un modèle préclinique établi et corrélé à l'homme : le chien

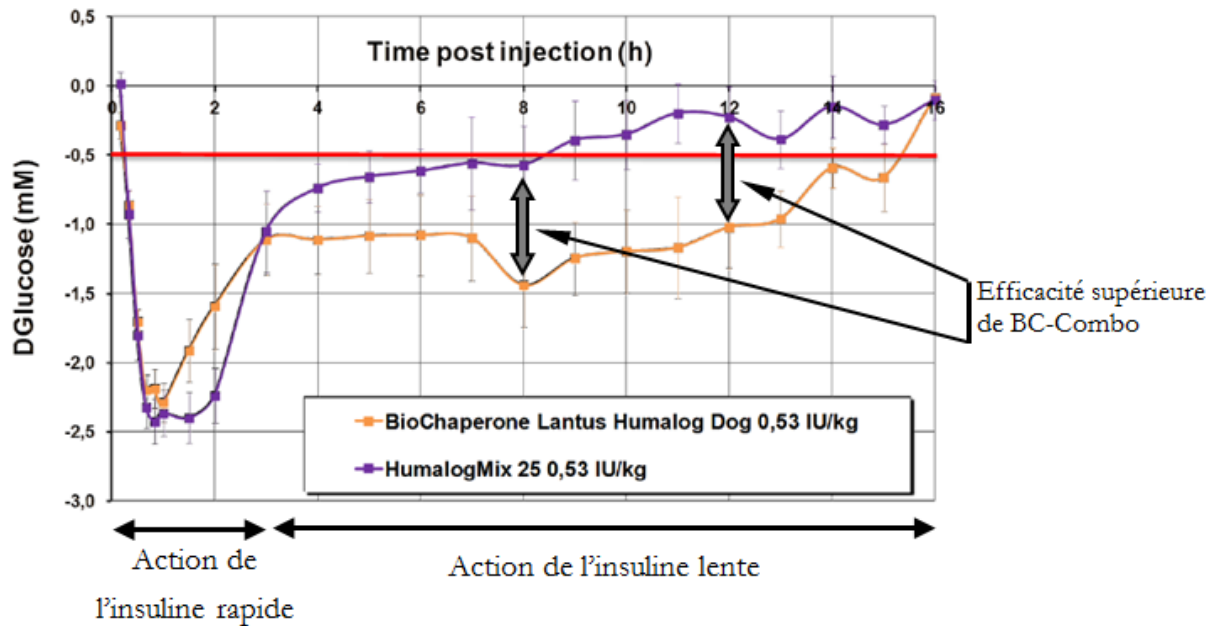


Source : ADOCIA

D'autre part il a également été montré dans ce modèle préclinique chien corrélé à l'homme que la combinaison des deux insulines grâce à la technologie BioChaperone permettait d'obtenir un profil d'action optimisé par rapport à celui obtenu avec le Premix (ici HumalogMix), comme l'indique la figure suivante.

En effet dans le Combo BioChaperone Lantus Humalog, la vitesse d'action de l'analogue rapide (Humalog) est bien décorrélée de celle de l'insuline basale (bonne transition entre les deux actions distinctes des deux insulines) alors que l'action du premix est caractérisée d'une part par une action de la fraction rapide du premix qui traîne et qui risque de produire des hypoglycémies postprandiales, et d'autre part par une durée d'action de la partie lente qui ne dure pas assez longtemps et qui risque de produire des hyperglycémies (nocturnes en particulier).

Le Combo BioChaperone® Lantus Humalog comparé au pre-mix sur un modèle préclinique établi et corrélé à l'homme : le chien



Devant ces résultats positifs, ADOCIA souhaite poursuivre l'évaluation de ce nouveau concept par une étude clinique de phase I/II sur des patients diabétiques de type 1 au cours de l'année 2013.

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

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

6.3.2.4 La concurrence

La concurrence pour le traitement prandial du diabète

Novo Nordisk

Novo Nordisk développe un nouvel analogue rapide de l'insuline dont l'action serait plus rapide que celle de NovoLog (analogue à action rapide). Novo Nordisk prévoit de lancer une phase III courant 2013. Les profils pharmacocinétiques et pharmacodynamiques n'ont pas été publiés et ne permettent donc pas de juger du potentiel de ce nouvel analogue de l'insuline.

Biodel

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

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

Dans une étude clinique de phase I, il a été démontré que VIAject™ permet une absorption de l'insuline humaine (insulinémie) et une régulation du taux de glucose (glycémie) aussi rapide que l'insuline analogue Lispro et plus rapide que l'insuline humaine Humulin aux mêmes doses⁵³. En outre, Bidel revendique que VIAject™ exerce un effet bénéfique sur les fonctions endothéliales et le stress microvasculaire en réduisant le stress oxydatif postprandial chez les diabétiques de type 2 par rapport à l'insuline analogue Lispro et l'insuline humaine Humulin.⁵⁴

Une étude de phase III a été menée à la fois sur des diabétiques de type 1 et de type 2 contre une insuline humaine commerciale, Humulin (Eli Lilly). Cette étude a permis d'établir la non-infériorité de VIAject par rapport à Humulin au niveau du contrôle de la glycémie et une réduction de l'incidence des hypoglycémies et de la prise de poids par rapport à Humulin.⁵⁵

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

Le pH acide de la formulation pose aussi un problème de stabilité chimique de l'insuline humaine en solution puisque, dans ces conditions, il est établi que l'insuline humaine subit majoritairement une réaction de déamidation de l'asparagine en position 21 de la chaîne A (Asp A21)⁵⁶.

Bidel a demandé une autorisation de mise sur le marché de cette formulation (VIAject™) aux Etats-Unis en Octobre 2010. En réponse à cette demande, la FDA a adressé une lettre stipulant à Bidel que cette demande était refusée. La FDA a demandé à Bidel d'effectuer une nouvelle étude clinique de phase III sur patients diabétiques de type 1 et 2, jugeant que les données générées initialement étaient insuffisantes et ne montraient pas la supériorité de ce produit. En conséquence, Bidel a procédé à de nouvelles études précliniques de performance et a identifié deux nouvelles formulations qui ont montré des profils pharmacocinétique et pharmacodynamique équivalents au premier produit VIAject™ mais avec une diminution des réactions au site d'injection. Dans ce contexte, Bidel a lancé un nouveau programme d'essai clinique. Ainsi une étude clinique de phase I à base d'insuline analogue a été initiée fin 2012. Par ailleurs, un essai clinique de phase II à base d'insuline humaine est prévu courant 2013.

Halozyme Therapeutics

Halozyme Therapeutics, a récemment mené une étude clinique visant à démontrer l'augmentation de la vitesse d'absorption d'insuline humaine ou d'insuline analogue.

⁵³ S. Steiner, M. Hompesch, R. Pohl, P. Simms, F. Flacke, T. Mohr, A. Pflutzner and L. Heinemann A novel insulin formulation with a more rapid onset of action *Diabetologia* 2008, 51, 9, 1602-1606

⁵⁴ A. Pflutzner, T. Forst, F. Flacke, A. Krasner, C. Hohberg, S. Forst, P. Pichotta, and S. Steiner, Postprandial Vascular Effects of VIAject™ compared with Insulin Lispro and Regular Human Insulin in Patients with Type 2 Diabetes Mellitus (2009)

⁵⁵ Bidel Inc., European Association for the Study of Diabetes: Poster Presentation (2008)

⁵⁶ R. G. Strickley and B. D. Anderson Solid-state stability of human insulin. II. Effect of water on reactive intermediate partitioning in lyophiles from pH 2-5 solutions: stabilization against covalent dimer formation 2724 *J Pharm Sci* 1997, 86, 6, 645-53

Halozyme Therapeutics développe une enzyme humaine recombinante, la hyaluronidase PH20, dont l'activité consiste à dépolymériser l'acide hyaluronique dans les conditions physiologiques. Ce polysaccharide constitutif de la matrice extracellulaire est présent dans de nombreux tissus, connectifs, épithéliaux et nerveux. Il est, en particulier, présent dans le milieu sous-cutané où l'injection de la hyaluronidase va conduire à une dégradation de la matrice. La diffusion des protéines co-injectées avec cette enzyme est améliorée, ce qui conduit à une accélération de la diffusion du principe actif du site d'injection vers le réseau capillaire sanguin⁵⁷.

Dans une étude clinique de phase I⁵⁸, l'effet de la hyaluronidase sur la vitesse d'absorption dans le compartiment sanguin a été mis en évidence avec l'accélération de l'absorption de l'insuline humaine par co-administration de la PH20 avec Humulin et l'accélération de l'absorption d'une insuline analogue par co-administration de la PH20 avec Humalog.

Une étude clinique de phase II sur des diabétiques de type I a également mis en évidence l'effet positif de la PH20 sur la pharmacocinétique de l'insuline humaine par co-administration de Humulin avec la hyaluronidase. De plus, l'étude a mis en évidence une réduction de la glycémie postprandiale et moins d'hypoglycémie en comparaison avec Humulin seule.

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

La concurrence pour le traitement du diabète à base de combos

Novo Nordisk

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

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

Novo Nordisk a publié récemment⁵⁹ les résultats d'une étude clinique sur patients diabétiques de type 2 dans laquelle la performance de deux combos Degludec / NovoLog (à deux proportions différentes : 70/30 et 55/45) a été comparée à celle de Lantus durant 16 semaines. Les résultats présentés indiquent que les injections journalières du combo Degludec sont bien tolérées par les patients et permettent un contrôle de la glycémie comparable à celui de Lantus avec des taux

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

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

⁵⁹ A New-Generation Ultra-Long-Acting Basal Insulin With a Bolus Boost Compared With Insulin Glargine in Insulin-Naive People With Type 2 Diabetes: A randomized, controlled trial, Heise, T.; Tack, C.J.; Cuddihy, R.; Davidson, J.; Gouet, D.; Liebl, A.; Romero, E.; Mersebach, H.; Dykiel, P.; Jorde, R., Diabetes Care, 2011, 34(3), 669-674.

d'hypoglycémie plus faibles. Par ailleurs, ces combos permettent un meilleur contrôle de la glycémie postprandiale (après la prise d'un repas) du fait de l'action rapide d'Aspart.

La société Novo Nordisk a reçue en janvier 2013 de l'**Agence Européenne du Médicament (EMA)** l'autorisation de mise sur le marché (AMM) de Degludec Plus, association de Degludec et d'insuline aspart (Ryzodeg®, Novo Nordisk).

La société Bidel

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

6.3.2.5 Les avancées apportées par la technologie BioChaperone

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

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

ADOCIA a, par ailleurs, bénéficié du soutien d'OSEO et du FEDER au travers de subventions et d'avances remboursables d'un montant total de 1.640.000 euros (se référer au paragraphe 22.2 « Contrats conclus avec OSEO » du présent document de référence).

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

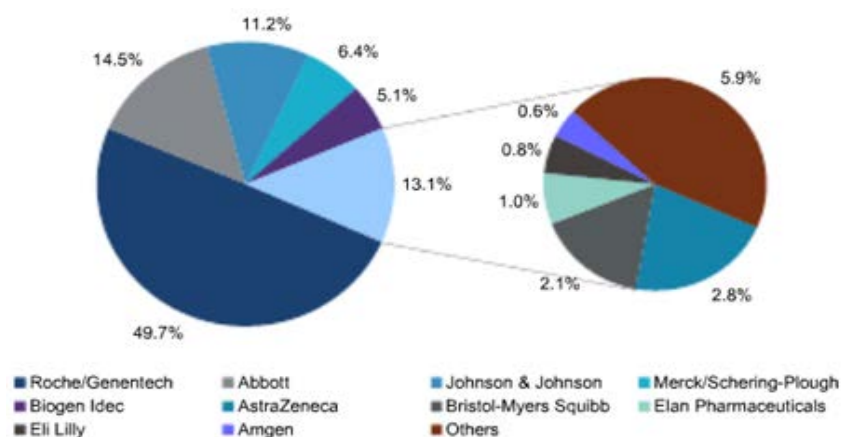
Afin de valoriser sa plateforme technologique BioChaperone et signer à terme des accords de licence, ADOCIA conduit actuellement deux programmes de développements collaboratifs avec des grands noms de l'industrie pharmaceutique pour le développement de nouvelles formulations de leurs protéines thérapeutiques.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

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

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

Le marché des anticorps monoclonaux s'élevait à 32 milliards de dollars en 2008, et devrait croître en moyenne de plus de 10% par an pour atteindre près de 60 milliards de dollars en 2014⁶⁰. Plusieurs anticorps monoclonaux sont devenus des « Blockbusters », c'est-à-dire ayant des ventes supérieures à un milliard de dollars, notamment Remicade® (Johnson & Johnson – 7,3 Mds\$ en 2010), Avastin® (Roche – 7,0 Mds\$ en 2010), Enbrel® (Amgen & Pfizer – 6,5 Mds\$ en 2010), Humira® (Abbott Laboratories – 6,5 Mds\$ en 2010), Rituxan®/Mabthera® (Roche, Biogen & Genentech – 6,8 Mds\$ en 2010) et Herceptin (Roche – 5,8Mds\$ en 2010).

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



Source : GBI Research

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

⁶⁰ Datamonitor – Antibodies Monoclonal – Octobre 2009

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

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

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

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

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

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

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

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

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

6.4.1.1 Un modèle économique original et vertueux

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

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

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

A l'instar des développements collaboratifs déjà conclus avec des acteurs majeurs de l'industrie pharmaceutique pour le développement de complexes « BioChaperone / Anticorps Monoclonaux » (se référer au paragraphe 6.3.3 « Des développements collaboratifs avec des acteurs de référence de l'industrie pharmaceutique ») qui permettent à la Société de percevoir des revenus couvrant les frais de recherche et de développement engagés, ADOCIA compte signer de nouveaux accords collaboratifs. En effet, ces contrats sont structurants pour la Société et lui permettent de valoriser sa plateforme propriétaire BioChaperone et de confirmer la pertinence du choix technologique fondé sur les propriétés des polymères BioChaperone en démontrant l'intérêt de grands intervenants du secteur de la santé pour cette technologie. Par ailleurs, en cas de résultat positif des études conduites dans le cadre de ces développements collaboratifs, il est probable que ces accords de collaboration se transformeront en accords de licence avec une structure de revenus identiques (Upfront Payment, Milestones et Royalties).

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

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

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

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

Ces développements se fondent sur cinq axes :

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

Les recherches liées au développement de la collection de polymères BioChaperone ont été guidées dès leur origine par les exigences de la FDA (*Food and Drug Administration*) et de l'EMA (*European Medicines Agency*) en ce qui concerne les nouveaux excipients pharmaceutiques comme l'absence d'activité biologique, l'absence de toxicité, la stabilité des produits sur plusieurs mois, la reproductibilité du processus de fabrication du produit, la documentation précise des impuretés du produit et la conduite d'études cliniques conformément aux procédures SOP* (Standard Operating Procedures) et aux exigences de l'ICH* (*International Conference on Harmonisation*).

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

6.4.2 *Un management ayant anticipé les enjeux mondiaux de santé publique*

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

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

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

L'augmentation de la prévalence et de l'incidence des pathologies visées par ADOCIA ainsi que l'accroissement et le vieillissement de la population dans un contexte de politique de maîtrise des dépenses de santé publique dans les pays occidentaux et l'accroissement de la demande émanant des pays émergents ne permettront plus de développer des traitements sans prendre en

considération leurs coûts. Les tiers payeurs, qu'ils s'agissent d'organismes publics ou d'assureurs privés, obligent les laboratoires pharmaceutiques à prendre en compte la formation du coût des produits qu'ils proposent. La logique de la seule autorisation de mise sur le marché n'est ainsi plus suffisante et le raisonnement doit être, dès la phase de recherche & développement, économico-thérapeutique. Les tiers responsables financièrement des remboursements contestent de plus en plus vigoureusement les prix des médicaments et des services, engendrant ainsi de nombreux déremboursements partiels ou totaux.

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

L'essor des médicaments génériques qui devrait être renforcé avec l'arrivée à échéance de nombreux brevets dans les prochaines années⁶¹ et la montée en puissance des biosimilaires* produits par des entreprises situées aussi bien dans les pays occidentaux que dans les pays émergents obligent également les grands laboratoires pharmaceutiques à repenser leur gestion du cycle de vie de leurs médicaments phares, voire même pour certains, leur politique d'innovation en recherche et développement, de diversification et de partenariat industriel.

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

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

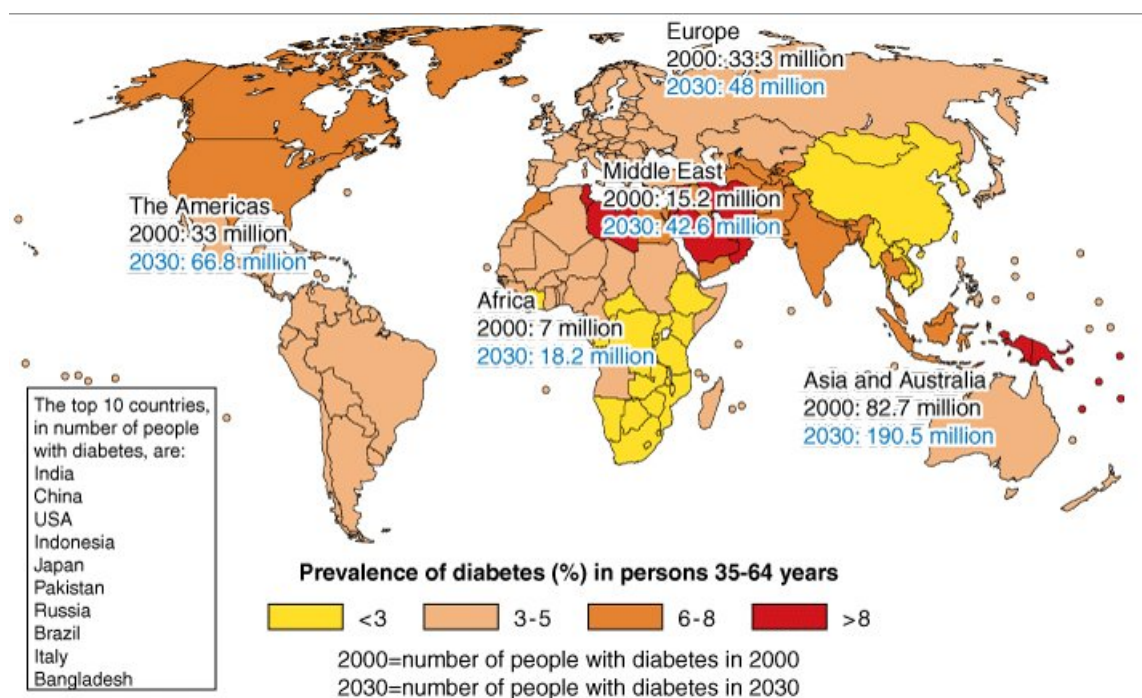
- aux problématiques d'innovations pour les grands laboratoires pharmaceutiques qui doivent faire face à la montée en puissance des médicaments génériques et à l'arrivée à échéance de nombreux brevets protégeant leurs produits phares, en proposant de nouvelles formulations de leurs protéines thérapeutiques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

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

6.4.2.2 Une stratégie adaptée aux pays émergents

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

Le diabète dans le monde



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

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

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

⁶³ IMS Health France

⁶⁴ IMS Health France

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

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

Source : IMS Health France

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

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

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

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

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

6.4.3.1 Des équipes scientifiques expérimentées dédiées au développement de produits innovants

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

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

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

Afin de maximiser son modèle économique basé sur l'innovation et la création de valeur, la Société a décidé de recourir à la sous-traitance pour la conduite des études précliniques et cliniques auprès de prestataires de services reconnus et certifiés, après avoir conduit des audits qualité. ADOCIA collabore ainsi avec :

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

Les études cliniques relatives aux Insulines BioChaperone (se référer au paragraphe 6.3.2.4 « Les études cliniques conduites par ADOCIA et les études cliniques à venir ») ont été confiées à une CRO allemande I.K.F.E, qui offre une gamme complète de services d'études cliniques dans les domaines du diabète, de l'endocrinologie et des maladies cardio-vasculaires, pour la conduite d'essais cliniques de toutes phases (I à IV) en conformité avec les normes de qualité internationales (ICH-GCP et GLP). ADOCIA a choisi I.K.F.E. en raison de son expérience dans la conduite d'essais cliniques sur le diabète avec plus de 200 études conduites à ce jour.

En ce qui concerne les études cliniques sur le traitement de l'ulcère du pied diabétique par le complexe « BioChaperone Facteur de croissance PDGF-BB », le partenaire indien d'ADOCIA, la société VIRCHOW BIOTECH, qui développe et commercialise un biosimilaire du PDGF-BB, a été la promotrice de l'étude de phase I/II en Inde dans 11 centres spécialisés dans le traitement de cette pathologie. Les futures études cliniques de phase III en Inde et de phase III en Europe et aux Etats-Unis seront

promues par ADOCIA qui aura recours à une CRO de dimension mondiale (se référer au paragraphe 6.3.1.1.4 « L'étude clinique de phase I/II en Inde et les études cliniques à venir promues par ADOCIA »).

6.4.3.3 Une production externalisée

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

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

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

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

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

6.4.4 Une stratégie de gestion dynamique de la propriété intellectuelle

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

Cette stratégie de protection des innovations d'ADOCIA constitue une véritable barrière à l'entrée pour d'éventuels nouveaux acteurs sur une technologie similaire ou sur les marchés adressés par la Société. A ce jour, 25 inventions ont été protégées par des dépôts de demandes de brevets constituant 19 familles distinctes. Le portefeuille d'ADOCIA est ainsi constitué de près de 200 brevets et demandes de brevets.

6.4.4.1 Une propriété intellectuelle solide à plusieurs niveaux de protection

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

Les brevets protégeant les polymères BioChaperone

Les familles de brevets liés aux polymères sont au nombre de neuf (se référer au paragraphe 11.2.2 « Nature et couverture des brevets détenus par la Société ») et ont vocation à protéger l'ensemble

de la collection de polymères BioChaperone, tant dans ce que ces polymères ont de commun, qu'au niveau des propriétés physiques et chimiques spécifiques à chacun d'entre eux.

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

Les brevets protégeant les complexes BioChaperone / Protéines Thérapeutiques

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

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

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

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

6.4.4.2 Une couverture internationale

La politique de dépôt de brevets établie par ADOCIA prévoit d'effectuer dans un premier temps un dépôt en France suivi dans les meilleurs délais d'une procédure de dépôt de brevet aux Etats-Unis.

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

- en premier lieu, les grands pays européens ainsi que les Etats-Unis ;
- puis, le Canada, la Chine, le Japon, l'Inde, l'Australie et Israël ; et
- enfin, des pays comme le Mexique, le Brésil, la Russie, l'Afrique du Sud, Singapour et la Corée du Sud.

Cette stratégie de protection internationale des brevets (Europe/Etats-Unis/Pays Emergents) a pour objectif d'obtenir plus rapidement les premiers brevets dans ces zones cibles et de placer chaque innovation dans une position forte pour obtenir la protection la plus efficace possible dans tous ces pays.

7. ORGANIGRAMME

7.1 Organisation de la Société

A la date d'enregistrement du présent document de référence, la Société ne détient aucune filiale.

7.2 Liste des filiales, succursales et établissements secondaires

Néant.

8. PROPRIETES IMMOBILIERES, USINES ET EQUIPEMENT

8.1 Descriptif des propriétés immobilières

Les seuls locaux utilisés par la Société sont les suivants :

- **Siège social à Lyon** : situé au 115, avenue Lacassagne, 69003, Lyon, le siège social de la Société est installé sur deux étages du bâtiment L d'un immeuble à usage de pépinière d'entreprises innovantes en biotechnologie (la « Pépinière »), sur une superficie totale de 2.032m² environ. La Société dispose de ces locaux en vertu d'un bail de droit commun, portant initialement sur 1.500m², conclu avec la Communauté Urbaine de Lyon pour une durée ferme de 3 ans à compter du 13 octobre 2011 et pouvant être renouvelé par tacite reconduction pour une durée de 3 ans. Le bail a été consenti moyennant un loyer annuel hors charges et hors taxes de 249.550 euros. Un avenant au bail a été signé en 2012 pour la location d'une surface supplémentaire de 482,5m² et un montant annuel complémentaire de loyer de 77.682 euros hors charges et hors taxes, portant ainsi le loyer total à 327.232 euros hors charges et hors taxes par an.

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

A noter que la Société a également conclu un contrat de location de parking couvert, en vigueur depuis le 13 octobre 2011, prévoyant la mise à disposition de vingt emplacements réservés de parking couvert situés 115, avenue Lacassagne, 69003, Lyon, pour une période de trois ans à compter du 13 octobre 2011, moyennant le paiement d'une somme de 9.600 euros TTC par an.

La Société a comptabilisé une charge de loyer (hors charges locatives) s'élevant à 263.982 euros au titre de l'exercice clos le 31 décembre 2012.

Les charges locatives sont payées trimestriellement sur la base d'un montant de 65€ par m² par an, soit un montant annuel total de 132.080 euros.

8.2 Autres immobilisations corporelles

Les principales immobilisations corporelles détenues par la Société sont décrites à la note 3.2 de l'annexe aux comptes sociaux établis aux normes IFRS2012 figurant au paragraphe 20.1 du présent document de référence.

8.3 Questions environnementales requises par l'article R. 225-105-1 du code de commerce

Fin décembre 2012, la Société emploie 71 personnes réparties entre des services scientifiques et support. Dans un souci du respect de l'environnement, et dès les premières années, deux personnes dont un représentant de la Direction, le directeur HSQE, ont pour mission de piloter les aspects environnementaux.

Il est précisé que la Société est locataire des laboratoires et bureaux qu'elle occupe. Elle n'est donc pas décisionnaire des installations mises en place qui pourraient avoir un impact en matière d'environnement et de développement durable.

Néanmoins, pour les activités et investissements qui sont de sa responsabilité, la Société porte une attention particulière à son impact sur l'environnement et s'est fixée comme priorité, dès sa création, le traitement des matières chimiques et leur recyclage.

En effet, la Société achète des matières chimiques qui sont utilisées pour les opérations de recherche et développement. Toutefois, compte tenu de la taille de la Société, la manipulation de produits chimiques porte sur des quantités limitées (quelques grammes par jour) et fait l'objet de suivis particuliers : elle est tracée de manière rigoureuse, du stockage jusqu'à l'enlèvement des matières.

La Société a confié à un prestataire spécialisé l'évacuation et le recyclage de ses déchets chimiques. En attendant l'enlèvement qui est organisé 2 à 3 fois par an, la Société stocke ses déchets, dans ses containers adaptés, dans un local dédié (une soute).

La Société a le souci de respecter l'environnement, et a lancé, à son niveau, les actions suivantes en matière de recyclage:

- le tri des plastiques et des bouchons,
- le tri des papiers et des cartons,
- le tri des cartouches d'encre, et
- le tri des piles.

Elle a mis en place des contenants spécifiques pour chaque type de déchets. Ces derniers sont mis à disposition au sein des différents services. Puis, la Société fait appel à des sociétés spécialisées pour l'évacuation de ces déchets.

La Société estime que, compte tenu des faibles quantités manipulées, les rejets dans l'air ne sont pas significatifs et ont peu d'impact sur la qualité de l'air.

En terme de nuisance sonore, seuls les extracteurs des sorbonnes des laboratoires pourraient être source de bruit. Ces équipements, situés sur la toiture, ont été équipés de caissons d'insonorisation. De ce fait, la Société estime qu'elle a minimisé les risques de nuisances sonores.

Les moyens consacrés à ces problématiques de gestion des déchets sont de deux ordres :

- en externe, les achats de contenants spécifiques et les dépenses liées à la sous-traitance auprès de sociétés spécialisées des déchets,
- en interne, la mobilisation de tous les salariés sur le tri des déchets et la consommation en énergie.

Des actions de formations sont réalisées régulièrement et notamment lors de l'embauche. En effet, chaque nouveau salarié suit une « formation d'intégration », au cours de laquelle une information est dispensée par le service Sécurité/Environnement, sur les pratiques mises en œuvre en termes d'environnement. Une procédure concernant la gestion des déchets est remise aux salariés à cette occasion.

Concernant l'utilisation durable des ressources, la Société est concernée par la gestion de sa consommation en eau, en énergie et en matières premières. A ce jour, elle consomme de l'eau d'une part pour son usage domestique, avec l'achat d'eau en bouteille, et d'autre part pour ses activités de recherche et développement, avec l'achat d'eau bidistillée.

- Concernant l'énergie, la Société a mis en place une surveillance des consommations et un contrôle, en fin de journée, par l'intervention d'une personne qui éteint le matériel électrique qui ne le serait pas et baisse la température des chauffages/climatisations. Des détecteurs de présence permettant l'extinction automatique des lumières ont été installés dans certains lieux. La Société a également prévu et mis en place le remplacement au fur et à mesure des ampoules ancienne génération au profit de lumières basse consommation.
- Concernant l'environnement et l'impact sur le changement climatique, la Société estime qu'elle est à l'origine de rejets très limités de gaz à effet de serre dans le cadre de son activité. En outre, dans le cadre des déplacements de son personnel, 82 % des salariés habitent sur Lyon et le département du Rhône, et utilisent les transports en commun, ou les modes doux de déplacement tels que le vélo et la marche à pied pour se rendre sur leur lieu de travail.

Compte tenu des éléments ci-dessus et des impacts limités de la Société, aucune provision et garantie pour risques en matière d'environnement, n'est comptabilisée à ce jour.

8.4 Informations relatives aux engagements sociétaux en faveur du développement durable requises par l'article R. 225-105-1 du code de commerce

La Société a été créée fin 2005 et emploie actuellement plus de 70 personnes. En l'espace de 7 années, elle a embauché du personnel qualifié et compétent, dont la plus grande partie vient de la région lyonnaise. Elle a pour politique permanente le recrutement et la formation de jeunes. Chaque année la Société intègre des contrats d'apprentissage ou de professionnalisation (cinq à fin décembre 2012) et un certain nombre de stagiaires dans le but de les former.

Les dépenses réalisées pour conduire le développement de ses projets de recherche sont constituées à 50% de dépenses externes. En effet, la Société sous-traite à des entreprises régionales les études précliniques et a créée des partenariats notamment avec l'Ecole Vétérinaire de Lyon et la société Biomatech. Elle fait également appel à de nombreux cabinets de conseils de la région (brevets, finance, juristes).

La Société a le souci également d'aider à l'intégration des travailleurs handicapés dans l'économie et fait appel, pour cela, au service d'un établissement et services d'aide par le travail (ESAT) en faveur de l'insertion de personnes en situation de handicap.

Concernant les risques de corruption, la Société estime qu'elle a mis en place les contrôles qui lui permettent de prévenir ce phénomène en s'appuyant sur un contrôle interne efficace. La séparation des tâches pour les règlements est un des moyens mis en place pour éviter les erreurs et détournements éventuels. Concernant la sélection des fournisseurs, des devis comparatifs sont systématiquement demandés dès l'atteinte de certains seuils de dépenses.

La santé et de la sécurité des consommateurs est au cœur de l'activité de la Société : développer des médicaments innovants pour tous, partout dans le monde. Dans le cadre de son activité de recherche et développement, la Société est contrainte de respecter les normes en vigueur (Bonnes Pratiques de Laboratoires, Good Manufacturing Practice) ainsi que les réglementations instaurées par les instances en charge de la protection de la santé publique telles que l'European Union Agency (EMA) ou la Food and Drug Administration (FDA) aux Etats-Unis.

Les informations d'ordre social requises par l'article R. 225-105-1 du Code de Commerce figurent au Chapitre 17.6 du présent document de référence.

9. EXAMEN DU RESULTAT ET DE LA SITUATION FINANCIERE

Les lecteurs sont invités à lire la présente analyse de la situation financière et des résultats de la Société avec les états financiers de la Société établis en normes IFRS pour les exercices clos les 31 décembre 2010, 2011 et 2012. Les lecteurs pourront aussi consulter les notes annexées aux états financiers présentés au chapitre 20 « Informations financières » du présent document de référence et toute autre information financière figurant dans le présent document de référence.

9.1 Présentation générale

Les comptes de la Société ont été établis conformément aux normes et interprétations publiées par l'International Accounting Standards Board (IASB) et adoptées par l'Union européenne à la date de préparation des états financiers. Ces comptes au 31 décembre 2012 ont été arrêtés par le conseil d'administration de la Société lors de sa séance du 15 mars 2013.

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

L'aboutissement de telles recherches et le développement commercial des résultats de ces dernières s'inscrivant dans la durée, les résultats historiques de la Société reflètent principalement des dépenses de recherche et développement financées en majeure partie par des augmentations de capital, par des aides remboursables et des subventions d'OSEO ainsi que par le Crédit d'Impôt Recherche. Toutefois, la Société a enregistré son premier chiffre d'affaires dès 2009 avec la signature d'accords de recherche et de collaboration. Fin 2011, un contrat de licence majeur a été signé avec le groupe Eli Lilly prévoyant des revenus potentiels pouvant représenter plus de 166 millions de dollars.

Depuis sa création, la Société a levé plus de 27 millions d'euros sous forme d'augmentations de capital auprès notamment des fondateurs de la Société, Messieurs Gérard, Olivier et Rémi Soula, et d'investisseurs institutionnels (IdInvest, Amundi, Viveris, BioAm, SHAM et InnoBio). En 2012, la Société est entrée en bourse sur le marché réglementé de NYSE Euronext à Paris et a ainsi levé plus de 27,4 millions d'euros (hors frais liés à l'opération).

9.2 Comparaison des trois derniers exercices

9.2.1 Formation du résultat net

Produits opérationnels

Si la Société a, jusqu'à l'année 2011, été majoritairement financé par fonds propres et des subventions octroyées par OSEO ainsi que le Crédit Impôt Recherche, il a enregistré ses premiers revenus de licence dès la fin de l'année 2011.

<i>(en milliers d'euros)</i>	31/12/2012	31/12/2011	31/12/2010
Revenus de licence	2.104	79	-
Contrats de recherche	1.892	1.472	111

Chiffre d'affaires	3.995	1.551	111
Subventions, financements publics et crédit d'impôt recherche	3.241	2.236	2.036
Produits opérationnels	7.236	3.787	2.147

Les produits opérationnels 2012 se sont élevés respectivement à 2.147 milliers d'euros en 2010, 3.787 milliers d'euros en 2011 et 7.236 milliers d'euros en 2012. Cette progression significative entre 2011 et 2012 est principalement due à l'augmentation du chiffre d'affaires réalisé à la suite de la signature de l'accord de licence fin décembre 2011 avec le groupe pharmaceutique Eli Lilly pour le développement d'une formulation d'un analogue d'insuline à action rapide.

Ainsi, comme prévu dans cet accord, le versement initial (*up-front payment*) de 10 millions de dollars (7,6 millions d'euros), comptabilisé sur la durée anticipée du programme de développement clinique, a été partiellement reconnu en 2012 pour un montant de 1,9 millions d'euros et figure dans les revenus de licence.

Par ailleurs, les contrats de recherche issus de ce partenariat, ainsi que ceux relatifs à la poursuite des collaborations sur les anticorps monoclonaux se sont élevés à 1.892 milliers d'euros en 2012.

Les autres revenus comptabilisés sur les exercices 2010, 2011 et 2012 correspondent en majeure partie à des subventions et au dispositif de Crédit d'Impôt Recherche (CIR) qui consiste à offrir un crédit d'impôt aux entreprises investissant significativement en recherche et développement (les dépenses éligibles au CIR incluent notamment les salaires et traitements, les consommables, les dépenses de sous-traitance réalisées auprès d'organismes agréés et les frais de propriété intellectuelle).

En 2012, la Société a reçu une nouvelle avance remboursable de 800.000 euros pour poursuivre le développement de son projet sur l'insuline humaine rapide Hinsbet. Un montant de 166.873 euros de subventions a été comptabilisé en normes IFRS par la Société et traduit l'avantage octroyé à la Société résultant de l'économie de charges d'intérêts constituée par l'avance remboursable à taux zéro consentie par OSEO sur ce projet.

Les montants comptabilisés au titre du Crédit d'Impôt Recherche ont été respectivement de 1.453.296 euros en 2010, 2.162.885 euros en 2011 et 3.060.543 euros en 2012. Par ailleurs, sur ces trois années, la Société a bénéficié du Crédit d'Impôt Apprentissage pour des montants de 5.472 en 2010, 7.328 euros en 2011 et 8.128 euros en 2012.

Charges opérationnelles

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

<i>(en milliers d'euros)</i>	31/12/2012	31/12/2011	31/12/2010
Achats consommés	834	434	341
Charges de personnel	4.934	4.047	3.130

Charges externes	7.050	5.169	3.192
Impôts et taxes	69	62	21
Dotations aux amortissements et provisions	419	151	101
Autres produits et charges opérationnels courants	-	-	-
Charges opérationnelles	13.306	9.862	6.784

Au cours de l'exercice 2012, les charges opérationnelles ont crû de 35% (13.306 milliers d'euros en 2012 contre 9.862 milliers d'euros en 2011) en raison notamment :

- de la hausse de plus de 36,4% au cours de l'exercice 2012 des charges externes qui regroupent principalement les études précliniques et cliniques pour respectivement 3.100 milliers d'euros et 86 milliers d'euros, les frais de sous-traitance pour 1.450 milliers d'euros, les frais d'honoraires administratifs et scientifiques pour 91 milliers d'euros, les loyers pour 370 milliers d'euros (incluant les charges locatives) et les honoraires des conseils en propriété industrielle pour 655 milliers d'euros. Les charges externes représentaient 53% des charges opérationnelles au 31 décembre 2012 contre 52,4% un an auparavant ; et
- d'un accroissement des charges de personnel de près de 22 % reflétant principalement l'augmentation des Equivalents Temps Plein (ETP) qui sont passés de 55,9 en 2011 à 66,6 en 2012.

Le montant du poste « Dotations aux amortissements et provisions » a été augmenté de 268 milliers d'euros (419 milliers d'euros à la clôture de l'exercice 2012 contre 151 milliers d'euros à la clôture de l'exercice 2011) en raison essentiellement de l'acquisition d'installation technique, de matériel et d'outillage de laboratoire pour équiper une surface complémentaire de laboratoire.

Résultat financier

Le résultat financier de la Société était négatif pour les exercices 2010 et 2011 avec respectivement - 94 milliers d'euros et - 64 milliers d'euros. Il est positif en 2012 avec 75 milliers d'euros en raison notamment des produits financiers provenant des placements de trésorerie excédentaire et des écarts de conversion (constatation des écarts de conversion latents en résultat financier). Les intérêts des avances remboursables OSEO se montent à 99 milliers d'euros en 2012 contre 108 milliers d'euros en 2011.

Résultats fiscaux

Les résultats courants avant impôts étant négatifs pour les trois derniers exercices, la Société n'a pas supporté de charges d'impôt. Le déficit fiscal reportable dont dispose la Société au 31 décembre 2012 est de 37.057 milliers d'euros (dont 13.110 milliers d'euros au titre de l'exercice 2012, 0 euro au titre de l'exercice 2011 du fait du bénéfice fiscal, et 5.986 milliers d'euros au titre de l'exercice 2010). Ce report déficitaire n'est pas limité dans le temps. Par ailleurs, la Société ne pouvant déterminer de

façon suffisamment fiable à quel horizon elle pourra résorber son déficit cumulé, cette dernière n'a pas reconnu d'actif d'impôt différé relatif à ce déficit.

Résultats des exercices 2010, 2011 et 2012

Au final, les exercices 2010, 2011 et 2012 se sont soldés par des pertes respectives de 4.731 milliers d'euros, 6.454 milliers d'euros et 5.995 milliers d'euros.

Proposition d'affectation des pertes de l'exercice 2012 – Rappel des dividendes distribués

Il est proposé d'affecter les pertes de l'exercice clos le 31 décembre 2012 s'élevant à 5.994.544 euros au compte de report à nouveau débiteur.

Il est rappelé que la Société n'a pas distribué de dividende au titre des trois derniers exercices clos.

Dépenses non déductibles fiscalement

En application de l'article 223 quater du Code Général des Impôts, le montant des dépenses somptuaires et charges non déductibles visées à l'article 39-4 de ce code s'élève à 19.384 euros au titre des comptes de l'exercice clos le 31 décembre 2012.

9.2.2 Analyse du bilan

Les totaux des bilans aux 31 décembre 2010, 2011 et 2012 étaient respectivement de 15.063 milliers d'euros, 17.636 milliers d'euros et 36.626 milliers d'euros.

Actif non courant

Les actifs non courants s'élevaient à 706 milliers d'euros, 564 milliers d'euros et 1.281 milliers d'euros les 31 décembre 2010, 2011 et 2012. Les actifs non-courants regroupent les immobilisations incorporelles, les immobilisations corporelles et les actifs financiers. En 2012, l'augmentation des actifs non courants s'explique principalement par la hausse des postes « Matériel de laboratoires » pour 177 milliers d'euros, hausse des « Autres immobilisations corporelles » pour 204 milliers d'euros et une hausse des actifs financiers non courants de 329 milliers d'euros qui concerne la part des espèces relatives au contrat de liquidité signé avec BIL Finance en mars 2012.

Actif courant

Le montant des actifs courants était de respectivement 14.357 milliers d'euros, 17.072 milliers d'euros et 35.345 milliers d'euros aux 31 décembre 2010, 2011 et 2012. Les actifs courants étaient essentiellement composés des postes « Trésorerie et équivalents de trésorerie », « Crédit d'impôt recherche » et « Créances de TVA ».

Le poste « Trésorerie et équivalents de trésorerie » est passé de 5.905 milliers d'euros au 31 décembre 2011 à 30.462 au 31 décembre 2012 du fait de l'entrée en bourse de la Société sur le marché réglementé de NYSE Euronext à Paris, ayant permis d'apporter 27.362 milliers d'euros de financement supplémentaire (hors frais liés à l'opération).

Les crédits d'impôt recherche du fait de l'absence de résultat imposable de la Société ont été systématiquement encaissés lors de l'exercice suivant celui de leur constatation :

- CIR 2009 : 1.460 milliers d'euros ont été restitués en 2010

- CIR 2010 : 1.453 milliers d'euros ont été restitués le 17 mai 2011
- CIR 2011 : 1.848 milliers d'euros ont été restitués le 1er octobre 2012

Les créances de TVA étaient, quant à elles, de respectivement 275 milliers d'euros, 392 milliers d'euros et 822 milliers d'euros aux 31 décembre 2010, 2011 et 2012.

Capitaux propres

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

<i>(en milliers euros)</i>	Capital	Prime d'émission	Réserves et résultat	Total
31/12/2009	399	20.290	-9.185	11.504
Résultat de la période			-4.731	-4.731
Augmentations de capital	46	3.755		3.800
Paielements fondés sur des actions			119	119
Autres éléments du résultat global				
Frais d'augmentation de capital		-6		-6
Autres				
31/12/2010	445	24.039	-13.797	10.687
Résultat de la période			-6.454	-6.454
Augmentations de capital	1	-1		
Réduction de capital				
Paielements fondés sur des actions			96	96
Autres éléments du résultat global				
Frais d'augmentation de capital				
Autres				
31/12/2011	446	24.038	-20.155	4.329
Résultat de la période			-5995	-5995
Augmentations de capital	172	27.190		27.362
Paielements fondés sur des actions	2	-2	59	59
Autres éléments du résultat global				
Frais d'augmentation de capital		-2.030		-2.030
Autres		-698		-698
31/12/2012	619	48.499	-26.092	23.028

Passifs non courants

Les passifs non courants sont composés de deux postes : « dettes financières à long terme » et « provisions à long terme ». Les montants respectifs des passifs non courants à la clôture des exercices 2010, 2011 et 2012 étaient de 2.431 milliers d'euros, 1.957 milliers d'euros et 2.244 milliers d'euros. Le poste « dettes financières long terme » correspond aux avances remboursables accordées par OSEO et ces dernières sont évaluées au bilan au coût amorti en norme IFRS à la clôture de chacun des exercices 2010, 2011 et 2012 soit respectivement 2.083 milliers d'euros, 2.431 milliers d'euros et 2.441 milliers d'euros (se référer à la note 3.10 des annexes aux comptes sociaux de la Société présentées au paragraphe 20.1 du présent document de référence). Les provisions à long terme regroupent principalement les provisions pour indemnités de départ à la retraite qui sont passées de 117 milliers d'euros en 2011 à 198 milliers d'euros en 2012.

Passifs courants

Les passifs courants s'établissaient aux clôtures des exercices 2010, 2011 et 2012 à respectivement 1.946 milliers d'euros, 11.350 milliers d'euros et 11.354 milliers d'euros et sont constitués de dettes fournisseurs (1.230 milliers d'euros en 2010, 2.972 milliers d'euros en 2011 et 3.824 milliers d'euros en 2012) et d'autres passifs circulants notamment de dettes fiscales et sociales (644 milliers d'euros en 2010, 1.294 milliers d'euros en 2009 et 1.463 milliers d'euros en 2010).

Information sur les délais de paiement des fournisseurs

En application de l'article L. 441-6-1 du code de commerce, nous vous précisons que les dettes fournisseurs se décomposent selon les dates d'échéances comme suit :

Catégories de fournisseurs	Exercice 2012	Exercice 2011	Exercice 2010
Paiement comptant	869 592	303 731	237 849
Paiement à 30 jours	803 414	144 992	99 197
Paiement à 45 jours	218 582	1 628	0
Paiement à 60 jours	46 676	824	4 031
Paiement autres délais	0	110 403	
Litiges	142 054	194 295	117 532
Fournisseurs Factures non parvenues	1 748 365	915 810	742 840

(*) *Médiation SACVL*

10. TRÉSORERIE ET CAPITAUX

10.1 Informations sur les capitaux, liquidités et sources de financement de la Société

Au 31 décembre 2012, le montant de la trésorerie et équivalents s'établissait à 30.462 milliers d'euros contre 5.905 milliers d'euros au 31 décembre 2011 et 12.024 milliers d'euros au 31 décembre 2010.

Financement par le capital

La Société a reçu un total d'environ 55 millions d'euros sous forme d'augmentations de capital entre la date de création de la Société et la date d'enregistrement du présent document de référence dont 27.4 millions au cours du dernier exercice clos :

- 11.999.999,97 euros levés à l'occasion de la première levée de fonds réalisée en octobre 2007 et complétée en décembre 2007,
- 9.023.548,80 euros levés à l'occasion d'une augmentation de capital en date du 2 novembre 2009,
- 4.976.665,44 euros levés sur divers exercices de bons de souscription d'actions au cours des exercices 2009 et 2010, et
- 27.362.288,08 euros levés lors de l'introduction en bourse de la Société réalisée moyennant une offre au public en France et un placement institutionnel en France et dans certains pays d'Europe, portant dans chaque cas, sur des actions nouvelles.

Financement par l'emprunt

Au titre de ses recherches, la Société a bénéficié, à la date du présent document de référence, d'aides remboursables obtenues auprès d'OSEO, qui ne portent pas intérêt, pour un montant global de 3.470.000 euros :

a) 2.250.000 euros accordés le 12 mars 2007 pour le développement d'un nouveau système de libération locale et contrôlée de facteurs de croissance pour la régénération osseuse ; cette aide remboursable a été versée, dans son intégralité, en quatre tranches : 450.000 le 15 mars 2007, 450.000 euros le 26 novembre 2007, 900.000 euros le 15 juillet 2008 et 450.000 euros le 15 février 2010.

En cas de réussite du programme, la Société s'est engagée à rembourser à OSEO la somme de 2.250.000 euros suivant les modalités précisées ci-après_:

La Société s'est engagée à rembourser à OSEO la totalité de la somme prêtée selon l'échéancier suivant :

- 300.000 euros au plus tard le 31 mars 2012,
- 400.000 euros au plus tard le 31 mars 2013,
- 450.000 euros au plus tard le 31 mars 2014,
- 500.000 euros au plus tard le 31 mars 2015, et
- 600.000 euros au plus tard le 31 mars 2016.

En cas de cessions de licences ou de commercialisation, la Société s'est engagée à verser à OSEO, au plus tard le 31 mars de chaque année et à compter du 1er janvier 2010 :

- 49,51% du produit, hors taxes, des cessions ou concessions de licences, de brevets ou de savoir-faire, perçu au cours de l'année calendaire précédente lorsque lesdites cessions ou concessions portent sur tout ou partie des résultats du programme aidé, et
- 49,51% du produit, hors taxes, généré par la commercialisation et notamment la vente à un tiers ou l'utilisation par la Société pour ses besoins propres des prototypes, pré-séries, maquettes, réalisés dans le cadre du programme aidé.

Dans ce cas, les sommes versées s'imputeront en priorité et à due concurrence sur l'ultime échéance due à OSEO Innovation, telle que détaillée dans l'échéancier ci-dessus, et le cas échéant, sur la pénultième.

En cas d'échec technique ou commercial du programme, même partiel, compte tenu de la nature des travaux réalisés dans le cadre du projet Ostéoporose, la Société s'est engagée à rembourser à OSEO une somme forfaitaire de 700.000 euros, y compris, selon les modalités suivantes :

- 300.000 euros au plus tard le 31 mars 2012, et
- 400.000 euros au plus tard le 31 mars 2013.

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

Conformément aux termes du contrat, un montant de 700.000 € était remboursable au plus tard le 31 mars 2013 quelle que soit l'issue du programme, inconnue à la date du présent document de référence. A ce titre, la Société a remboursé la première échéance pour un montant de 300.000 euros en 2012 et un deuxième montant de 400.000 euros le 1^{er} avril 2013.

Le solde de l'avance (i.e., 1.550.000 euros) ne sera remboursable qu'en cas de succès technique et/ou commercial constaté par Oséo du projet faisant l'objet du financement.

b)- 420.000 euros accordés le 20 juillet 2010 pour le développement d'une formulation d'insuline humaine à action rapide dans le cadre d'une étude clinique de phase I. Cette aide a été versée dans son intégralité : 84.000 euros le 26 juillet 2010, 84.000 euros le 18 août 2010, 168.000 euros le 4 avril 2011 et 84.000 le 16 novembre 2011. Les résultats de ce projet ayant contribué à la signature du contrat de licence signé en décembre 2011 avec le groupe Eli Lilly, la Société a remboursé le 19 juin 2012 le montant total de l'avance reçue, soit 420.000 euros, comme le prévoyait le contrat en cas de succès commercial.

c)- 800.000 euros accordés le 25 avril 2012 pour la poursuite du projet sur l'insuline humaine rapide. Les conditions d'obtention ayant été remplies en mars 2012, la Société a reçu l'intégralité de cette aide le 30 avril 2012.

En cas de réussite du programme, la Société s'est engagée à rembourser à OSEO la totalité de la somme prêtée selon l'échéancier suivant :

- 32.500 euros au plus tard le 31 mars 2017,
- 32.500 euros au plus tard le 30 juin 2017,
- 32.500 euros au plus tard le 30 septembre 2017,
- 32.500 euros au plus tard le 31 décembre 2017, et
- 37.500 euros au plus tard le 31 mars 2018,
- 37.500 euros au plus tard le 30 juin 2018,
- 37.500 euros au plus tard le 30 septembre 2018,

- 37.500 euros au plus tard le 31 décembre 2018, et
- 50.000 euros au plus tard le 31 mars 2019,
- 50.000 euros au plus tard le 30 juin 2019,
- 50.000 euros au plus tard le 30 septembre 2019,
- 50.000 euros au plus tard le 31 décembre 2019, et
- 80.000 euros au plus tard le 31 mars 2020,
- 80.000 euros au plus tard le 30 juin 2020,
- 80.000 euros au plus tard le 30 septembre 2020,
- 80.000 euros au plus tard le 31 décembre 2020.

En cas de cessions de licences ou de commercialisation, la Société s'est engagée à verser à OSEO, au plus tard le 31 mars de chaque année et à compter du 1er janvier 2014 :

- 44,82% du produit, hors taxes, des cessions ou concessions de licences, de brevets ou de savoir-faire, perçu au cours de l'année calendaire précédente lorsque lesdites cessions ou concessions portent sur tout ou partie des résultats du programme aidé, et
- 44.82% du produit, hors taxes, généré par la commercialisation et notamment la vente à un tiers ou l'utilisation par la Société pour ses besoins propres des prototypes, pré-séries, maquettes, réalisés dans le cadre du programme aidé.

Dans ce cas, les sommes versées s'imputeront en priorité et à due concurrence sur l'ultime échéance due à OSEO Innovation, telle que détaillée dans l'échéancier ci-dessus, et le cas échéant, sur la pénultième.

En cas d'échec technique ou commercial du programme, même partiel, compte tenu de la nature des travaux réalisés dans le cadre du projet Insuline humaine rapide, la Société s'est engagée à rembourser à OSEO une somme minimum de 280.000 euros, y compris, selon les modalités suivantes :

- 32.500 euros au plus tard le 31 mars 2017,
- 32.500 euros au plus tard le 30 juin 2017,
- 32.500 euros au plus tard le 30 septembre 2017,
- 32.500 euros au plus tard le 31 décembre 2017, et
- 37.500 euros au plus tard le 31 mars 2018,
- 37.500 euros au plus tard le 30 juin 2018,
- 37.500 euros au plus tard le 30 septembre 2018,
- 37.500 euros au plus tard le 31 décembre 2018.

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

Engagement hors bilan

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

10.2 Flux de trésorerie

<i>(normes IFRS en milliers d'euros)</i>	Exercice 2010 (12 mois)	Exercice 2011 (12 mois)	Exercice 2012 (12 mois)
Flux net de trésorerie généré par l'activité	-4.956	-6.217	919
Flux net de trésorerie lié aux opérations d'investissement	-137	-155	-1.774
Flux net de trésorerie lié aux opérations de financement	4.418	252	25.412
Variation de la trésorerie nette	-674	-6.119	24.558
<i>Trésorerie et équivalents à l'ouverture</i>	<i>12.698</i>	<i>12.024</i>	<i>5.905</i>
<i>Trésorerie et équivalents à la clôture</i>	<i>12.024</i>	<i>5.905</i>	<i>30.462</i>

10.2.1 Flux net de trésorerie généré par l'activité

La consommation de trésorerie générée par l'activité pour les exercices clos les 31 décembre 2010 et 2011 a été respectivement de 4.956 milliers d'euros et 6.217 milliers d'euros. L'activité de l'année 2012 a quant à elle permis de générer plus de flux entrants que sortants avec 919 milliers d'euros de flux net de trésorerie.

Cette diminution du besoin de trésorerie opérationnelle s'explique par la baisse du besoin en fonds de roulement due pour majeure partie à la diminution du poste client. En effet, le paiement initial (*upfront payment*) de 10 millions de dollars relatif au contrat de licence signé avec Eli Lilly a été perçu en janvier 2012.

10.2.2 Flux net de trésorerie lié aux opérations d'investissement

La consommation de trésorerie liée aux opérations d'investissements a augmenté de 1.603 milliers d'euros. Ceci s'explique par la signature d'un contrat de liquidité de 1.000 milliers d'euros en mars 2012 avec la banque BIL et par l'acquisition de matériel et installation destinés à l'aménagement de surface complémentaire de laboratoire.

10.2.3 Flux net de trésorerie lié aux opérations d'investissement

Comme indiqué précédemment, la Société a réalisé avec succès son entrée en bourse sur le marché réglementé de NYSE Euronext à Paris, permettant ainsi de lever 25.332 milliers d'euros.

Elle a obtenu des aides remboursables de la part d'OSEO (se référer au paragraphe 10.1 « Informations sur les capitaux, liquidités et sources de financement de la Société » du présent document de référence) au cours des exercices 2010, 2011 et 2012.

La Société a perçu au cours de l'année 2011 le solde de l'avance remboursable relative au projet de recherche sur l'insuline humaine dont le total s'est élevé à 420 milliers d'euros. L'intégralité de cette avance a été remboursée au 30 juin 2012. Elle a également perçu une nouvelle avance remboursable de 800 milliers d'euros pour poursuivre le développement de son projet sur l'insuline humaine rapide Hinsbet. Enfin, la Société a remboursé la première échéance de 300 milliers d'euros relative à l'avance remboursable de 2.250 milliers d'euros ayant permis le développement de son projet sur un

nouveau système de libération locale et contrôlée de facteurs de croissance pour la régénération osseuse.

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

Se référer aux notes 3.10 et 3.11 de l'annexe aux comptes sociaux établis selon les normes IFRS figurant au paragraphe 20.1 du présent document de référence.

10.4 Restriction à l'utilisation des capitaux

Néant.

10.5 Sources de financement nécessaires à l'avenir

Au 31 décembre 2012, le montant de la trésorerie et équivalents de la Société s'élevait à 30,5 millions d'euros.

Le besoin de financement de la Société pour les années prochaines est fortement dépendant (i) de l'avancement du produit licencié à Eli Lilly qui pourrait donner lieu à des paiements d'étape de la part d'Eli Lilly, (ii) de sa capacité à signer de nouveaux accords sur les autres produits en développement et (iii) du développement de son portefeuille de projets qui pourrait impacter de manière significative ses dépenses de recherche et développement.

La Société estime toutefois avoir les ressources nécessaires au financement de ses dépenses opérationnelles sur, au moins, les 18 prochains mois.

11. INVENTIONS, BREVETS, LICENCES, MARQUES ET NOMS DE DOMAINE

11.1 Politique d'innovation

La mission de la Société est de créer et développer des inventions qui seront ensuite licenciées.

Les inventions concernent des traitements thérapeutiques innovants basés sur la combinaison de sa technologie propriétaire, BioChaperone et de protéines thérapeutiques approuvées en Europe et aux Etats-Unis. De nouvelles inventions basées sur la combinaison de ces mêmes protéines thérapeutiques avec de petites molécules propriétaires ou non ont également été réalisées dans les derniers mois.

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

La politique d'innovation de la Société est composée par l'ensemble des dispositions prises par la Société pour assurer cette démarche. Le recrutement des cadres et des techniciens, la formation du personnel ainsi que les méthodes de travail sont orientés par la mission innovante de la Société.

De plus, les inventions développées par ADOCIA sont transversales et couvrent différents domaines scientifiques, chimie, physico-chimie, analyse et biologie. Pour faire face à ce défi, des équipes d'experts dans chaque discipline ont été constituées. La coordination de ces différentes équipes est assurée lors de réunions de travail régulières par projet. De plus, un reporting des avancées scientifiques est réalisé par chaque cadre scientifique toutes les deux semaines sous la forme d'un rapport bimensuel.

Monsieur Gérard Soula a une forte expérience du management de la recherche et de l'innovation avec plus de 30 ans d'expérience dans ce domaine. Monsieur Olivier Soula, directeur de la R&D, possède 10 ans d'expérience dans la direction de la R&D, au sein de Flamel Technologies puis au sein d'ADOCIA.

ADOCIA a mis en place une politique de rétribution des inventions incitatives afin de favoriser l'innovation au sein de la Société. A cet égard, une note interne définit les conditions dans lesquelles les salariés auteurs d'une invention bénéficient de la rémunération supplémentaire prévue par le Code de la propriété industrielle, en prévoyant le paiement d'une rémunération incitative forfaitaire fixe lors du dépôt de brevet et d'une rémunération variable progressive en fonction du chiffre d'affaires généré par l'invention concernée.

Par ailleurs, concernant Monsieur Gérard Soula, celui-ci a cédé à la Société sans contrepartie financière l'intégralité des droits dont il était titulaire jusqu'à ce jour sur les inventions dont il est inventeur relevant du domaine d'activité de la Société. Des actes de cession sont signés chaque fois que la réglementation d'un Etat l'impose (notamment pour les Etats-Unis et le Canada). De même, Monsieur Gérard Soula s'est engagé à céder dans le futur à la Société, également sans contrepartie financière, tous nouveaux droits de propriété intellectuelle relevant du domaine d'activité de la Société dont il viendrait à être titulaire pendant la durée de ses fonctions au sein de la Société.

11.2 Brevets et demandes de brevets

11.2.1 Politique de protection de la propriété industrielle

Le succès de la Société dépend, au moins en partie, de sa capacité à protéger ses inventions, notamment par l'obtention et le maintien en vigueur de brevets en Europe et dans le reste du

monde. Une politique active est donc poursuivie pour, à la fois, protéger les produits en cours de développement clinique, (stratégie offensive), mais également protéger des solutions alternatives, (stratégie défensive). Les demandes de brevet sont respectivement qualifiées de (i) protection cœur de métier, (ii) protection de solutions alternatives, et (iii) dépôts défensifs.

Les dépôts prioritaires sont effectués à la fois en France et aux Etats-Unis : les demandes de brevet prioritaires font l'objet d'un dépôt simultané en France et aux Etats-Unis sous la forme d'une demande de brevet provisoire en français. Ce dépôt provisoire a pour objectif d'entrer dans l'état de l'art américain au plus tôt. Cette pratique sera modifiée en raison de l'entrée en vigueur d'une nouvelle réglementation aux USA à partir du 16 mars 2013.

Le portefeuille fait l'objet d'une analyse périodique et les demandes portant sur des inventions qui ne font plus l'objet de développement et qui ne peuvent pas être cédées sont abandonnées pour maîtriser les coûts.

Un formulaire de déclaration d'invention a été mis en place afin de décrire l'invention concernée et de désigner le ou les inventeurs, en faisant état de leur contribution respective.

Les brevets déposés par la Société sont, et ceux en cours de dépôt seront, la propriété de la Société dans la mesure où leurs inventeurs sont tous salariés à l'exception de Monsieur Gérard Soula dont l'intégralité des droits sur les inventions dont il est inventeur (i) ont été cédés à la Société conformément aux termes du pacte signé entre les principaux actionnaires de la Société le 15 décembre 2009, étant précisé que ledit pacte est devenu caduc à compter de l'admission des actions aux négociations sur le marché réglementé de NYSE Euronext à Paris le 20 février 2012 et (ii) sont depuis cette date, cédés à la Société conformément à un contrat de cession de droits de propriété intellectuelle mis en place entre la Société et Monsieur Gérard Soula à cet effet. S'agissant des salariés, chaque contrat de travail comportant une mission inventive, les inventions appartiennent de droit à la Société en vertu de l'article L.611-7 du Code de la propriété intellectuelle. Pour chaque invention, des actes de cession sont en outre systématiquement signés.

A ce jour, 25 inventions ont été protégées par des dépôts de demandes de brevets constituant 25 familles distinctes. Le portefeuille d'ADOCIA est ainsi constitué de près de 200 brevets et demandes de brevets appartenant à la Société, dont la plupart sont encore en cours d'examen.

11.2.2 Nature et couverture des brevets détenus par la Société

Le cœur du portefeuille brevet détenu par la Société est constitué des brevets et demandes de brevets protégeant les polymères BioChaperone et les petites molécules organiques, capables d'interagir avec les protéines/peptides thérapeutiques pour améliorer leurs propriétés. Les brevets et demandes de brevet au nom d'ADOCIA protégeant des familles de polymères ou de petites molécules organiques sont mentionnés dans le tableau ci-dessous (tableau à jour à début mars 2013)

Brevets protégeant des polymères et des petites molécules organiques		
Famille	Priorité ^{*****}	Titre
F02	07/04/2006	Polysaccharides bifonctionnalisés
F03	26/09/2006	Dextran fonctionnalisé par des amino-acides hydrophobes
F13	06/10/2008	Polysaccharides comportant des groupes fonctionnels carboxyles substitués par un dérivé d'alcool hydrophobe
F29	23/12/2009	Polysaccharides anioniques fonctionnalisés par un dérivé d'acide hydrophobe
F30	19/11/2010	Polysaccharides comportant des groupes fonctionnels carboxyles substitués par un dérivé hydrophobe porté par un spacer au moins trivalent
F32	10/05/2011	Polysaccharides à degré de fonctionnalisation modulable
F35	30/09/2011	Oligosaccharides fonctionnalisés
F41	09/08/2012	Dextranes comportant des groupes fonctionnels carboxyles et un groupement hydrophobe sur le bout de chaîne réducteur
F43	13/11/2012	Composés anioniques substitués constitués d'un squelette formé d'un nombre discret d'unités saccharidiques

Le deuxième volet du portefeuille de la Société concerne les brevets et demandes de brevet protégeant les complexes formés par l'interaction entre les polymères BioChaperone et les protéines d'intérêt. Ces complexes moléculaires peuvent être mis en évidence par diverses méthodes. La formation des complexes permet d'améliorer les propriétés d'intérêt de la protéine. Les brevets et demandes de brevet au nom d'ADOCIA protégeant des familles de complexes sont mentionnés dans le tableau ci-dessous (tableau à jour à début mars 2013) :

Brevets protégeant des complexes		
Famille	Priorité*	Titre
F01	26/09/2005	Complexe polymère amphiphile-PDGF
F05	27/07/2007	Complexe entre un polymère amphiphile et une protéine ostéogénique appartenant à la famille des BMPs
F12	26/09/2008	Complexe constitué d'un polysaccharide et d'une HBP
F27	19/11/2009	Complexes polysaccharide/ BMPs solubles à pH physiologique

Enfin, les brevets et demandes de brevet protégeant des formulations des polymères BioChaperone ou des petites molécules avec les protéines thérapeutiques ou des complexes constitue le troisième pan du portefeuille d'ADOCIA, étant précisé que tous les produits en développement clinique sont couverts par des brevets/demandes de brevets.

***** La date de priorité du brevet est la date qui correspond au premier dépôt effectué en France et/ou aux Etats-Unis d'Amérique (ou par voie PCT pour la famille 39). Sous réserve de leur délivrance, les brevets sont délivrés pour une durée de 20 ans à compter de leur date de dépôt respective (c'est-à-dire à compter de la date de dépôt de la demande nationale, européenne ou internationale correspondant, étant précisé que les demandes de brevet européen et demandes internationales doivent nécessairement être déposées dans un délai de 12 mois suivant la date de dépôt de la demande de brevet servant de priorité), étant précisé que lorsque les produits sont enregistrés (i.e. obtention d'une autorisation de mise sur le marché) les brevets sont susceptibles de bénéficier d'une prolongation de leur durée de protection allant de 6 mois à 5 ans au maximum, selon le cas.

Les brevets et demandes de brevet au nom d'ADOCIA protégeant des familles de formulations sont mentionnés dans le tableau ci-dessous (tableau à jour à début mars 2013) :

Brevets protégeant des formulations		
Famille	Priorité ^{*****}	Titre
F18	31/07/2009	Nouvelle forme d'administration de complexes de protéines ostéogéniques
F21	27/03/2009	Formulation à action rapide d'insuline recombinante humaine
F23	14/04/2008	Composition ostéogénique comprenant un complexe facteur de croissance/polymère amphiphile, un sel soluble de cation et un support organique
F33	10/08/2011	Solution injectable à pH 7 comprenant au moins une insuline basale dont le pI est compris entre 5,8 et 8,5
F37	09/01/2012	Solution injectable à pH 7 comprenant au moins une insuline basale dont le pI est compris entre 5,8 et 8,5 et un co-polyaminoacide substitué
F39	18/09/2012	Composition pharmaceutique stable comprenant une solution aqueuse d'un anticorps-dérivé de protéine thérapeutiquement active
F40	10/08/2012	Procédé d'abaissement de la viscosité de solutions de protéines à concentration élevée
F42	10/09/2012	Solution aqueuse de protéine à concentration élevée de viscosité réduite
F44	14/11/2012	Formulation à action rapide d'insuline comprenant un composé anionique substitué
F45	02/11/2011	Formulation à action rapide d'insuline comprenant un oligosaccharide
F46	12/02/2013	Solution injectable à pH7 comprenant au moins une insuline basale dont le pI est compris entre 5,8 et 8,5 et un composé anionique porteur de charges carboxylates et de radicaux hydrophobes
F47	12/02/2013	Solution injectable à pH7 comprenant au moins une insuline basale dont le pI est compris entre 5,8 et 8,5 et un polymère anionique hydrophobisé

Actuellement, ADOCIA intervient essentiellement dans 4 domaines thérapeutiques :

- la cicatrisation des plaies (*wound healing*), en particulier dans le cadre du traitement des ulcères du pied diabétique, les polymères d'ADOCIA permettent une amélioration remarquable des traitements à base de PDGF-BB. Le produit BioChaperone PDGF-BB a été évalué dans un essai clinique de phase II et doit être évalué dans une étude clinique de phase III ;
- le traitement du diabète avec :
 - o des insulines à action rapide employées avant chaque repas. Les polymères BioChaperone et les petites molécules organiques permettent l'augmentation de la vitesse d'action de ces insulines à action rapide, l'insuline humaine ou des analogues rapides de l'insuline ; et
 - o une combinaison de la meilleure insuline à action lente, l'insuline glargine, avec une insuline à action rapide ;

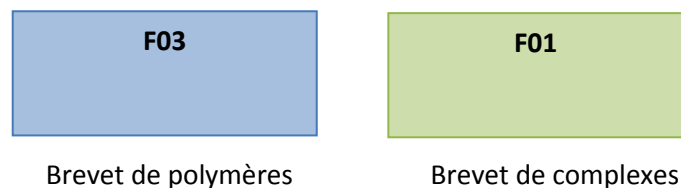
^{*****} La date de priorité du brevet est la date qui correspond au premier dépôt effectué en France et/ou aux Etats-Unis d'Amérique (ou par voie PCT pour la famille 39). Sous réserve de leur délivrance, les brevets sont délivrés pour une durée de 20 ans à compter de leur date de dépôt respective (c'est-à-dire à compter de la date de dépôt de la demande nationale, européenne ou internationale correspondant, étant précisé que les demandes de brevet européen et demandes internationales doivent nécessairement être déposées dans un délai de 12 mois suivant la date de dépôt de la demande de brevet servant de priorité), étant précisé que lorsque les produits sont enregistrés (i.e. obtention d'une autorisation de mise sur le marché) les brevets sont susceptibles de bénéficier d'une prolongation de leur durée de protection allant de 6 mois à 5 ans au maximum, selon le cas.

- les traitements thérapeutiques à base d'anticorps monoclonaux ; et
- l'insuffisance rénale avec un facteur de croissance appartenant à la famille des BMPs.

Les protéines utilisées dans ces programmes ont fait l'objet de brevets déposés par des tiers. Certaines de ces protéines sont dans le domaine public alors que d'autres sont encore couvertes par des brevets en cours de validité. L'état de la protection des protéines est détaillé dans le descriptif de chaque programme (*cf.* ci-dessous). En ce qui concerne les protéines qui bénéficient encore à ce jour d'une protection par un brevet, aucun produit issu du programme de la Société ne peut être mis sur le marché par un tiers autre que le propriétaire dudit brevet avant que la protéine ne soit tombée dans le domaine public.

Les diagrammes ci-après illustrent les différents niveaux de protection par des brevets mis en place par ADOCIA autour de chacun de ces programmes de recherche phare.

11.2.2.1 Programme Cicatrisation des Plaies Chroniques



Ce programme vise à développer des traitements permettant d'améliorer la cicatrisation des plaies chroniques telles que les ulcères du pied diabétique. Les compositions thérapeutiques en développement comprennent :

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

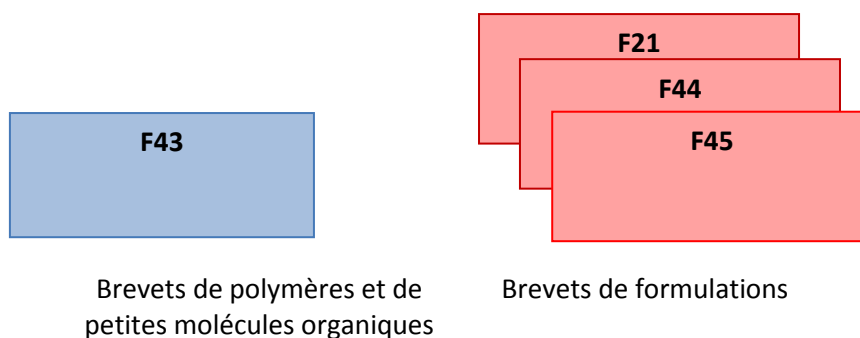
Grâce à la formation d'un complexe, le polymère confère des propriétés remarquables à la protéine, stabilité de la protéine à température ambiante sur au moins 3 mois, résistance aux enzymes présentes dans la plaie, augmentation de l'activité biologique. Les compositions issues de ce programme bénéficient d'une double protection brevet conférée par les familles F03 (brevets de polymères) et F01 (brevets de complexes).

Un brevet US et un brevet Européen ont également d'ores et déjà été délivrés pour la famille de complexes F01 protégeant plus particulièrement le complexe lead du programme en développement.

S'agissant de la protéine, le PDGF-BB en tant que produit a été breveté par un tiers, étant précisé que la plupart des brevets y afférent sont dans le domaine public depuis 2010.

11.2.2.2 Programme Traitement du Diabète par l'Insuline

11.2.2.2.1 Insuline à Action Rapide

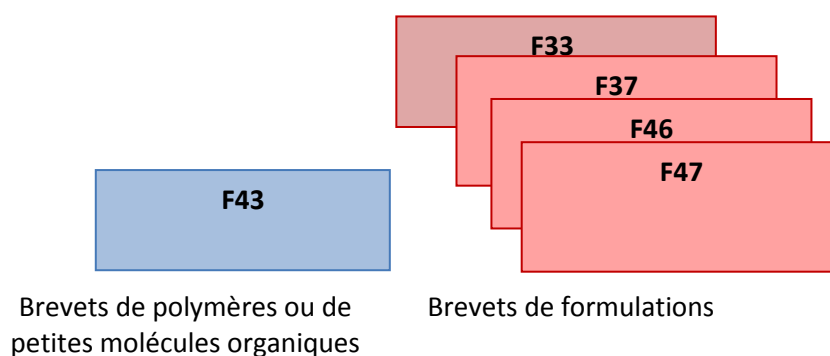


Ce programme vise à développer des formulations à action rapide d'insuline recombinante humaine ou de ses analogues, dans lesquelles l'utilisation de polymères BioChaperone particuliers compris dans la portée des brevets et demandes de brevets de la famille 03 de la Société qui, en se complexant à l'insuline recombinante ou ses analogues, permet d'accélérer le passage de l'insuline dans le sang et de réduire ainsi significativement le temps de début d'action. Les formulations découlant de ce programme bénéficient d'une double protection brevet conférée par les demandes de brevets de polymères et de petites molécules organiques (familles F03, F35 et F43) et les demandes de brevet de formulations (familles F21, F44 et F45) de la Société.

L'insuline humaine est d'ores et déjà dans le domaine public. En ce qui concerne les analogues à action rapide commerciaux, ils sont au nombre de trois :

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

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



Le programme vise à développer des formulations d'insulines permettant une administration conjointe d'une insuline prandiale à action rapide et de la plus performante insuline basale, l'insuline

glargine, par une injection unique de produit. Une telle combinaison était jusqu'à ce jour impossible en raison de la nécessité de formuler les produits à des pH différents. L'utilisation des formulations proposées par ADOCIA permet de résoudre ce problème de compatibilité et permet ainsi aux patients diabétiques de réduire le nombre des injections journalières d'insuline.

Ces formulations bénéficient d'une double protection brevet conférée par les demandes de brevets :

- de polymères (familles F13 et F30) de la Société, qui rendent désormais possible le mélange de l'insuline glargine avec des insulines prandiales du commerce ; et
- de formulations (familles F33, F37, F46 et F47) de la Société. Les familles F37, F46 et F47 ont été déposées à titre défensif.

Un brevet US a d'ores et déjà été délivré pour la famille de produits F13 protégeant plus particulièrement le produit principal du programme en développement.

L'insuline glargine est actuellement l'objet d'une protection brevet par Sanofi. La plupart des brevets et de leurs prolongations expirent en 2015. S'agissant des insulines à action rapide, les dates de fin de protection sont indiquées dans la partie « insuline à action rapide » (cf. ci-dessus).

11.2.2.3 Programme Formulations d'Anticorps Monoclonaux



F42

Brevets de formulations

Ce programme vise à développer des compositions pharmaceutiques stables d'anticorps monoclonaux (mAb) en solution à des concentrations élevées. Les compositions proposées par la Société comprennent des polymères BioChaperone particuliers et des petites molécules organiques qui permettent d'atteindre des solutions à forte concentration en anticorps monoclonaux tout en maintenant la stabilité physique et chimique. Les compositions issues de ce programme bénéficient d'une double protection brevet conférée par les demandes de brevets de polymères (familles F13, F26, F30) et les demandes de brevets de formulations (famille F39, F40 et F42) de la Société.

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

11.2.2.4 Programme sur les applications systémiques



F13

Brevets de polymères



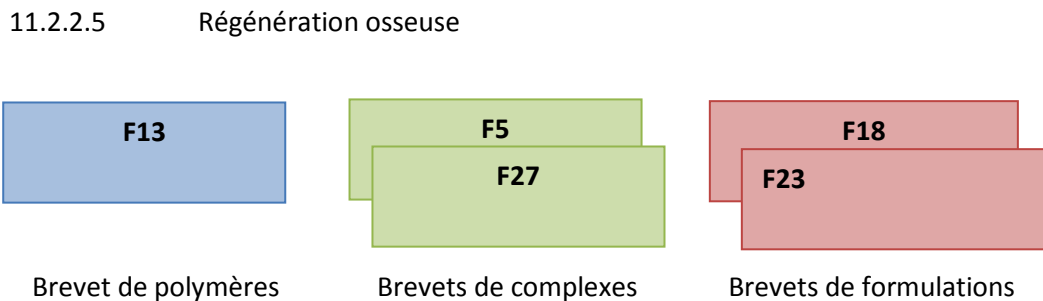
F27

Brevet de complexes

Le programme vise à développer des formulations pharmaceutiques à base d'un facteur de croissance appartenant à la famille des BMPs, destinés à des applications systémiques telles

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

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



Ce programme vise à développer des formulations pharmaceutiques à base d'un facteur de croissance appartenant à la famille des BMPs, notamment destinées à la régénération *in vivo* des tissus osseux. Les formulations proposées par la Société comprennent des polymères BioChaperone particuliers qui, en se complexant au facteur de croissance appartenant à la famille des BMPs, améliorent la solubilité de celle-ci à pH physiologique ainsi que sa stabilité. Les formulations découlant de ce programme bénéficient d'une triple protection brevet conférée par les familles F13 (brevets de polymères), F27 (brevets de complexes) et F23 (brevets de formulations) de la Société.

Ce facteur de croissance appartenant à la famille des BMPs a été breveté par un tiers et la plupart des brevets la protégeant en tant que produit ont expiré en 2012.

11.2.3 Brevets actuellement exploités

A ce jour, aucun brevet n'est exploité.

11.2.4 Territoires protégés

Les couvertures territoriales sont étudiées en fonction de l'importance des inventions et trois stratégies prédéterminées ont été mises en place par la Société avec des choix d'Etats dans lesquels les entrées en phase nationale des demandes PCT sont effectuées (au plus tard 30 mois après le dépôt de la demande prioritaire).

Les trois stratégies prédéterminées sont :

- Stratégie 1 pour les dépôts défensifs : Etats-Unis et Europe ;
- Stratégie 2 pour les solutions alternatives : Etats-Unis, Europe, Canada, Chine, Japon, Inde, Australie et Israël ; et
- Stratégie 3 pour le cœur de métier : Etats-Unis, Europe, Canada, Chine, Japon, Inde, Australie, Israël, Mexique, Brésil, Russie, Afrique du Sud, Singapour et Corée du Sud.

Ces stratégies prédéterminées sont des aides à la décision qui permettent à la Société d'être réactive en fonction des résultats obtenus et des contacts initiés avec des partenaires, et également de maîtriser le budget des entrées en phase nationale. Le tableau ci-dessous indique les pays dans lesquels les inventions de la Société sont protégés par un brevet/ont fait l'objet de demandes de brevet étant précisé que « X » signifie « demande de brevet déposée », « D » signifie « brevet délivré (obtenu) », « r » signifie « demande de brevet retirée ou abandonnée » et « V* » signifie « brevet européen délivré et validé en France, Belgique, Luxembourg, Autriche, Allemagne, Grèce, Turquie, Espagne, Portugal, Suisse, Liechtenstein, Italie, Royaume-Uni, Irlande, Danemark, Finlande, Suède, Islande, Pays-Bas, Pologne, Hongrie, Roumanie et République tchèque » :

Brevets protégeant des polymères et les petites molécules organiques		Territoires couverts															
Famille	Priorités ^{§§§§§§§§§§*}	FR	US	PCT	EP	AU	CA	CN	IL	IN	JP	BR	KR	MX	RU	SG	ZA
F02	FR06.03130 (07/04/2006)	r	x	x	x												
F03	PCT/IB2006/002 666 (26/09/2006) FR07.02316 (29/03/2007)	D	x	x	x	D	x	D	x	x	x	x	x	x	x	x	D
F13	FR08.05506 (06/10/2008)	D	D	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x
F29	PCT/IB2009/007 899 (23/12/2009) FR10.01439 (07/04/2010)	D	x	x	x												
F30	PCT/IB2010/029 70 (19/11/2010) FR10.01474 (08/04/2010)	x	x	x	x		x			x	x	x			x		
F32	FR11.54039 (10/05/2011)	x	x	x													
F35	FR11.58885 (30/09/2011)	x	x	x													
F41	FR12.57733 (09/08/2012)	x	x														
F43	FR12.60808 (13/11/2012)	x	x														
Brevets protégeant des complexes		Territoires couverts															
Famille	Priorité*	FR	US	PCT	EP	AU	CA	CN	IL	IN	JP	BR	KR	MX	RU	SG	ZA
F01	FR05.09803 (26/09/2005)	D	D	x	V	D	x	x	x	x	x	x	x	x	D	x	x

*§§§§§§§§§§ La date de priorité du brevet est la date qui correspond au premier dépôt effectué en France et/ou aux Etats-Unis d'Amérique. Sous réserve de leur délivrance, les brevets sont délivrés pour une durée de 20 ans à compter de leur date de dépôt respective (c'est-à-dire à compter de la date de dépôt de la demande nationale, européenne ou internationale correspondant, étant précisé que les demandes de brevet européen et demandes internationales doivent nécessairement intervenir dans un délai de 18 mois suivant la date de dépôt de la demande de brevet servant de priorité), étant précisé que lorsque les produits sont enregistrés (i.e. obtention d'une autorisation de mise sur le marché) les brevets sont susceptibles de bénéficier d'un prolongement de leur durée de protection allant de 6 mois à 5 ans au maximum, selon le cas.

F05	FR07.05536 (27/07/2007)	x	x	x	x	r	r	r	r	r	x	r	r	r	r	r	r
F12	FR08.05321 (26/09/2008)	r	D	x	x	r	r	x	r	x	x	x	r	r	x	r	r
F27	PCT/FR2009/0013 32 (19/11/2009) FR10.00537 (09/02/2010)	x	x	x	x						x						
Brevets protégeant des formulations		territoires couverts															
Famille	Priorité ***** **	FR	US	PCT	EP	AU	CA	CN	IL	IN	JP	BR	KR	MX	RU	SG	ZA
F18	FR09.03803 (31/07/2009)	D	x	x	x	r	r	r	r	r	x	r	r	r	r	r	r
F21	FR09.01478 (27/03/2009)	D	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x
F23	US61/071131 (14/04/2008)		x	x	x	r	r	r	r	r	x	r	r	r	r	r	r
F33	FR11.577291 (10/08/2011)	x	x	x													
F37	FR12.50224 (09/01/2012)	x	x	x													
F39	PCT/IB2012/054 950 (18/09/2012)		x	x													
F40	FR12.57775 (10/08/2012)	x	x														
F42	FR12.58494 (10/09/2012)	x	x														
F44	FR12.60855 (14/11/2012)	x	x														
F45	US13/287793 (02/11/2011)			x													
F46	FR13.51199 (12/02/2013)	x	x														
F47	FR13.51200 (12/02/2013)	x	x														

Un brevet US a d'ores et déjà été délivré pour la famille de produits F13 protégeant plus particulièrement le produit principal du programme de développement sur la combinaison d'une Insuline à Action Lente avec une Insuline à Action Rapide.

Un brevet US et un brevet Européen ont également d'ores et déjà été délivrés pour la famille de complexes F01 protégeant plus particulièrement le complexe principal du programme de développement sur la cicatrisation des plaies chroniques.

La date de priorité du brevet est la date qui correspond au premier dépôt effectué en France et/ou aux Etats-Unis d'Amérique (ou par voie PCT pour la famille F39). Sous réserve de leur délivrance, les brevets sont délivrés pour une durée de 20 ans à compter de leur date de dépôt respective (c'est-à-dire à compter de la date de dépôt de la demande nationale, européenne ou internationale correspondant, étant précisé que les demandes de brevet européen et demandes internationales doivent nécessairement intervenir dans un délai de 12 mois suivant la date de dépôt de la demande de brevet servant de priorité), étant précisé que lorsque les produits sont enregistrés (i.e. obtention d'une autorisation de mise sur le marché) les brevets sont susceptibles de bénéficier d'un prolongement de leur durée de protection allant de 6 mois à 5 ans au maximum, selon le cas.

11.2.5 Litiges

Aucun litige n'est à déclarer.

11.3 Contrats de collaboration, de recherches, de prestations de service et de licences accordés par la société ou concédés à cette dernière

11.3.1 Contrats de collaboration

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

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

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

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

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

La garantie de confidentialité sur l'existence même de ces contrats ayant été demandée par les sociétés partenaires, ni l'objet des collaborations ni l'identité des partenaires ne peuvent être divulgués dans le cadre du présent document de base.

Le 14 décembre 2011, la Société a signé un accord de licence et de collaboration avec le groupe pharmaceutique américain Eli Lilly and Company (ci-après « **Eli Lilly** »).

11.3.2 Contrats de licence concédés par ADOCIA

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

11.3.3 Contrats de licence concédés par des tiers

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

11.4 Marques, demandes de marque et noms de domaine

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

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

La Société procède à l'enregistrement de ses marques par le biais de dépôts nationaux, communautaires ou internationaux. Les enregistrements de marques sont en général accordés pour une durée de dix ans et sont renouvelables indéfiniment. Un certain nombre de conditions peuvent affecter la validité des marques dans certains droits nationaux, telles que la condition d'usage effectif des marques.

La Société défend ses droits de marque en formant des oppositions à l'encontre des dépôts de marques identiques ou similaires effectués par des tiers. Deux procédures d'opposition intentées par la Société sont actuellement en cours, une en France à l'encontre de la demande d'enregistrement de marque « ADOXIA » par la société THL Concept SARL et une autre en Inde à l'encontre de la demande d'enregistrement de marque « AUDACIA » par la société M/S Ajanta Pharma Limited.

En France, le dépôt par la Société de la demande d'enregistrement « BETINS » a fait l'objet d'une procédure d'opposition à l'initiative de la société Astellas Pharma Inc. La Société a retiré sa demande d'enregistrement, a procédé à un nouveau dépôt sous la forme « BETIN », et s'est engagée à ne pas utiliser cette marque pour des produits et/ou services relatifs au traitement des maladies urologiques.

11.4.1 Noms de domaine

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

Extension	Propriétaire	Date de dépôt/enregistrement
« transidex »		
.eu	ADOCIA	29.09.2006
.fr	ADOCIA	03.10.2006
« adocia »		
.com	ADOCIA	07.06.2006
.eu	ADOCIA	02.01.2007
.fr	ADOCIA	12.06.2006
.biz	ADOCIA	16.05.2008
.net		16.05.2008
« biochaperone »		
.com	ADOCIA	01.09.2010
.fr	ADOCIA	19.06.2009

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

12. TENDANCES

Se référer au paragraphe 6.3 « Les marchés » du présent document de référence où sont présentées les données épidémiologiques des pathologies visées par la plateforme technologique BioChaperone ainsi que, pour certaines d'entre elles, les évolutions et les tailles de marché attendues.

Le 18 mars 2013, via un communiqué de presse, la Société a annoncé son programme de développement de Phase III pour le traitement de l'ulcère du pied diabétique et que Ce programme avait été validé par l'avis scientifique positif de l'Agence Européenne des Médicaments :

L'Agence européenne des médicaments (EMA) a donné un avis scientifique favorable pour ce programme.

Adocia a développé une formulation innovante, un spray BioChaperone PDGF pour le traitement du DFU. Sur la base des résultats positifs d'une étude clinique de phase II en Inde, Adocia a déposé un dossier pour une étude clinique de phase III. Le dossier est actuellement à l'étude à la DCGI (Drugs Controller General of India). Cette étude permettrait de déposer une demande d'autorisation de commercialisation en Inde et d'autres pays émergents.

Dans l'intervalle, Adocia prépare de façon active un programme clinique pour la commercialisation de ce produit en Europe et aux Etats-Unis.

En Europe, Adocia se focalise sur le traitement de l'ulcère du pied diabétique neuro-ischémique, qui est la forme la plus fréquente de cette maladie avec 60% des patients, et la plus difficile à cicatriser avec un fort taux d'amputation. Aucun traitement pour l'ulcère du pied diabétique neuro-ischémique n'a été approuvé à l'heure actuelle. Par conséquent, il existe un besoin médical réel pour cette indication spécifique, ce qui devrait faciliter l'approbation réglementaire d'un traitement pour cette maladie. Afin de valider les étapes devant mener à une autorisation de mise sur le marché (AMM), Adocia a demandé l'avis scientifique de l'EMA. Cette dernière a confirmé qu'une seule étude de phase III menée en Europe serait requise pour l'AMM. De plus, les données cliniques de l'étude de phase III en Inde seraient recevables dans le cadre de la demande d'AMM.

Dans son avis, l'EMA a également approuvé le design et les caractéristiques du protocole de l'étude de Phase III. L'étude clinique pivot de phase III en Europe a été élaborée pour évaluer l'efficacité de BioChaperone PDGF en comparaison avec un placebo dans le traitement de l'ulcère du pied diabétique neuro-ischémique. Cette étude devrait être lancée mi-2014.

« Cet avis scientifique de l'EMA, qui valide le programme défini par Adocia, est une étape importante pour le développement de notre produit en Europe, » commente Olivier Soula, Directeur de la R&D et Directeur Général Délégué. *« Nous préparons maintenant la soumission de notre dossier à la FDA afin d'obtenir son accord pour le développement clinique aux Etats-Unis ».*

« Cet avis positif était critique pour avancer dans nos discussions avec des partenaires potentiels car il permet de définir le budget et les échéances jusqu'à la mise sur le marché de notre produit » déclare Gérard Soula, PDG.

Le 24 avril 2013, via un communiqué de presse, Adocia a annoncé son chiffre d'affaires du 1^{er} trimestre 2013 : des revenus de 0,5 M€ et une trésorerie de 26,8 M€.

Détail du chiffre d'affaires pour le 1^{er} trimestre 2013

En K€ – normes IFRS (non auditées)	3 mois	
	31/03/13	31/03/12
Revenus de licences	476	476
Contrats de recherche et de collaboration	-	761
Chiffre d'affaires	476	1 237

A fin mars 2013, les revenus de licences sont stables par rapport au 1^{er} trimestre 2012, à 0,5 million d'euros, correspondant essentiellement à l'amortissement de l'*up-front payment* de 7,6 millions d'euros reçu au titre du contrat signé avec Eli Lilly sur le développement d'une formulation d'insuline analogue ultra rapide, qui est comptabilisé en chiffre d'affaires de manière linéaire sur la durée de développement prévue au contrat.

Sur les trois premiers mois de l'exercice, Adocia a ainsi enregistré un chiffre d'affaires de 0,5 million d'euros, contre 1,2 million d'euros l'année précédente, qui avait bénéficié de 0,8 million d'euros au titre des activités menées dans le cadre du partenariat avec Eli Lilly ainsi que les projets collaboratifs menés sur la formulation des anticorps monoclonaux. Compte tenu du stade de développement de ces projets sur le premier trimestre 2013, aucun revenu lié aux contrats de recherche et développement n'a été comptabilisé.

« La consommation de cash du trimestre est en ligne avec notre plan opérationnel. Notre solide position de trésorerie et l'intérêt que suscitent nos projets en développement nous permettent d'envisager les prochaines années avec confiance » commente Valérie Danaguezian, Directeur Administratif et Financier.

« Nous concentrons actuellement tous nos efforts sur la préparation des études cliniques prévues au cours de l'année 2013. En parallèle, nous avons intensifié, nos efforts de Business développement. Les résultats obtenus à ce jour et les perspectives de confirmation à court terme de l'efficacité de nos produits chez les patients sont les éléments clés pour convaincre les grandes sociétés pharmaceutiques.», ajoute Gérard Soula, Président Directeur Général d'Adocia.

13. PREVISIONS OU ESTIMATIONS DU BENEFICE

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

14. ORGANES D'ADMINISTRATION, DE DIRECTION, DE SURVEILLANCE ET DE DIRECTION GENERALE

14.1 Dirigeants et administrateurs

Jusqu'au 24 octobre 2011, la Société était constituée sous forme de société par actions simplifiée.

L'assemblée générale du 24 octobre 2011 a approuvé la transformation de la Société en société anonyme à conseil d'administration et a adopté de nouvelles règles de gouvernance.

Un descriptif résumé des principales stipulations des statuts de la Société et des règlements intérieurs relatifs aux comités spécialisés figure respectivement aux paragraphes 21.2 « Acte constitutif et statuts » et 16.3 « Comités spécialisés – gouvernement d'entreprise » du présent document de référence.

14.1.1 Composition du conseil d'administration

A la date d'enregistrement du présent document de référence, le conseil d'administration de la Société est composé comme suit :

Nom	Mandat	Principales fonctions dans la Société	Principales fonctions hors de la Société	Date de début et de fin de mandat
Monsieur Gérard Soula	Président du conseil d'administration	Président Directeur général	Néant	Nommé administrateur par l'assemblée générale du 24 octobre 2011 pour une durée de trois années expirant à l'issue de l'assemblée générale devant statuer sur les comptes de l'exercice clos le 31 décembre 2013 et président du conseil d'administration et directeur général par le conseil d'administration du 24 octobre 2011 pour la durée de son mandat d'administrateur
Monsieur Olivier Soula	Directeur général délégué, Administrateur	Directeur R&D – VP	Néant	Nommé administrateur par l'assemblée générale du 24 octobre 2011 pour une durée de trois années expirant à l'issue de l'assemblée générale devant statuer sur les comptes de l'exercice clos le 31 décembre 2013 et directeur général délégué par le conseil d'administration du 19 décembre 2012 pour la durée de son mandat d'administrateur

Monsieur Olivier Martinez	Administrateur	Néant	Directeur d'investissements chez CDC Entreprises	Nommé par l'assemblée générale du 24 octobre 2011 pour une durée de trois années expirant à l'issue de l'assemblée générale devant statuer sur les comptes de l'exercice clos le 31 décembre 2013
Kurma Life Sciences Partners représenté par Monsieur Thierry Laugel	Administrateur	Néant	Président du directoire de Kurma Life Sciences Partners	Nommé par l'assemblée générale du 24 octobre 2011 pour une durée de trois années expirant à l'issue de l'assemblée générale devant statuer sur les comptes de l'exercice clos le 31 décembre 2013
CDC Entreprises représenté par Monsieur Laurent Arthaud	Administrateur	Néant	Directeur général délégué de CDC Entreprises	Nommé par l'assemblée générale du 24 octobre 2011 pour une durée de trois années expirant à l'issue de l'assemblée générale devant statuer sur les comptes de l'exercice clos le 31 décembre 2013
Madame Dominique Takizawa	Administrateur	Néant	Secrétaire général auprès de l'Institut Mérieux	Nommée par l'assemblée générale du 24 octobre 2011 pour une durée de trois années expirant à l'issue de l'assemblée générale devant statuer sur les comptes de l'exercice clos le 31 décembre 2013
Viveris Management représentée par Jérôme Féraud	Censeur	Néant	Directeur d'investissement chez Viveris Management	Nommé par l'assemblée générale du 24 octobre 2011 pour une durée de trois années expirant à l'issue de l'assemblée générale devant statuer sur les comptes de l'exercice clos le 31 décembre 2013

Le président directeur général et le directeur général délégué ont pour adresse professionnelle le siège social de la Société.

Les adresses professionnelles des autres administrateurs et censeurs sont les suivantes :

- Monsieur Olivier Martinez est domicilié chez CDC Entreprises, 137 rue de l'Université, 75007 Paris ;
- Monsieur Thierry Laugel est domicilié chez Kurma Life Sciences Partners, 5-7 rue de Monttessuy, 75007 Paris ;
- Monsieur Laurent Arthaud est domicilié chez CDC Entreprises, 137 rue de l'Université, 75007 Paris ;
- Madame Dominique Takizawa est domiciliée chez Institut Mérieux, 17 rue Bourgelat, 69002 Lyon.
- Monsieur Jérôme Féraud est domicilié chez Vivéris, 6 allées Trucat-Mery, 13008 Marseille.

L'expertise et l'expérience en matière de gestion de ces personnes résultent de différentes fonctions salariées et de direction qu'elles ont précédemment exercées (se reporter au paragraphe 14.1.3 « Biographies des administrateurs et du censeur »).

Il n'existe aucun lien familial entre les personnes listées ci-dessus, à l'exception du lien de parenté unissant Messieurs Gérard Soula et Olivier Soula, tous deux membres du conseil d'administration.

En outre, à la date du présent document de référence, aucun dirigeant ou membre du conseil d'administration, au cours des 5 dernières années :

- n'a fait l'objet de condamnation pour fraude ;
- n'a été associé en sa qualité de dirigeant ou administrateur à une faillite, mise sous séquestre ou liquidation ;
- n'a fait l'objet d'une interdiction de gérer ; et
- n'a fait l'objet d'incriminations ou de sanctions publiques officielles prononcées par des autorités statutaires ou réglementaires.

14.1.2 Autres mandats sociaux

Autres mandats en cours des administrateurs et du censeur

Nom	Nature du mandat	Société
Monsieur Gérard Soula	Administrateur	GLOWBL
Monsieur Olivier Soula	Président du Conseil d'Administration	GLOWBL
Monsieur Olivier Martinez	Administrateur Président du conseil de surveillance Membre du conseil de surveillance Membre du Comité de direction Censeur Censeur	POXEL CYTHERIS GENTICEL FAB PHARMA INNATE PHARMA CERENIS THERAPEUTICS
Monsieur Thierry Laugel	Membre du comité de supervision Membre du comité de supervision Administrateur Membre du comité de supervision Président du comité de supervision	SAFE ORTHOPAEDICS MEIOGENIX UMECRINE MOOD PATHOQUEST KEY NEUROSCIENCES
Monsieur Laurent Arthaud	Membre du Conseil de surveillance Membre du Conseil d'administration Membre du Conseil de surveillance Membre du Conseil d'administration Membre du Conseil d'administration	KURMA LIFE SCIENCE PARTNERS TxCell EMERTEC GESTION SA SCYNESIS INC. CELLECTIS SA
Madame Dominique Takizawa	Représentant permanent Administrateur Administrateur Administrateur Administrateur Administrateur	TSGH chez TRANSGENE MERIEUX NUTRISCIENCES (USA) APRIL GROUP (FRANCE) ABL Inc. (USA) Lyon Place Financière Lyon Place Bourse
Monsieur Jérôme Féraud	Administrateur Administrateur Membre du conseil d'administration	BIOM'UP DIEAU S.A. LABORATOIRE PRECILIENS SAS

Mandats exercés par les administrateurs et le censeur au cours des cinq derniers exercices et ayant cessé à ce jour

Nom	Nature du mandat	Société
Monsieur Gérard Soula	Président du conseil d'administration et directeur général	BIODEX
	Administrateur	LIFE CYCLE PHARMA A/S
Monsieur Olivier Soula	Aministrateur	BIODEX
Monsieur Olivier Martinez	Membre du conseil de surveillance Membre du conseil de surveillance Membre du directoire	CRYOLOG MUTABILIS BIOAM GESTION
Monsieur Thierry Laugel	Membre du conseil d'administration Membre du conseil d'administration Membre du conseil d'administration Membre du conseil d'administration Censeur Membre du conseil de Surveillance Censeur	APTANOMICS AURIS MEDICALS BMD CELLECTIS DIATOS ERYTECH PHARMA FAUST PHARMACEUTICALS
Monsieur Laurent Arthaud	Membre du conseil d'administration Membre du conseil de surveillance Membre du conseil de surveillance Président	OSEO GARANTIE ACE MANAGEMENT BIOAM GESTION ORGANIBIO
Madame Dominique Takizawa	Administrateur Administrateur Administrateur Administrateur Administrateur Administrateur	MACSF EPARGNE RETRAITE AVESTHAGEN (INDE) BIOMERIEUX Benelux THERA Conseil SHANTA Biotechnics (Inde) SHANH
Monsieur Jérôme Féraud	Membre du conseil de surveillance Membre du conseil de surveillance	IPSOGEN S.A. CRYOLOG S.A.

14.1.3 Biographies des administrateurs et du censeur

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

Il est le fondateur de Flamel Technologies (1990), société spécialisée dans le Drug Delivery cotée sur le marché Nasdaq. Il en a occupé les postes de président directeur général et de directeur des recherches jusqu'en juin 2005. Au moment de son départ, Flamel Technologies employait 250 personnes, possédait \$ 100 M en banque et avait une valeur boursière de \$ 500 M. Le succès de Flamel Technologies est basé sur les performances de ses plateformes Micropump et Medusa.

De plus, Gérard Soula a une longue expérience des négociations des contrats de licence des innovations technologiques avec les grands groupes biopharmaceutiques (Novo Nordisk, Bristol Myers Squibb, GlaxoSmithKline, etc.).

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

Il a commencé sa carrière chez Flamel Technologies où il est resté 8 ans, notamment comme directeur de la Recherche en Nanotechnologies. Il a dirigé le développement de Medusa, plateforme de libération prolongée de protéines thérapeutiques et a mené avec succès des études cliniques pour trois de ces projets. Il est co-auteur de 31 brevets.

Olivier Martinez PhD, est titulaire d'un Doctorat de Biologie cellulaire de l'Université de Paris XI, ainsi qu'un diplôme du Collège des Ingénieurs.

De 1992 à 1997, Olivier Martinez a été étudiant-chercheur à l'Institut Pasteur puis à l'Institut Curie dans le domaine de la biologie cellulaire. Après une formation en management, il a rejoint le groupe Sciences de la vie de Gemini Consulting où, pendant deux ans, il s'est consacré aux projets des secteurs pharmaceutiques et santé. En 2000, il rejoint Bioam Gestion en tant que chargé d'affaires et est nommé directeur d'investissement et membre du Directoire en 2004. Suite à l'absorption de Bioam Gestion par CDC Entreprises en juillet 2010, Olivier Martinez a rejoint l'équipe Sciences de la Vie de CDC Entreprises qui gère les fonds InnoBio et Bioam. Il conseille le Fonds Stratégique d'Investissement pour ses investissements dans les entreprises de biotechnologies. Olivier Martinez est ancien élève de l'Ecole Normale Supérieure (Ulm).

Thierry Laugel est Pharmacien, Docteur en Pharmacologie, MBA Insead.

Après sa thèse, Thierry Laugel a été représentant scientifique pendant 4 ans des Laboratoires Fournier au Japon au moment de l'enregistrement du Lipanthyl au Japon et de la mise en place de programmes de recherche avec la société Grelan (groupe Takeda). Après un passage à l'Insead, il a intégré Flamel Technologies comme directeur des projets R&D Pharmaceutiques, après son introduction en bourse sur le marché Nasdaq. A la suite de cela, il intègre en 1998 le monde de l'investissement, d'abord au sein de la Caisse des Dépôts (CDC Innovation puis au sein du projet PharmaVent Partners), puis chez IdInvest (anciennement AGF Private Equity) où il supervise l'équipe d'investissement Santé. Il est aujourd'hui président du directoire de KLS Partners qui gère un fonds d'investissement (Kurma BioFund I) et assure la gestion, sous mandat de conseils, de certaines participations d'IdInvest Partners.

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

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

Dominique Takizawa est diplômée d'HEC – Ecole de Management.

Après six ans d'expérience en tant qu'auditeuse externe chez Ernst & Young et Arthur Andersen, elle rejoint le groupe Rhône-Poulenc SANOFI-Aventis. En 17 ans, elle exerce en particulier les fonctions de Directeur financier et de contrôleur des divisions vaccins, santé animale et santé végétale. Depuis 2001, dans le groupe familial Institut Mérieux, elle a occupé le poste de Secrétaire général de bioMérieux, société qu'elle a accompagnée lors de son introduction en bourse, et anime aujourd'hui cette fonction pour le groupe au sein de l'Institut Mérieux.

Jérôme Féraud est titulaire d'une maîtrise d'immunologie, d'un DESS double compétence (GSDIST) et d'un diplôme de l'ITB.

Jérôme Féraud débute sa carrière dans la finance au Crédit du Nord en 2002 sur le marché de l'Entreprise, après une année comme développeur de sites internet en indépendant. En 2006, il arrive chez Viveris Management dans l'équipe Audit et Valorisation, avant de rejoindre le pôle Capital Risque Technologique en 2007. Cette formation scientifique et technique lui permet aujourd'hui de prendre en charge le flux d'affaires de l'équipe mais également de siéger au conseil d'administration de plusieurs sociétés du secteur de la Santé. Jérôme était notamment administrateur d'Ipsogen lors de son introduction en bourse sur Alternext en 2008.

14.2 Conflits d'intérêts au niveau des organes d'administration et de direction générale

Le président et les administrateurs sont actionnaires, directement ou indirectement de la Société (se référer au chapitre 18 « Principaux actionnaires »).

Il n'existe pas de conventions entre apparentés.

Il n'existe pas, à la connaissance de la Société, de pacte ou d'accord quelconque conclu avec des actionnaires, clients, fournisseurs ou autres aux termes duquel l'un des administrateurs ou des dirigeants de la Société a été nommé.

A la connaissance de la Société, il n'existe, à la date d'enregistrement du présent document de référence, aucune autre restriction acceptée par les personnes visées au paragraphe 14.1. « Dirigeants et administrateurs » du présent document de référence concernant la cession de leur participation dans le capital de la Société.

A la connaissance de la Société, il n'existe aucun conflit d'intérêt actuel ou potentiel entre les devoirs, à l'égard de la Société, et les intérêts privés et/ou autres devoirs des personnes composant les organes d'administration, de direction et de la direction générale, telles que visées au paragraphe 14.1 « Dirigeants et administrateurs » ci-dessus.

15. REMUNERATIONS ET AVANTAGES

15.1 Rémunérations des mandataires sociaux

La Société, constituée initialement sous la forme juridique d'une société par actions simplifiée dont la gouvernance était assurée par un président, un conseil d'administration et un comité d'audit a été transformée en société anonyme par décision de l'assemblée générale en date du 24 octobre 2011.

L'information est établie en se référant au Code de gouvernement d'entreprise pour les valeurs moyennes et petites tel qu'il a été publié en décembre 2009 par MiddleNext. Les tableaux n°1, n°2, n°3 et n°10 de la « Recommandation AMF relative à l'information à donner dans les prospectus sur la rémunération des mandataires sociaux du 22 décembre 2008 » sont présentés ci-dessous.

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

	<u>Exercice 2010</u>	<u>Exercice2011</u>	<u>Exercice 2012</u>
Gérard Soula – président directeur général			
Rémunérations dues au titre de l'exercice	260.000 euros	280.000 euros	320.500 euros
Valorisation des options attribuées au cours de l'exercice	Néant	Néant	Néant
Valorisation des actions attribuées gratuitement au titre de l'exercice	Néant	Néant	Néant
Total	260.000 euros	280.000 euros	320.500 euros

	<u>Exercice 2010</u>	<u>Exercice2011</u>	<u>Exercice 2012</u>
Olivier Soula – directeur général délégué			
Rémunérations dues au titre de l'exercice	133.374 euros	169.064 euros	210.533 euros
Valorisation des options attribuées au cours de l'exercice	Néant	Néant	Néant
Valorisation des actions attribuées gratuitement au titre de l'exercice	Néant	Néant	Néant
Total	133.374 euros	169.064 euros	210.533 euros

15.1.2 Tableau récapitulatif des rémunérations de chaque dirigeant mandataire social

Les tableaux suivants présentent les rémunérations dues aux mandataires sociaux dirigeants au titre des exercices clos les 31 décembre 2010, 2011 et 2012 et les rémunérations perçues par ces mêmes personnes au cours de ces mêmes exercices.

	<u>Exercice 2010</u>		<u>Exercice 2011</u>		<u>Exercice 2012</u>	
	Montants dus ⁽¹⁾	Montants versés ⁽²⁾	Montants dus ⁽¹⁾	Montants versés ⁽²⁾	Montants dus ⁽¹⁾	Montants versés ⁽²⁾
Gérard Soula – président directeur général						
Rémunération fixe	210.000 euros	210.000 euros	210.000 euros	210.000 euros	220.500 euros	220.500 euros
Rémunération variable*	50.000 euros	50.000 euros	70.000 euros	50.000 euros	50.000 euros	70.000 euros
Rémunération exceptionnelle	Néant	Néant	Néant	Néant	50.000 euros	-
Jetons de présence	Néant	Néant	Néant	Néant	Néant	Néant
Avantages en nature*	Néant	Néant	6.120 euros	6.120 euros	8.160 euros	8.160 euros
Total	260.000 euros	260.000 euros	286.120 euros	266.120 euros	328.160 euros	298.660 euros

	<u>Exercice 2010</u>		<u>Exercice 2011</u>		<u>Exercice 2012</u>	
	Montants dus ⁽¹⁾	Montants versés ⁽²⁾	Montants dus ⁽¹⁾	Montants versés ⁽²⁾	Montants dus ⁽¹⁾	Montants versés ⁽²⁾
Olivier Soula – directeur général délégué						
Rémunération fixe	107.874 euros	107.874 euros	118.664 euros	118.664 euros	130.533 euros	130.533 euros
Rémunération variable*	25.500 euros	25.500 euros	50.400 euros	25.500 euros	30.000 euros	50.400 euros
Rémunération exceptionnelle	Néant	Néant	Néant	Néant	50.000 euros	-
Jetons de présence	Néant	Néant	Néant	Néant	Néant	Néant
Avantages en nature*	Néant	Néant	Néant	Néant	Néant	Néant
Total	133.374 euros	133.374 euros	169.064 euros	144.164 euros	210.533 euros	180.933 euros

(1) au titre de l'exercice

(2) au cours de l'exercice

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

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

Néant.

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

Dirigeants mandataires sociaux	Contrat de travail		Régime de retraite supplémentaire		Indemnités ou avantages dus ou susceptibles d'être dus à raison de la cessation ou du changement de fonction		Indemnités relatives à une clause de non-concurrence	
	Oui	Non	Oui	Non	Oui	Non	Oui	Non
Gérard Soula Président directeur général		X		X		X		X
<i>Date début mandat :</i>	Conseil d'administration du 24 octobre 2011							
<i>Date fin mandat :</i>	Assemblée générale ordinaire des actionnaires statuant sur les comptes de l'exercice clos le 31 décembre 2013							
	Oui	Non	Oui	Non	Oui	Non	Oui	Non
Olivier Soula Directeur Général Délégué	X			X		X		X
<i>Date début mandat :</i>	Conseil d'administration du 19 décembre 2012							
<i>Date fin mandat :</i>	Assemblée générale ordinaire des actionnaires statuant sur les comptes de l'exercice clos le 31 décembre 2013							

Tableau sur les jetons de présence et les autres rémunérations perçues par les mandataires sociaux non dirigeants			
Mandataires sociaux non dirigeants	Montants versés au cours de l'exercice 2010	Montants versés au cours de l'exercice 2011	Montants versés au cours de l'exercice 2012
M. Olivier Martinez - Administrateur	0	0	0
Jetons de présence	0	0	0
Autres rémunérations	0	0	0
Kurma Life Sciences Partners représenté par Monsieur Thierry Laugel- Administrateur			
Jetons de présence	0	0	0
Autres rémunérations	0	0	0
CDC Entreprises représenté par Monsieur Laurent Arthaud - Administrateur			
Jetons de présence	0	0	0
Autres rémunérations	0	0	0
Mme Dominique Takizawa - Administrateur			
Jetons de présence	0	0	12.000*
Autres rémunérations	0	0	0
Total	0	0	12.000

* Seule Mme Dominique Takisawa a perçu des jetons de présence en 2012 dans la mesure où le conseil d'administration de la Société a décidé d'accorder des jetons de présence uniquement aux administrateurs indépendants.

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

Au 31 décembre 2012, la Société a provisionné au titre du versement des indemnités de retraite un montant de 26.118 euros pour Olivier Soula.

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

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

Néant.

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

Néant.

16. FONCTIONNEMENT DES ORGANES D'ADMINISTRATION ET DE DIRECTION

16.1 Direction de la Société

Par décision de l'assemblée générale extraordinaire réunie le 24 octobre 2011, la Société a été transformée de société par actions simplifiée en société anonyme. La composition détaillée du conseil d'administration figure au paragraphe 14.1 « Dirigeants et administrateurs ».

Au cours de l'exercice clos le 31 décembre 2012, le conseil d'administration de la Société s'est réuni 11 fois. Le taux de présence moyen des membres du conseil d'administration s'est élevé à 86%.

Exercice de la direction générale de l'entreprise

Par décision en date du 24 octobre 2011, le conseil d'administration a choisi d'associer les fonctions de président et directeur général. Ainsi, la Société est représentée à l'égard des tiers par Monsieur Gérard Soula en tant que président du conseil d'administration et directeur général.

Il est assisté dans ses fonctions par un directeur général délégué, Monsieur Olivier Soula, depuis le 19 décembre 2012.

16.2 Informations sur les contrats liant les dirigeants et la Société

Néant.

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

16.3.1 Conseil d'administration

16.3.1.1 Composition

La composition et les informations relatives aux membres du conseil d'administration font l'objet des développements présentés aux chapitres 14 « Organes d'administration, de direction, de surveillance et de direction générale » et 21.2 « Acte constitutif et statuts » du présent document de référence.

Un règlement intérieur a été adopté le 24 octobre 2011 afin de préciser, notamment, le rôle et la composition du conseil, les principes de conduite et les obligations des membres du conseil d'administration de la Société. Chaque membre du conseil d'administration s'engage notamment à maintenir son indépendance d'analyse, de jugement et d'action et à participer activement aux travaux du conseil. Il informe le conseil des situations de conflit d'intérêt auxquelles il pourrait se trouver confronté. En outre, il rappelle la réglementation relative à la diffusion et à l'utilisation d'informations privilégiées en vigueur et précise que ses membres doivent s'abstenir d'effectuer des opérations sur les titres de la Société lorsqu'ils disposent d'informations privilégiées. Chaque membre du conseil de surveillance est tenu de déclarer à la Société et à l'AMF les opérations sur les titres de la Société qu'il effectue directement ou indirectement.

La Société considère qu'elle dispose, d'ores et déjà, en la personne de Mme Dominique Takizawa, d'un administrateur indépendant, au sens des dispositions du Code de gouvernement d'entreprise pour les valeurs moyennes et petites tel qu'il a été publié en décembre 2009 par MiddleNext et validé en tant que code de référence par l'AMF dans la mesure où Mme Dominique Takizawa :

- n'est ni salariée ou mandataire de la Société, ni salarié ou mandataire social de l'une de ses filiales et ne l'a pas été au cours des trois dernières années ;

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

Le recrutement d'un ou de plusieurs autres administrateurs indépendants est néanmoins envisagé par la Société dans le cadre de l'amélioration de sa gouvernance d'entreprise à la suite de l'admission des actions de la Société aux négociations sur le marché réglementé de NYSE Euronext à Paris.

16.3.2 **Comités spécialisés**

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

16.3.2.1 **Comité d'audit**

16.3.2.1.1 *Composition*

La Société a mis en place, par décision du conseil d'administration du 6 juin 2008, un comité d'audit pour une durée illimitée. Les membres ont adopté un règlement intérieur tel que décrit ci-dessous.

Le comité d'audit est, si possible, composé au minimum de deux membres désignés par le conseil d'administration après avis du comité des rémunérations. Les membres du comité d'audit sont choisis parmi les membres du conseil d'administration et, dans la mesure du possible, deux tiers d'entre eux sont des membres indépendants, dont un disposant de compétences particulières en matière financière ou comptable, étant précisé que tous les membres possèdent des compétences minimales en matière financière et comptable.

A la date d'enregistrement du présent document de référence, les membres du comité d'audit sont :

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

Madame Dominique Takizawa assure la présidence de ce comité.

Il est précisé que Madame Takizawa est le membre du Conseil « ayant des compétences spécifiques en matière financière ou comptable », du fait de son expérience de près de 25 ans dans l'industrie pharmaceutique et des postes de direction générale qu'elle a tenus auprès de Sanofi Pasteur, Biomérieux et Institut Mérieux.

16.3.2.1.2 *Attributions*

La mission du comité d'audit est, avec indépendance par rapport aux dirigeants de la Société, d'assister le conseil d'administration et veiller à la sincérité des états financiers, à la qualité du contrôle interne, à la pertinence de l'information fournie ainsi qu'au bon exercice par les commissaires aux comptes de leur mission.

Le comité d'audit est chargé notamment :

- d'assurer le suivi du processus d'élaboration de l'information financière ;
- d'assurer le suivi de l'efficacité des systèmes de contrôle interne et de gestion des risques ;
- d'assurer le suivi du contrôle légal des comptes annuels, et le cas échéant, des comptes consolidés par les commissaires aux comptes ;
- d'émettre une recommandation sur les commissaires aux comptes proposés à la désignation par l'assemblée générale et de revoir les conditions de leur rémunération ;
- d'assurer le suivi de l'indépendance des commissaires aux comptes ;
- d'examiner les conditions d'utilisation des produits dérivés ;
- de prendre connaissance périodiquement de l'état des contentieux importants ; et
- de manière générale, d'apporter tout conseil et formuler toute recommandation appropriée dans les domaines ci-dessus.

Le règlement intérieur du comité d'audit, adopté le 24 octobre 2011 après approbation par le conseil d'administration, précise les missions du comité d'audit ainsi que ses modalités d'organisation, notamment le nombre minimum de réunions annuelles du comité. Il précise également que le comité peut entendre tout membre du conseil d'administration de la Société et procéder à la réalisation de tout audit interne ou externe sur tout sujet qu'il estime relever de sa mission. Le président du comité d'audit en informe au préalable le conseil d'administration. En particulier, le comité d'audit a la faculté de procéder à l'audition des personnes qui participent à l'élaboration des comptes ou à leur contrôle (vice-président finance, directeur administratif et financier et principaux responsables de la direction financière). Il dispose d'un droit de consultation directe, indépendant et confidentiel, des commissaires aux comptes.

16.3.2.1.3 Fonctionnement

Le comité d'audit se réunit au moins deux fois par an, selon un calendrier fixé par son président, pour examiner les comptes annuels, semestriels et, le cas échéant, trimestriels, sur un ordre du jour arrêté par son président et adressé aux membres du comité d'audit sept jours au moins avant la date de la réunion. Il se réunit aussi à la demande de son président, de deux de ses membres, ou du président du conseil d'administration de la Société.

Le comité d'audit peut entendre tout membre du conseil d'administration de la Société et procéder à la réalisation de tout audit interne ou externe sur tout sujet qu'il estime relever de sa mission. Le président du comité d'audit en informe au préalable le conseil d'administration. En particulier, le comité d'audit a la faculté de procéder à l'audition des personnes qui participent à l'élaboration des comptes ou à leur contrôle (directeur administratif et financier et principaux responsables de la direction financière).

Le comité d'audit procède à l'audition des commissaires aux comptes. Il peut les entendre en dehors de tout représentant de la Société.

16.3.2.1.4 Rapports

Le président du comité d'audit fait en sorte que les comptes rendus d'activité du comité au conseil d'administration permettent à celui-ci d'être pleinement informé, facilitant ainsi ses délibérations.

Le rapport annuel comportera un exposé sur l'activité du comité au cours de l'exercice écoulé.

Si, au cours de ses travaux, le comité d'audit détecte un risque significatif qui ne lui paraît pas être traité de façon adéquate, le président en alerte sans délai le président du conseil d'administration.

16.3.2.2 Comité des rémunérations

16.3.2.2.1 Composition

Le comité des rémunérations, mis en place le 6 juin 2008, dont les membres ont adopté un règlement intérieur tel que décrit ci-dessous est, si possible, composé d'au moins deux membres du conseil d'administration désignés par le conseil d'administration.

Il est précisé en tant que de besoin qu'aucun membre du conseil d'administration exerçant des fonctions de direction au sein de la Société ne peut être membre du comité des rémunérations.

A la date d'enregistrement du présent document de base, les membres du comité des rémunérations sont :

- Madame Dominique Takizawa, membre indépendant,
- Monsieur Laurent Arthaud,
- Monsieur Thierry Laugel, et

Monsieur Thierry Laugel assure la présidence de ce comité.

16.3.2.2.2 Attributions

Le comité des rémunérations est notamment chargé :

- d'examiner les principaux objectifs proposés par la direction générale en matière de rémunération des dirigeants non mandataires sociaux de la Société, y compris les plans d'actions gratuites et d'options de souscription ou d'achat d'actions ;
- d'examiner la rémunération des dirigeants non mandataires sociaux, y compris les plans d'actions gratuites et d'options de souscription ou d'achat d'actions, les régimes de retraite et de prévoyance et les avantages en nature ;
- de formuler, auprès du conseil d'administration, des recommandations et propositions concernant :
 - la rémunération, le régime de retraite et de prévoyance, les avantages en nature, les autres droits pécuniaires, y compris en cas de cessation d'activité, des membres du conseil d'administration. Le comité propose des montants et des structures de rémunération et, notamment, des règles de fixation de la part variable prenant en compte la stratégie, les objectifs et les résultats de la Société ainsi que les pratiques du marché, et
 - les plans d'actions gratuites, d'options de souscription ou d'achat d'actions et tout autre mécanisme similaire d'intéressement et, en particulier, les attributions nominatives aux membres du conseil d'administration ;
- d'examiner le montant total des jetons de présence et leur système de répartition entre les membres du conseil d'administration, ainsi que les conditions de remboursement des frais éventuellement exposés par les membres du conseil d'administration,
- de préparer et de présenter les rapports, le cas échéant, prévus par le règlement intérieur du conseil d'administration, et

- de préparer toute autre recommandation qui pourrait lui être demandée par le conseil d'administration en matière de rémunération.

De manière générale, le comité des rémunérations apporte tout conseil et formule toute recommandation appropriée dans les domaines ci-dessus.

16.3.2.2.3 Modalités de fonctionnement

Le comité des rémunérations se réunit au moins deux fois par an, selon un calendrier fixé par son président, sur un ordre du jour arrêté par son président et adressé aux membres du comité des rémunérations sept jours au moins avant la date de la réunion. Il se réunit aussi à la demande de son président, de deux de ses membres ou du conseil d'administration.

Les membres du conseil d'administration non dirigeants, qui ne sont pas membres du comité des rémunérations, peuvent participer librement à ses réunions.

Le président du conseil d'administration de la Société, s'il n'est pas membre du comité, peut être invité à participer aux réunions du comité. Le comité l'invite à lui présenter ses propositions. Il n'a pas voix délibérative et n'assistent pas aux délibérations relatives à sa propre situation.

Le comité des rémunérations peut demander au président du conseil d'administration à bénéficier de l'assistance de tout cadre dirigeant de la Société dont les compétences pourraient faciliter le traitement d'un point à l'ordre du jour. Le président du comité des rémunérations ou le président de séance attire l'attention de toute personne participant aux débats sur les obligations de confidentialité qui lui incombent.

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

16.3.2.2.4 Rapports

Le président du comité des rémunérations fait en sorte que les comptes rendus d'activité du comité au conseil d'administration permettent à celui-ci d'être pleinement informé, facilitant ainsi ses délibérations.

Le rapport annuel comportera un exposé sur l'activité du comité au cours de l'exercice écoulé.

Le comité des rémunérations examine notamment le projet de rapport de la Société en matière de rémunération des dirigeants.

16.4 Déclaration relative au gouvernement d'entreprise

Dans un souci de transparence et d'information du public, la Société a engagé une réflexion d'ensemble relative aux pratiques du gouvernement d'entreprise.

Afin de se conformer aux exigences de l'article L. 225-37 du Code de commerce, la Société a désigné le Code de gouvernement d'entreprise pour les valeurs moyennes et petites tel qu'il a été publié en décembre 2009 par MiddleNext comme code de référence.

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

- que le conseil d'administration soit composé d'au moins deux membres indépendants dans la mesure où il est composé de plus de cinq membres au total ;
- que le comité d'audit, dont la composition actuelle est conforme aux dispositions de l'article L.823-19 du Code de commerce, réponde aux recommandations du Code de gouvernement d'entreprise pour les valeurs moyennes et petites selon lesquelles le comité d'audit devrait être composé d'au moins deux membres indépendants.

A la date du présent document de référence, les deux objectifs ci-dessus ne sont pas encore remplis mais ils devraient l'être très prochainement dans la mesure où la nomination au poste d'administrateur d'une femme remplissant les critères d'indépendance sera soumise au vote de la prochaine assemblée générale des actionnaires devant se réunir le 18 juin 2013.

Il est en outre précisé qu'à la date du présent document de référence, la Société ne se conforme pas à la 14ème recommandation du code publié par MiddleNext, qui recommande que la répartition des jetons de présence soit arrêtée par le conseil d'administration en fonction de l'assiduité des administrateurs et du temps qu'ils consacrent à leur fonction, dans la mesure où le conseil d'administration de la Société a décidé d'accorder des jetons de présence uniquement aux administrateurs indépendants (voir paragraphe 15.1.4 du présent document de référence).

16.5 Rapport du président sur le contrôle interne

Conformément aux dispositions de l'article 222-9 I du règlement général de l'Autorité des marchés financiers et en application des dispositions de l'article L. 225-37 du Code de commerce, , le président du conseil d'administration rend compte dans un rapport annuel de la composition, des conditions de préparation et d'organisation des travaux du conseil d'administration ainsi que des procédures de contrôle interne et de gestion des risques mises en place par la Société. Le rapport du président pour l'année 2012 figure en annexe I du présent document de référence.

Dans le cadre de son développement, la Société se réfère en matière de contrôle interne au guide de mise en œuvre pour les valeurs moyennes et petites du cadre de référence relatif aux dispositifs de gestion des risques et de contrôle interne publié par l'AMF le 22 juillet 2010.

16.6 Informations requises par l'article L. 225-100-3 du code de commerce

16.6.1 Structure du capital de la Société

Voir le chapitre 18 du présent document de référence.

16.6.2 Restrictions statutaires à l'exercice des droits de vote et aux transferts d'actions ou les clauses portées à la connaissance de la Société en application de l'article L. 233-11 du code de commerce

Néant.

16.6.3 Participations directes ou indirectes dans le capital de la Société dont elle a connaissance en vertu des articles L. 233-7 et L. 233-12 du code de commerce

Voir le chapitre 18 du présent document de référence.

16.6.4 Liste des détenteurs de tous titres comportant des droits de contrôle spéciaux et la description de ceux-ci

La Société n'a pas connaissance de l'existence de droits de contrôle spéciaux.

16.6.5 Mécanismes de contrôle prévus dans un éventuel système d'actionnariat du personnel, quand les droits de contrôle ne sont pas exercés par ce dernier

La Société n'a pas mis en place de système d'actionnariat du personnel susceptible de contenir des mécanismes de contrôle lors que les droits de contrôle ne sont pas exercés par le personnel.

16.6.6 Accords entre actionnaires dont la Société a connaissance et qui peuvent entraîner des restrictions aux transferts d'actions et à l'exercice des droits de vote

Néant

16.6.7 Règles applicables à la nomination et au remplacement des membres du conseil d'administration ainsi qu'à la modification des statuts

Les règles applicables en cette matière sont statutaires et sont conformes à la loi.

16.6.8 Pouvoirs du conseil d'administration, en particulier l'émission ou le rachat d'actions

L'assemblée générale de la Société du 24 octobre 2011 a autorisé le conseil d'administration à mettre en œuvre, pour une durée de dix-huit mois à compter de l'assemblée, un programme de rachat des actions de la Société dans le cadre des dispositions des articles L. 225-209 et suivants du code de commerce et des pratiques de marché admises par l'Autorité des marchés financiers (voir les paragraphes 18.1, 18.2 et 21.1.4 du présent document de référence).

16.6.9 Accords conclus par la Société qui sont modifiés ou prennent fin en cas de changement de contrôle de la Société

Néant.

16.6.10 Accords prévoyant des indemnités pour les membres du conseil d'administration ou les salariés, s'ils démissionnent ou sont licenciés sans cause réelle ou sérieuse ou si leur emploi prend fin en raison d'une offre publique

Néant.

17. SALARIES

17.1 Ressources humaines

17.1.1 Principaux salariés clés

Les principaux managers de la Société bénéficient d'une grande expérience dans le management de l'innovation technologique et le partenariat avec des grands groupes biopharmaceutiques aussi bien dans le *Drug Delivery* de protéines thérapeutiques que dans le développement de dispositifs médicaux.

Leurs expériences sont résumées ci-après, à l'exception de celles des mandataires sociaux dirigeants (Messieurs Gérard et Olivier Soula) qui figurent au paragraphe 14.1.3 « Biographies des administrateurs et du censeur » du présent document de référence :

Mme Valérie Danaguezian : Directeur Administratif & Financier

Valérie Danaguezian est diplômée de l'ISC et a commencé sa carrière dans l'audit et le conseil en finance d'entreprise au sein du cabinet Calan Ramonilo et Associés - membre de Deloitte & Touche - chez lequel elle est restée quatre ans. Elle a ensuite rejoint le groupe Aventis Pasteur à Lyon, où pendant 12 ans, elle a tout d'abord été responsable de la consolidation financière du groupe, puis Directeur du Contrôle de Gestion des dépenses de Recherche & Développement du groupe. Elle a ensuite rejoint la société Flamel Technologies comme directeur administratif & financier. Spécialisée dans la gestion financière des projets innovants de recherche et développement, Valérie Danaguezian a acquis une expérience riche en termes de contrôle de gestion, normes internationales et contrôle interne.

Dr. José Correia : Directeur HSQE et Chef Projet

José Correia est Docteur Ingénieur en Biomatériaux, diplômé de l'Université Paris-Nord. Il a été le président directeur général de la société BIODIX de 2002 à 2006 et en a dirigé le développement chimique et pharmaceutique pendant neuf ans. Il est co-auteur de quatre brevets et trois publications scientifiques.

Dr. Rémi Soula : Directeur du Business Development et Conseiller Scientifique

Rémi Soula est Docteur en Chimie des Polymères, diplômé de CPE Lyon. Il a effectué son Post-Doctorat au *Max-Planck Institute* à Berlin. Il a commencé sa carrière chez Flamel Technologies en tant que Chercheur Senior, où, pendant trois ans, il a acquis une solide expérience dans la synthèse de nouveaux polymères. Il est co-auteur de cinq brevets et de six publications scientifiques.

Dr. Bertrand Alluis : Directeur du département Analyse et Chef Projet

Bertrand Alluis est Docteur en Chimie. Il a effectué sa thèse dans le laboratoire des Polyphénols du CNRS au sein de l'Université Lyon I et a étudié le pouvoir complexant et antioxydant des flavonoïdes. Il a eu ensuite une expérience de 3 ans chez Diatos S.A. dans le domaine de l'oncologie et de la vectorisation en tant que responsable du département de chimie thérapeutique. Il a rejoint ensuite la société Flamel Technologies, où, pendant trois ans en tant que Chercheur Senior, il s'est spécialisé dans le développement et la validation des méthodes analytiques visant à caractériser des protéines et leur formulation avec des polymères. Il est co-auteur d'un brevet et de quatre publications scientifiques.

Dr. Richard Charvet : Responsable du Département Chimie

Richard Charvet est Docteur en Chimie Organique et Polymères, diplômé de l'Université d'Etat de Caroline du Nord, Raleigh (USA). Il a effectué un post-doc de deux ans et demi au *Erato Nanospace*

Project à Tokyo, puis une année à l'Université de Wuppertal. Il a ensuite rejoint le National Institute for Materials Science (NIMS) à Tsukuba (Japon) en tant que chercheur associé sur les nanostructures organiques photoconductrices par auto-assemblage supramoléculaire. Il est co-auteur de deux brevets et de quatorze publications scientifiques.

Dr. David Duracher : Directeur du Département Physico-Chimie

David Duracher est Docteur en Physico-Chimie des Polymères. Il a effectué sa thèse financée par BioMérieux dans le domaine du diagnostic biomédical à l'interface entre la science des polymères et la biologie. Après un Post-Doctorat au *Key Centre for Polymer Colloids* à l'Université de Sydney et une expérience de deux années dans le domaine des biopuces au sein de la société Apibio, il a travaillé chez Flamel Technologies sur la formulation à libération prolongée de protéines thérapeutiques. Il est co-auteur de cinq brevets et de seize publications scientifiques.

Dr. Martin Gaudier : Directeur du Département Biologie

Martin Gaudier est Ingénieur Polytechnicien et Docteur en Biologie Structurale et Biochimie des Protéines. Il a effectué sa thèse dans le domaine de la Virologie structurale, puis un post-doc de quatre ans à *Cancer Research UK* à Londres sur les interactions protéines-ADN. Il est co-auteur de huit publications scientifiques et deux brevets.

Dr. Violaine Desort Henin : Responsable Préclinique et Etudes Cliniques

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

Dr. Joachim Garric : Responsable du service Analyse

Joachim Garric est docteur en Chimie Organique. Son travail de thèse sur la synthèse et la caractérisation de nouvelles capsules hélicoïdales a été effectué au sein de l'Institut Européen de Chimie et de Biologie de l'université Bordeaux I. Il a ensuite effectué un stage post doctoral sur la synthèse et la caractérisation de nouveaux récepteurs de la molécule de HCl présente dans les cellules cancéreuses à l'Université de Southampton. Il est co-auteur de sept publications scientifiques.

17.1.2 Nombre et répartition des effectifs

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

Effectif à la clôture	2010	2011	2012
Direction	4	4	4
Recherche & Développement	40	43	56
Fonctions support	8	9	11
Total positions	52	56	71
Total ETP (Equivalent Temps plein)	48,7	55,9	66,6

Au 31 décembre 2012, la Société comptait 71 salariés (à temps plein ou à temps partiel) dont 37 techniciens et 34 cadres. Parmi ces salariés, 24 sont titulaires d'un doctorat en science, médecine ou pharmacie, soit plus du tiers du personnel de la Société.

17.1.3 Représentation du personnel

La Société dispose de deux délégués du personnel, un titulaire et un suppléant, élus le 15 décembre 2011 pour une durée de quatre ans. Compte tenu du franchissement des seuils d'effectifs légaux fin 2012, la Société a lancé début 2013 les élections d'un comité d'entreprise et d'un comité de l'hygiène, de la sécurité et des conditions de travail (CHSCT).

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

Le tableau ci-dessous récapitule le nombre d'actions gratuites attribuées :

Nom	Nombre d'actions gratuites attribuées	Date d'attribution	Actions acquises en cours de conservation	Actions attribuées mais non encore acquises
Rosy Eloy	8.400	23/01/2008	6.300	N/A(*)
Valérie Danaguézian	14.000	23/01/2008	10.500	3.500
Bertrand Alluis	5.600	06/06/2008	4.200	1.400
José Correia	5.600	23/01/2008	4.200	1.400
David Duracher	8.400	23/01/2008	6.300	2.100
Martin Gaudier	5.600	23/01/2008	4.200	1.400
Violaine Desort-Hénin	5.600	15/12/2009	2.800	2.800
Richard Charvet	5.600	05/03/2010	1.400	4.200
Emmanuel Dauty	2.800	07/12/2010	700	2.100
Grégory Meiffren	2.800	07/12/2010	700	2.100
TOTAL	64.400		41.300	21.000

(*) Madame Rosy Eloy ayant quitté la Société fin octobre 2012, les 2100 actions correspondant au 4^{ème} quart sont donc annulées.

17.3 Participations et stock-options des mandataires sociaux

A la date d'enregistrement du présent document de référence, la participation directe et indirecte des membres du conseil d'administration ainsi que le nombre de valeurs mobilières donnant accès au capital de la Société qu'ils détiennent sont les suivants :

Nom	Nombre d'actions détenues directement	Nombres d'actions détenues par les entités liées ⁽¹⁾	% du capital de la Société	Valeurs mobilières
Monsieur Gérard Soula	899.250	0	14,51	Néant
Monsieur Olivier Soula	317.490	0	5,12	Néant
Monsieur Olivier Martinez	0	0	0,00	Néant
Kurma Life Sciences Partners représenté par Monsieur Thierry Laugel ⁽²⁾	0	683.710	11,03	Néant
CDC Entreprises représenté par Monsieur Laurent Arthaud ⁽³⁾	0	1.041.840	16,81	Néant
TOTAL	2.942.290			Néant

⁽¹⁾ Sont visées par les « entités liées » les entités avec lesquelles le membre entretient des relations de nature capitalistique, statutaire ou contractuelle (délégation de gestion par exemple).

⁽²⁾ Kurma Life Sciences Partners représente le Fonds IdInvest, actionnaire de la Société à hauteur de 11,03 %, en vertu d'un mandat de gestion de portefeuille.

⁽³⁾ CDC Entreprises est la société de gestion du fonds Innobio ainsi que du fonds Bioam 1b compartiment II, actionnaires de la Société à hauteur de 16,81% (respectivement 11,29% et 5,52 %).

17.4 Participation des salariés dans le capital de la Société

A la date d'enregistrement du présent document de référence, les salariés de la Société détiennent 676.280⁷⁰ actions, soit 10,81 % du capital et des droits de vote de la Société

Au dernier jour de l'exercice 2012, la participation des salariés de la Société, calculée conformément aux dispositions de l'article L. 225-102 du code de commerce (c'est-à-dire, les actions détenues dans le cadre d'un plan d'épargne d'entreprise prévu par les articles L. 3332-1 et suivants du code du travail ou d'un FCPE) était de 0 %.

17.5 Contrats d'intéressement et de participation

Néant.

⁷⁰ Comprenant les 634.980 actions détenues par Olivier et Rémi Soula, représentant 10,25 % du capital et des droits de vote de la Société.

17.6 Informations sociales requises par l'article R. 225-105-1 du code de commerce

a) Emploi :

A fin décembre 2012, la Société compte 71 salariés (à temps plein et à temps partiel), dont 37 techniciens et 34 cadres. Parmi eux, 63 bénéficient d'un contrat à durée indéterminée et 8 sont en contrat à durée déterminée (5 en contrat d'apprentissage, 1 CDD de remplacement et 2 en CDD de surcroît).

Les principaux managers de la Société bénéficient d'une grande expérience dans le management de l'innovation technologique et le partenariat avec des grands groupes biopharmaceutiques, aussi bien que dans la délivrance (*drug delivery*) de protéines thérapeutiques que dans le développement de dispositifs médicaux.

La Société emploie, à fin décembre 2012, 24 chercheurs titulaires d'un doctorat en science, médecine ou pharmacie, soit plus d'un tiers du personnel total.

Au 31 décembre 2012, plus de 80% des effectifs sont affectés directement aux opérations de recherche et développement, le reste du personnel exerçant des fonctions support comme la comptabilité, les services généraux, la qualité, la propriété intellectuelle et les ressources humaines.

Au 31 décembre 2012, l'âge moyen du personnel était de 33 ans. La répartition homme/femme était de 52 % versus 48%.

Au cours de l'année 2012, la Société a signé 21 contrats de travail à durée indéterminée et 10 contrats de travail à durée déterminée (dont 5 en contrat d'apprentissage).

Dans le même temps, la société n'a procédé à aucun licenciement. Huit salariés ont vu leur contrat à durée déterminée arriver à leur terme, (dont 3 contrats d'apprentissage), 9 démissions ont été données (dont 4 pour suivre un conjoint) et 2 ruptures conventionnelles ont été conclues.

La Société se doit d'être compétitive et attractive pour attirer et fidéliser les meilleurs. Elle pratique de ce fait une politique de rémunération ambitieuse qui se traduit notamment par des augmentations annuelles significatives. Ainsi au cours des trois dernières années, les moyennes d'augmentations générales se sont situées dans une fourchette de 4% et 6% et se sont accompagnées de primes liées à la performance collective et individuelle.

b) Organisation du travail :

Les contrats de travail des salariés sont soumis à la Convention collective des Industries Pharmaceutiques.

La Société a mis en place en date du 22 juillet 2010 un accord sur l'aménagement du temps de travail, dont les modalités ont été prévues dans un esprit de souplesse et de flexibilité nécessaires à une activité de recherche.

Dans le cadre de l'accord, les cadres (groupes VI à IX de la classification des emplois de la Convention Collective des Industries Pharmaceutiques) ont un temps de travail décompté en jours et les techniciens (salariés des groupes I à V) ont leur temps de travail décompté en heures. Pour ces derniers, la durée du travail effective est de 35 heures par semaine, aménagée, avec attribution de jours de RTT.

La Société a mis en place une politique de gestion des ressources humaines, avec pour objectif d'attirer et de fidéliser les meilleurs profils. Cela passe par une politique de rémunération volontariste, un budget formation qui va au-delà des obligations légales et une volonté d'accompagnement des évolutions de carrières.

c) Relations sociales :

La Société dispose de 3 délégués du personnel (2 titulaires représentatifs de chaque collège et 1 suppléant pour le collège technicien) qui ont été élus en décembre 2011 pour une durée de 4 ans. Compte tenu du franchissement des seuils légaux en 2012, la Société a lancé la mise en place d'un Comité d'Entreprise et d'un CHSCT début 2013.

La Société estime avoir de bonnes relations avec son personnel.

d) Santé et sécurité :

La Société dispose d'un service Santé et Sécurité et Environnement composé de deux personnes. Une douzaine de personnes, réparties dans les différents services de la Société, sont Sauveteurs Secouristes du Travail. Les dispositifs de sécurité individuels et collectifs sont mis en place et font l'objet d'un contrôle régulier. Des exercices d'évacuation sont réalisés à fréquence définies. Les dispositifs de sécurité liés aux incendies et les installations électriques sont vérifiés annuellement par des organismes certifiés.

Au cours de l'année 2012, la société n'a comptabilisée aucun incident ayant donné lieu à un Accident du Travail. Elle a néanmoins répertorié 25 incidents mineurs, dont 60% consécutifs à des piqûres et des coupures aux mains.

Aucune maladie professionnelle ou à caractère professionnelle n'a été déclarée en 2012 et sur les deux exercices antérieurs. Aucune incapacité permanente n'a été notifiée à la Société pour cet exercice et les exercices antérieurs.

La Société prend en charge une visite médicale pour l'ensemble de son personnel, avec des fréquences différentes selon la nature du poste : le personnel scientifique est examiné tous les ans, avec examen sanguin ; le personnel administratif est examiné tous les deux ans.

e) Formation :

Le niveau de formation du personnel est élevé et la Société attache une importance particulière au maintien à haut niveau des connaissances et des compétences de chacun. Pour cela elle consacre un budget important à la formation, plus de 1% de la masse salariale en 2012 et aux inscriptions aux congrès et séminaires au niveau international.

Le nombre total d'heures de formation s'élève à 722 heures pour l'année 2012.

f) Egalité de traitement :

Pour favoriser le recrutement de travailleurs handicapés, la Société a effectué des démarches en vue de l'embauche de travailleurs handicapés notamment en organisant des rencontres avec le CAP Emploi, réseau national de placement au service des personnes handicapées. La Société a ainsi accueilli deux personnes dont les contrats ont pris fin au cours de l'année 2012. Par ailleurs, la Société a recours à un centre d'aide par le travail pour diverses prestations.

18. PRINCIPAUX ACTIONNAIRES

18.1 Evolution de la répartition du capital de la Société depuis le 31 décembre 2010, sur une base non diluée

Le tableau détaillé de l'actionnariat sur une base non diluée ci-dessous tient compte de la division par 10 de la valeur nominale des actions décidée par l'assemblée générale du 24 octobre 2011 et de la conversion de l'ensemble des actions en actions ordinaires au jour de l'admission des titres de la Société sur le marché réglementé de NYSE Euronext à Paris, soit le 20 février 2012.

	Situation au 31 décembre 2010			Situation au 31 décembre 2011			Situation au 31 décembre 2012		
	Nombre d'actions	% du capital	% des droits de vote	Nombre d'actions	% du capital	% des droits de vote	Nombre d'actions	% du capital	% des droits de vote
Famille Soula	1.551.720	34,91	41,71	1.551.720	34,80	36,68	1.551.720	25,04	29,53
Gérard Soula	899.250	20,23	24,42	899.250	20,17	21,33	899.250	14,51	16,88
Olivier Soula	317.490	7,14	8,52	317.490	7,12	7,5	317.490	5,12	6,15
Rémi Soula	317.490	7,14	8,52	317.490	7,12	7,5	317.490	5,12	6,15
Laure Soula	17.490	0,39	0,24	17.490	0,39	0,35	17.490	0,28	0,34
Investisseurs financiers	2.881.790	64,82	58,13	2.881.790	64,63	63,02	3.077.962	49,66	55,76
Fonds IdInvest	683.710	15,38	15,88	683.710	15,33	15,44	683.710	11,03	13,25
Fonds Amundi	341.810	7,69	7,94	341.810	7,67	8,00	341.810	5,51	6,63
Fonds Viveris	341.820	7,69	7,94	341.820	7,67	8,15	364.754	5,89	6,85
Fonds BioAM	341.820	7,69	7,94	341.820	7,67	7,72	341.820	5,52	6,63
Oréo Finance	170.910	3,84	3,97	170.910	3,83	3,43	191.343	3,09	2,17
Deleage Trust	68.360	1,53	1,59	68.360	1,53	0,83	68.360	1,10	0,66
SHAM ⁽¹⁾	233.340	5,25	3,22	233.340	5,23	5,56	386.145	6,23	6,00
Innobio	700.020	15,75	9,66	700.020	15,70	13,91	700.020	11,29	13,57
Salariés clés	11.900	0,27	0,16	25.200	0,57	0,3	35.000	0,56	0,43
Comité Scientifique (BSA)	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Autocontrôle	-	-	-	-	-	-	62.848	1,01	-
Autres actionnaires *	-	-	-	-	-	-	1.470.346	23,73	14,28
Total	4.445.410	100,00	100,00	4.458.710	100,00	100,00	6.197.876	100,00	100,00

* En ce compris les actions le cas échéant détenues au porteur par les investisseurs financiers historiques de la Société.

⁽¹⁾ SHAM : Société Hospitalière d'Assurance Mutuelles

A la date d'enregistrement du présent document de référence, la Société n'a pas connaissance d'évolution significative de son actionnariat depuis le 31 décembre 2012, étant précisé que SHAM a déclaré avoir franchi à la hausse le seuil légal de 5% le 13 avril 2012 et détenir à cette date 320.145 actions représentant 553.283 droits de vote, soit 5,29% du capital et 5,62% des droits de vote de la Société).

18.2 Répartition du capital et des droits de vote au 31 décembre 2012 sur une base pleinement diluée

Le tableau détaillé de l'actionnariat ci-dessous tient compte de la division par 10 de la valeur nominale des actions décidée par l'assemblée générale du 24 octobre 2011 et de la conversion de l'ensemble des actions en actions ordinaires au jour de l'admission des titres de la Société sur le marché réglementé de NYSE Euronext à Paris, soit le 20 février 2012.

	Situation au 31 décembre 2012 sur une base non diluée			Situation au 31 décembre 2012 sur une base pleinement diluée ⁽¹⁾		
	Nombre d'actions	% du capital	% des droits de vote	Nombre d'actions	% du capital	% des droits de vote
Famille Soula	1.551.720	25,04	29,53	1.551.720	24,94	29,47
Gérard Soula	899.250	14,51	16,88	899.250	14,46	16,85
Olivier Soula	317.490	5,12	6,15	317.490	5,10	6,14
Rémi Soula	317.490	5,12	6,15	317.490	5,10	6,14
Laure Soula	17.490	0,28	0,34	17.490	0,28	0,34
Investisseurs financiers	3.077.962	49,66	55,76	3.077.962	49,48	55,76
Fonds IdInvest	683.710	11,03	13,25	683.710	10,99	13,25
Fonds Amundi	341.810	5,51	6,63	341.810	5,49	6,63
Fonds Viveris	364.754	5,89	6,85	364.754	5,86	6,85
Fonds BioAM	341.820	5,52	6,63	341.820	5,49	6,63
Oréo Finance	191.343	3,09	2,17	191.343	3,08	2,17
Famille Deleage ⁽²⁾	68.360	1,10	0,66	68.360	1,10	0,66
SHAM (*)	386.145	6,23	6,00	386.145	6,21	6,00
Innobio	700.020	11,29	13,57	700.020	11,25	13,57
Salariés clés	35.000	0,56	0,43	56.000	0,90	0,64
Comité Scientifique (BSA)	-	-	-	2.100	0,03	0,02
Autocontrôle	62.848	1,01	-	62.848	1,01	-
Autres actionnaires⁽³⁾	1.470.346	23,73	14,28	1.470.346	23,64	14,11
Total	6.197.876	100,00	100,00	6.220.976	100,00	100,00

(*) SHAM : Société Hospitalière d'Assurance Mutuelles

(1) A la date du présent document de référence, les instruments dilutifs émis par la Société consistent dans (i) 64.400 actions (après prise en compte de la division par 10 de la valeur nominale des actions décidée par l'assemblée générale du 24 octobre 2011) attribuées gratuitement par la Société à des salariés clés, parmi lesquelles 23.100 actions se trouvent en période d'acquisition tel que plus amplement décrit au paragraphe 21.1.5 du présent document de référence et (ii) 2.100 bons de souscription d'actions donnant droit à la souscription de 2.100 actions (après prise en compte de la division par 10 de la valeur nominale des actions décidée par l'assemblée générale du 24 octobre 2011).

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

(3) En ce compris les actions le cas échéant détenues au porteur par les investisseurs financiers historiques de la Société.

18.3 Actionnaires significatifs non représentés au conseil d'administration

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

- les Fonds Innobio et Bioam, actionnaires de la Société à hauteur de 16,81 %, sont représentés par CDC Entreprises
- IdInvest, actionnaire de la Société à hauteur de 11,03 %, est représenté par Kurma Life Sciences Partners en vertu d'un mandat de gestion de portefeuille.
- Viveris, actionnaire de la Société à hauteur de 5,89%, occupe chacun un poste de censeur.

La Société Hospitalière d'Assurance Mutuelles (SHAM) actionnaire de la Société à hauteur de 6,23%, n'est pas représentée au conseil d'administration.

18.4 Droits de vote des principaux actionnaires

Un droit de vote double de celui conféré aux autres actions, eu égard à la quotité du capital social qu'elles représentent, est attribué à toutes les actions entièrement libérées (quelle que soit leur catégorie) pour lesquelles il sera justifié d'une inscription nominative depuis deux ans au moins au nom du même actionnaire, étant précisé que la conversion d'actions de préférence en actions ordinaires sera sans incidence sur le calcul du délai de détention.

Ce droit est conféré également dès leur émission en cas d'augmentation du capital par incorporation de réserves, bénéfiques ou primes d'émission, aux actions nominatives attribuées gratuitement à un actionnaire à raison d'actions anciennes pour lesquelles il bénéficie déjà de ce droit.

18.5 Contrôle de la Société

A la date d'enregistrement du présent document de référence, aucun actionnaire ne détient à lui seul un pourcentage susceptible de faire présumer le contrôle de la Société au sens des dispositions de l'article L. 233-3 du Code de commerce.

La Société n'a donc pas eu à mettre en place de mesures en vue de s'assurer que ce contrôle ne soit pas exercé de manière abusive.

Il existait fin 2011 un pacte d'actionnaires qui est devenu caduc au jour de l'admission des actions aux négociations sur le marché réglementé de NYSE Euronext à Paris, en février 2012.

Il est à noter un franchissement de seuil à la baisse consécutif à l'introduction en Bourse ayant pour effet de porter le nombre total d'actions à 14.51% et de droits de vote à 16.88% (possédés par Gérard Soula, base non diluée au 31 décembre 2012).

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

18.6 Accords pouvant entraîner un changement de contrôle

Aucun élément particulier de l'acte constitutif, des statuts, d'une charte ou d'un règlement de l'émetteur ne pourrait avoir pour effet de retarder, de différer ou d'empêcher un changement de son contrôle.

18.7 Etat des nantissements d'actions de la Société

Néant.

19. OPERATIONS AVEC DES APPARENTES

Les conventions réglementées existant à ce jour sont mentionnées dans les rapports spéciaux du commissaire aux comptes présentés ci-dessous.

19.1 Conventions intra-groupe

Néant.

19.2 Opérations avec les apparentés

Néant.

19.3 Rapport des commissaires aux comptes sur les conventions réglementées établis au titre des exercices clos le 31 décembre 2012

Adocia

Assemblée générale d'approbation des comptes de l'exercice
clos le 31 décembre 2012

**Rapport spécial des commissaires aux comptes
sur les conventions et engagements réglementés**

ODICEO
115, boulevard de Stalingrad
B.P. 52038
69616 Villeurbanne Cedex
S.A. au capital de € 275.000

Commissaire aux Comptes
Membre de la compagnie
régionale de Lyon

ERNST & YOUNG et Autres
Tour Oxygène
10-12, boulevard Marius Vivier Merle
69393 Lyon Cedex 03
S.A.S. à capital variable

Commissaire aux Comptes
Membre de la compagnie
régionale de Versailles

Adocia

Assemblée générale d'approbation des comptes de l'exercice clos le 31 décembre 2012

Rapport spécial des commissaires aux comptes sur les conventions et engagements réglementés

Aux Actionnaires,

En notre qualité de commissaires aux comptes de votre société, nous vous présentons notre rapport sur les conventions et engagements réglementés.

Il nous appartient de vous communiquer, sur la base des informations qui nous ont été données, les caractéristiques et les modalités essentielles des conventions et engagements dont nous avons été avisés ou que nous aurions découverts 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 et engagements. Il vous appartient, selon les termes de l'article R. 225-31 du Code de commerce, d'apprécier l'intérêt qui s'attache à la conclusion de ces conventions et engagements 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 et engagements déjà approuvés par l'assemblée générale.

Nous avons mis en œuvre les diligences que nous avons estimées nécessaires au regard de la doctrine professionnelle de la Compagnie nationale des commissaires aux comptes relative à cette mission.

Conventions et engagements soumis à l'approbation de l'assemblée générale

Nous vous informons qu'il ne nous a été donné avis d'aucune convention ni d'aucun engagement autorisés 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 et engagements déjà approuvés par l'assemblée générale

Nous vous informons qu'il ne nous a été donné avis d'aucune convention ni d'aucun engagement déjà approuvés par l'assemblée générale dont l'exécution se serait poursuivie au cours de l'exercice écoulé.

Villeurbanne et Lyon, le 27 mars 2013

Les Commissaires aux Comptes

ODICEO

ERNST & YOUNG et Autres

Sylvain Boccon-Gibod

Sylvain Lauria

20. INFORMATIONS FINANCIERES

20.1 Comptes établis en normes IFRS pour les exercices clos les 31 décembre 2010, 2011 et comptes sociaux établis en normes IFRS pour exercice clos le 31 décembre 2012

ETAT DE SITUATION FINANCIERE	Notes	31/12/2012	31/12/2011	31/12/2010
ACTIF - (K€)				
Écarts d'acquisition				
Immobilisations incorporelles	3.1	13	6	43
Matériel de laboratoire	3.2	555	378	475
Autres immobilisations corporelles	3.2	384	179	161
Participation dans les entreprises associées				
Actifs financiers	3.3	329	0	27
Actifs d'impôts différés				
ACTIF NON COURANT		1 281	564	706
Stocks	3.5	103	93	112
Autres actifs financiers courants				
Clients et comptes rattachés	3.6	316	8 039	3
Actif d'impôt exigible				
Autres actifs courants	3.7	4 465	3 036	2 217
Trésorerie et équivalents de trésorerie	3.8	30 462	5 905	12 024
ACTIF COURANT		35 345	17 072	14 357
** TOTAL GENERAL **		36 627	17 636	15 063
ETAT DE SITUATION FINANCIERE				
PASSIF - (K€)				
Capital social		620	446	445
Prime d'émission		48 498	24 038	24 039
Écarts de conversion du groupe				
Réserves – part du groupe		-20 095	-13 701	-9 066
Résultat – part du groupe		-5 995	-6 454	-4 731
INTERÊTS NON CONTRÔLANTS				
CAPITAUX PROPRES	3.9	23 028	4 330	10 687
Dettes financières long terme	3.10	2 046	1 823	2 083
Provisions à long terme	3.11	198	134	348
Passifs d'impôt différés				
Autres passifs non courants				
PASSIFS NON COURANTS		2 244	1 957	2 431
Provisions				
Dettes financières court terme		396	652	
Autres passifs financiers courants		23	108	
Dettes fournisseurs et comptes rattachés	3.12	3 824	2 972	1 230
Autres passifs courants	3.12	7 111	7 618	716
PASSIFS COURANTS		11 354	11 350	1 946
** TOTAL GENERAL **		36 626	17 636	15 063

ETAT DU RESULTAT GLOBAL (K€)	Notes	31/12/2012	31/12/2011	31/12/2010
Chiffre d'affaires	3.15	3 995	1 551	111
Autres revenus	3.16	3 241	2 236	2 036
Total produits		7 236	3 788	2 147
Charges d'exploitation hors dotations et reprises	3.14	-12 887	-9 711	-6 683
Dotations et reprises d'amortissements et	3.19	-419	-151	-101
Résultat opérationnel courant		-6 070	-6 074	-4 637
Autres produits et charges opérationnels		0	0	0
Résultat opérationnel		-6 070	-6 074	-4 637
Produits financiers		142	44	14
Charges financières		-66	-108	-108
Résultat financier	3.20	75	-64	-94
Résultat avant impôt		-5 995	-6 139	-4 731
Charge d'impôt			-315	
Résultat net		-5 995	-6 454	-4 731
Intérêts non contrôlants				
Résultat net part du groupe		-5 995	-6 454	-4 731
Résultat de base par action (€)	3.22	-1,0	-1,4	-1,2
Résultat dilué par action (€)	3.22	-1,0	-1,4	-1,2
Résultat net part du groupe		-5 995	-6 454	-4 731
Autres éléments du résultat global				
Résultat global de l'exercice		-5 995	-6 454	-4 731

VARIATION DES CAPITAUX PROPRES (K€)	Nombre d'actions	Capital	Primes	Réserves et résultat	Total capitaux propres part du groupe	Intérêts non contrôlants
31/12/2009	399 014	399	20 290	-9 185	11 504	
Résultat de la période				-4 731	-4 731	
Augmentation de capital	45 527	46	3 755		3 800	
Paielements fondés sur des actions				119	119	
Autres éléments du résultat global						
Frais d'augmentation de capital			-6		-6	
Autres						
31/12/2010	444 541	445	24 039	-13 797	10 687	
Résultat de la période				-6 454	-6 454	
Augmentation de capital	13 300	1	-1			
Paielements fondés sur des actions				96	96	
Autres éléments du résultat global						
Frais d'augmentation de capital						
Autres	4 000 869					
31/12/2011	4 458 710	446	24 038	-20 154	4 329	
Résultat de la période				-5 995	-5 995	
Augmentation de capital	1 723 066	172	27 190		27 362	
Paielements fondés sur des actions	16 100	2	-2	59	59	
Autres éléments du résultat global						
Frais d'augmentation de capital			-2 030		-2 030	
Autres			-698		-698	
31/12/2012	6 197 876	619	48 498	-26 090	23 028	

TABLEAU DE FLUX DE TRESORERIE (K€)	31/12/2012	31/12/2011	31/12/2010
Résultat net	-5 995	-6 454	-4 731
Dotation nette aux amortissements & provisions (hors actif circulant)	393	151	102
Plus ou moins value de cession d'actifs immobilisés			
Charges et produits calculés	-9	169	120
Capacité d'autofinancement après coût de l'endettement financier net et impôt	-5 611	-6 134	-4 509
Coût de l'endettement financier net			
Charge d'impôt (y compris impôts différés)			
Capacité d'autofinancement avant coût de l'endettement financier net et impôt	-5 611	-6 134	-4 509
Impôts versés			
Variation du BFR (y compris avantages au personnel)	6 530	-83	-447
FLUX NET DE TRESORERIE GENERE PAR L'ACTIVITE	919	-6 217	-4 956
Acquisitions d'immobilisations corporelles & incorporelles	-747	-182	-137
Cessions d'immobilisations corporelles & incorporelles			
Acquisitions d'actifs financiers non courants	-27		
Cession d'actifs financiers non courants		27	
Autres flux liés aux opérations d'investissement	-1 000		
FLUX NET DE TRESORERIE LIE AUX OPERATIONS D'INVESTISSEMENT	-1 774	-155	-137
Augmentation de capital	25 333		3 800
Nouveaux emprunts et avances remboursables	800	252	618
Remboursements d'emprunts et d'avances remboursables	-720		
Intérêts financiers nets versés			
Autres flux liés aux opérations de financement			
FLUX NET DE TRESORERIE LIE AUX OPERATIONS DE FINANCEMENT	25 413	252	4 418
VARIATION DE LA TRESORERIE NETTE	24 558	-6 119	-674
Trésorerie d'ouverture	5 905	12 024	12 698
Trésorerie de clôture	30 462	5 905	12 024

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

BFR (K€)	Variation 2012/2011	Variation 2011/2010	Variation 2010/2009
Stocks	10	- 20	58
Clients et comptes rattachés	- 7 724	8 036	1
Autres créances et avances	1 376	632	56
Charges constatées d'avance / autres créances	53	187	- 29
Provision - avantages au personnel	-	-	-
Fournisseurs et comptes rattachés	2 053	549	- 282
Autres dettes	175	651	32
Produits constatés d'avance / autres dettes	- 1 982	7 551	- 111
Variation du BFR	- 6 530	83	447

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

TRESORERIE NETTE (K€)	31/12/2012	31/12/2011	31/12/2010
Valeurs mobilières de placement (échéance < 3 mois)	27 581	5 805	11 922
Disponibilités	2 881	99	102
Trésorerie nette	30 462	5 905	12 024

ANNEXE AUX ETATS FINANCIERS ETABLIS SELON LES NORMES IFRS

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

1. Présentation de l'activité et des événements majeurs

1.1. Information relative à la Société et à son activité

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

Les états financiers aux normes IFRS d'ADOCIA pour l'exercice clos le 31 décembre 2012 ont été arrêtés par le conseil d'administration du 15 mars 2013 autorisés à la publication.

1.2. Evénements majeurs de l'exercice clos le 31 décembre 2012

1.2.1 Entrée en bourse

L'année 2012 a été marquée par l'entrée en bourse de la Société sur NYSE Euronext Paris. Adocia a réalisé la première introduction en bourse de l'année, avec une offre sursouscrite, dans un environnement de marché difficile. Compte tenu du succès de l'opération, la Société a choisi de fixer le prix d'émission des actions nouvelles à 15,88 €.

L'augmentation de capital a été réalisée en deux étapes :

- Une émission, décidée le 17 février 2012, de 1 592 798 actions correspondant à l'opération initiale et à l'exercice de la clause d'extension, conduisant ainsi à une augmentation de capital de 159 279,80 euros et à une prime d'émission de 25 134 352,44 euros.
- Une émission complémentaire, décidée le 14 mars 2012, de 130 268 actions suite à l'exercice d'une partie de la clause de sur-allocation, conduisant ainsi à une augmentation de capital de 12 026,80 euros et une prime d'émission de 2 055 629,04 euros.

Les frais liés à l'opération et portant sur un montant total de 2 029 900,68 euros ont été imputés sur la prime d'émission.

Les capitaux levés sont destinés à fournir des moyens supplémentaires pour financer de nouveaux essais cliniques, visant à valider les formulations innovantes développées par la société et à intensifier les efforts d'innovation de la société.

A fin décembre 2012, la Société conforte sa position financière avec une trésorerie s'élevant à 30.5 millions d'€ en raison de l'opération boursière qui a permis de lever plus de 27 millions d'euros, ainsi que les encaissements relatifs aux contrats commerciaux.

1.2.2 Animation du cours de bourse

Suite à son entrée en bourse au cours de 15,88 €, l'action ADOCIA a atteint son niveau le plus haut le avec 16,04€ en février 2012 et son niveau le plus bas en août 2012 avec une valeur de 7,08€. Le volume moyen échangé depuis son entrée en bourse est de 10 111 actions. Depuis le 1^{er} janvier 2013, le titre a enregistré une progression de 33,7% pour atteindre un cours de 13,37 € au 20 février 2013.

1.2.3 Activité commerciale et travaux de recherche

Durant l'année, la Société a poursuivi le développement de ses projets et obtenu les résultats cliniques positifs de phase IIa avec le projet Insuline humaine rapide, Hinsbet®, ainsi que des résultats positifs de phase II avec le projet pour le traitement de l'ulcère du pied diabétique, BioChaperone PDGF-BB.

En outre, sur le premier semestre, la Société a reçu 10 millions de dollars au titre du paiement initial (up-front-payment) prévu dans l'accord de licence et de collaboration signé fin 2011 avec un grand groupe pharmaceutique portant sur le développement et la commercialisation d'une formulation d'un analogue d'insuline à action rapide.

Enfin, la Société a reçu l'approbation de trois brevets majeurs : l'un portant sur son projet phare de traitement des plaies chroniques et les deux autres sur la formulation des anticorps monoclonaux.

1.3. Événements postérieurs à la clôture

Néant.

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

2.1. Principes d'établissement des comptes de la Société

Déclaration de conformité

La Société a établi ses comptes conformément aux normes et interprétations publiées par l'International Accounting Standards Board (IASB) et adoptées par l'Union Européenne à la date de préparation des états financiers.

Ce référentiel, disponible sur le site de la Commission européenne (http://ec.europa.eu/internal_market/accounting/ias_fr.htm), 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 de 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.

Les principales options retenues par la Société sont indiquées ci-après.

Principes 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

Les comptes ont été présentés dans une optique de continuité d'exploitation compte tenu de la capacité financière de la société au regard de ses besoins de financement sur les 12 prochains mois.

Les hypothèses sous-entendant cette convention sont :

- Les perspectives de développement liées au contrat avec le groupe Lilly

- Le niveau de trésorerie permettant d'assurer les besoins de financement de la société : à fin 2012, la Société affiche une trésorerie de 30,5 millions d'euros.

Méthodes comptables

Normes, amendement de normes et interprétations applicables à partir de l'exercice ouvert au 1er janvier 2012

- Amendement IFRS 7 « Instruments financiers » : informations à fournir dans le cadre de transferts d'actifs financiers (applicable à compter du 1^{er} juillet 2011) ;
- Amendement IAS 12 – Impôt différé : recouvrement des actifs sous-jacents. Bien que l'IASB ait fixé la date d'application à compter du 1^{er} janvier 2012, cet amendement n'a pas été entériné au niveau de l'Union européenne et ne peut donc pas être appliqué.

Ces nouveaux textes publiés par l'IASB n'ont pas eu d'incidence sur les comptes de la société.

Textes publiés par l'IASB et d'application obligatoire postérieurement au 30 juin 2012 mais non appliqués par l'Union Européenne

Textes adoptés par l'Union européenne

- Amendement IAS 1 – Présentation des états financiers (applicable aux périodes annuelles ouvertes à compter du 1^{er} janvier 2013) ;
- Amendement IAS 19 – Avantages du personnel : comptabilisation des régimes à prestations définies (applicable aux périodes annuelles ouvertes à compter du 1^{er} janvier 2013).

La société n'a pas appliqué ces nouveaux amendements par anticipation et ne s'attend pas à des impacts significatifs sur ses états financiers.

Textes non adoptés par l'Union européenne

Sous réserve de leur adoption définitive par l'Union européenne, les normes, amendements de normes et interprétations, publiées par l'IASB et présentées ci-dessous sont applicables aux périodes annuelles ouvertes postérieurement au 1^{er} janvier 2013:

- Amendement IFRS 7 – Présentation – Compensation des actifs et passifs financiers;
- Amendement IAS 32 – Compensation des actifs et passifs financiers;
- IFRS 9 – Instruments financiers : classifications et évaluations et amendements subséquents à IFRS 9 et IFRS 7;
- IFRS 10 – États financiers consolidés ;
- IFRS 11 – Accords conjoints ;
- IFRS 12 – Information à fournir sur les participations dans les autres entités ;
- IFRS 13 – Evaluation de la juste valeur ;
- IAS 27 révisée – États financiers individuels;
- IAS 28 révisée – Participations dans les entreprises associées et coentreprises ;
- Améliorations annuelles des normes IFRS (17 mai 2012).

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.

Le 1^{er} juin 2012, l'ARC (*Accounting Regulatory Committee*) a voté en faveur de l'adoption par l'Union européenne des normes IFRS 10, IFRS 11, IFRS 12, IAS 27 révisée et IAS 28 révisée avec une date d'application obligatoire aux exercices ouverts à compter du 1^{er} janvier 2014 contre le 1^{er} janvier 2013 fixée par l'IASB. L'adoption européenne devrait suivre d'ici la fin de l'année.

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 Société ; elles ont pu affecter les montants présentés au titre des éléments d'actif et de passif, les passifs éventuels à la date d'établissement des états financiers, et les montants présentés au titre des produits et des charges de l'exercice.

Ces estimations sont basées sur l'hypothèse de la continuité d'exploitation et sont établies en fonction des informations disponibles lors de leur établissement. Elles sont évaluées de façon continue sur la base d'une expérience passée ainsi que de divers autres facteurs jugés raisonnables qui constituent le fondement des appréciations de la valeur comptable des éléments d'actif et de passif. Les estimations peuvent être révisées si les circonstances sur lesquelles elles étaient fondées évoluent ou par suite de nouvelles informations. Les résultats réels pourraient différer sensiblement de ces estimations en fonction d'hypothèses ou de conditions différentes.

Dans le cadre de l'élaboration de ses comptes annuels, les principaux jugements effectués par la Direction ainsi que les principales hypothèses retenues sont les mêmes que ceux appliqués lors de l'élaboration des états financiers clos le 31 décembre 2011.

2.3. Périmètre et méthodes de consolidation

La Société détenait 100% des actions de la société BIODIX SA depuis le 09/03/2006.

Le 16 août 2011, la société BIODIX a fait l'objet d'une transmission universelle de patrimoine (TUP) au profit d'ADOCIA.

Depuis cette date, la Société ne détient plus de filiale.

Ainsi, les états financiers au 31 décembre pour les années 2010 et 2011 sont des états consolidés avec la Société Adocia et sa filiale. En revanche les états financiers au 31 décembre 2012 sont des comptes sociaux d'Adocia établis selon les normes IFRS, la société BIODIX n'existant plus. L'impact entre les comptes consolidés et les comptes sociaux est non significatif et ne remet pas en question les comparaisons entre les exercices 2010, 2011 et 2012.

Les états financiers de la filiale étaient préparés sur la même période de référence que ceux de la Société mère, sur la base de méthodes comptables homogènes.

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

Les résultats internes à l'ensemble consolidé sont éliminés.

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

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 mère et de sa filiale.

2.5. Distinction courant / non courant

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

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

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

2.6. Immobilisations incorporelles

Recherche et développement

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

Les frais de développement sont immobilisés si les critères suivants sont remplis : (a) faisabilité technique nécessaire à l'achèvement du projet de développement, (b) intention de la Société d'achever le projet, (c) capacité de celui-ci à utiliser cet actif incorporel, (d) démonstration de la probabilité d'avantages économiques futurs attachés à l'actifs, (e) disponibilités de ressources techniques, financières et autres afin d'achever le projet et (f) évaluation fiable des dépenses de développement.

Brevets

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

Autres immobilisations incorporelles

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

Les concessions, licences, et logiciels sont amortis sur la durée prévisionnelle d'utilisation (entre 2 et 5 ans en fonction de la nature du logiciel).

2.7. Immobilisations corporelles

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

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

	Durée
Agencements et installations	1 à 6 ans
Matériel de laboratoire	3 à 5 ans
Mobilier, matériel de bureau	5 ans

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

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

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

2.8. Location financement (dont crédit-bail)

Le cas échéant, les biens, objets de contrats de location financement (transférant à la Société la quasi-totalité des risques et avantages inhérents à la propriété de l'actif loué), sont inscrits à l'actif du bilan pour le montant le plus faible entre la juste valeur du bien et la somme des paiements actualisés, en contrepartie d'une dette du même montant.

Ces immobilisations sont amorties selon les mêmes méthodes que les règles présentées en note 2.7. Les dettes correspondantes figurent au passif du bilan et font l'objet d'un remboursement égal à l'amortissement théorique d'emprunts dont les caractéristiques seraient comparables à celles desdits contrats.

Les contrats de location simple sont, quant à eux, comptabilisés en charges, de façon linéaire sur la durée du contrat, et ce jusqu'à l'échéance du contrat.

2.9. Coûts d'emprunts

Les coûts d'emprunt qui sont directement attribuables à l'acquisition, la construction ou la production d'un actif, dont la préparation préalable à l'utilisation ou la vente prévue, nécessite un délai substantiel, sont incorporés au coût de cet actif. Tous les autres coûts d'emprunt sont comptabilisés en charges financières de l'exercice au cours duquel ils sont encourus. Les coûts d'emprunt sont les intérêts et autres coûts supportés par une entreprise dans le cadre d'un emprunt de fonds.

2.10. Valeur recouvrable des actifs non courants

Les actifs ayant une durée d'utilité indéterminée ne sont pas amortis et sont soumis à un test annuel de dépréciation. Les actifs amortis sont soumis à un test de dépréciation chaque fois qu'il existe un indice interne ou externe montrant qu'un actif a pu perdre de sa valeur.

Le test de dépréciation consiste à comparer la valeur nette comptable de l'actif testé à sa valeur recouvrable. Le test est réalisé au niveau de l'Unité Génératrice de Trésorerie qui est le plus petit groupe d'actifs qui inclut l'actif et dont l'utilisation continue génère des entrées de trésorerie largement indépendantes de celles générées par d'autres actifs ou groupes d'actifs

Une perte de valeur est comptabilisée à concurrence de l'excédent de la valeur comptable sur la valeur recouvrable de l'actif. La valeur recouvrable d'un actif correspond à sa juste valeur diminuée des coûts de cession ou sa valeur d'utilité, si celle-ci est supérieure.

La juste valeur diminuée des coûts de sortie est le montant qui peut être obtenu de la vente d'un actif lors d'une transaction dans des conditions de concurrence normale entre des parties bien informées et consentantes, diminué des coûts de sortie.

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

Au 31 décembre 2012, aucun actif non courant ne présente d'indice interne ou externe de perte de valeur.

2.11. Base d'évaluation des stocks

Les stocks sont comptabilisés à leur coût de revient ou à leur valeur nette de réalisation si celle-ci est inférieure. Le coût des stocks est déterminé à l'aide de la méthode premier entré premier sorti.

2.12. Actifs financiers

Les actifs financiers sont classés en quatre catégories selon leur nature et l'intention de détention :

- les actifs détenus jusqu'à l'échéance,
- les actifs financiers à la juste valeur par le compte de résultat,
- les prêts et créances,
- les actifs disponibles à la vente.

A l'exception des actifs évalués à la juste valeur par résultat, tous les actifs financiers sont initialement comptabilisés au coût qui correspond à la juste valeur du prix payé augmenté des coûts d'acquisition. Tous les achats et ventes normalisés d'actifs financiers sont comptabilisés à la date de règlement.

Actifs détenus jusqu'à l'échéance

Les placements détenus jusqu'à échéance sont des actifs financiers que la Société a l'intention et la capacité de détenir jusqu'à cette échéance. Après leur comptabilisation initiale, ces actifs sont évalués au coût amorti, selon la méthode du taux d'intérêt effectif, diminué du montant d'éventuelles pertes de valeurs.

Actifs financiers à la juste valeur par le compte de résultat

Ils représentent les actifs détenus à des fins de transaction, c'est-à-dire les actifs acquis par l'entreprise dans l'objectif de les céder à court terme. Ils sont évalués à leur juste valeur et les variations de juste valeur sont comptabilisées en résultat. Certains actifs peuvent également faire l'objet d'un classement volontaire dans cette catégorie.

Prêts et créances

Les actifs financiers non courants comprennent les avances et les dépôts de garantie donnés à des tiers. Les avances et dépôts de garantie sont des actifs financiers non-dérivés à paiements déterminés ou déterminables qui ne sont pas cotés sur un marché actif. De tels actifs sont comptabilisés au coût amorti en utilisant la méthode du taux d'intérêt effectif. Les gains et les pertes sont comptabilisés en résultat lorsque les prêts et les créances sont décomptabilisés ou dépréciés.

Actifs disponibles à la vente

Ils représentent tous les autres actifs financiers. Ils sont évalués à leur juste valeur et les variations de juste valeur sont comptabilisées en capitaux propres jusqu'à ce que l'actif soit vendu, encaissé ou sorti d'une autre manière ou jusqu'à ce qu'il soit démontré que l'actif a perdu de la valeur de façon prolongée et significative. Dans ces cas, le profit ou la perte, enregistré jusqu'alors en capitaux propres est transféré en résultat.

Les actifs disponibles à la vente font l'objet de tests de dépréciation lorsque des indicateurs de perte de valeur existent.

Lorsque l'actif disponible à la vente est un instrument de capitaux propres, la dépréciation est définitive. Les variations ultérieures positives de juste valeur sont comptabilisées directement en capitaux propres.

Lorsque l'actif disponible à la vente est un instrument de dette, toute appréciation ultérieure est comptabilisée en résultat à hauteur de la dépréciation antérieurement constatée en résultat.

Les achats et ventes d'actifs financiers sont généralement comptabilisés à la date de transaction.

Les seuls actifs financés à la juste valeur sont la trésorerie et les équivalents de trésorerie, composés de VMP (SICAV monétaires en euro) cotées sur un marché actif : ils constituent ainsi des actifs financiers à la juste valeur de niveau 1.

Réserve de trésorerie du contrat de liquidité

La réserve de trésorerie liée au contrat de liquidité destiné au rachat d'actions propres est enregistrée en actifs financiers non courant.

2.13. Trésorerie et équivalents de trésorerie

La trésorerie et les dépôts à court terme comptabilisés au bilan comprennent les disponibilités bancaires, les disponibilités en caisse et les dépôts à court terme ayant une échéance initiale de moins de trois mois.

Les équivalents de trésorerie sont détenus à des fins de transaction, facilement convertibles en un montant de trésorerie connu et sont soumis à un risque négligeable de changement de valeur. Ils sont évalués à la juste valeur et les variations de valeur sont enregistrées en résultat financier.

Pour les besoins du tableau des flux de trésorerie, la trésorerie nette comprend la trésorerie et les équivalents de trésorerie tels que définis ci-dessus, nets des concours bancaires courants. Dans le bilan, les découverts bancaires figurent dans les Passifs financiers courants.

2.14. Avances remboursables

La société bénéficie d'un certain nombre d'aides publiques, sous forme d'avances remboursables.

Les subventions publiques sont inscrites à l'actif lorsqu'il existe une assurance raisonnable que :

- La société se conformera aux conditions attachées aux subventions ;
- Et les subventions seront reçues.

Les avances remboursables sont enregistrées en « Dettes financières long terme » et en « Dettes financières court terme » selon leur échéance. En cas de constat d'échec prononcé, l'abandon de créance consenti est enregistré en « Subventions, financements public et crédit d'impôt ».

Ces avances ont été comptabilisées conformément à IAS 20 : s'agissant d'avances financières, consenties à des taux d'intérêts inférieurs au taux du marché, ces avances sont évaluées selon IAS39, si les impacts sont significatifs.

2.15. Capitaux propres

Le classement en capitaux propres dépend de l'analyse spécifique des caractéristiques de chaque instrument émis. Les actions ordinaires et les actions de préférence ont ainsi pu être classées en tant qu'instruments de capitaux propres.

Les coûts accessoires directement attribuables à l'émission d'actions ou d'options sur actions sont comptabilisés en déduction des capitaux propres, nets d'impôts.

Les actions propres détenues par la Société dans le cadre d'un contrat de liquidité, sont enregistrées à leur coût d'acquisition en moins des capitaux propres. Le résultat de cession de ces actions propres est enregistré également directement dans les capitaux propres

2.16. Paiement en actions

Les options de souscription ou d'achat d'actions attribuées aux salariés sont comptabilisées dans les états financiers selon les modalités suivantes : la juste valeur des options attribuées est déterminée à la date d'attribution et comptabilisée par le résultat sur la période d'acquisition des droits (période entre la date d'octroi et la date de maturité de plan).

S'agissant des actions gratuites, la juste valeur est également déterminée en fonction des caractéristiques du plan, des données de marché lors de l'attribution et d'une hypothèse de présence à l'issue de la période d'acquisition des droits. Si le plan ne spécifie pas de conditions d'acquisition, la charge est comptabilisée entièrement dès que le plan est accordé, sinon la charge est constatée sur la période d'acquisition en fonction de la réalisation des conditions.

2.17. Provisions

Les provisions sont comptabilisées lorsque la Société a une obligation actuelle (juridique ou implicite) résultant d'un événement passé, qu'il est probable qu'une sortie de ressources représentative d'avantages économiques sera nécessaire pour éteindre l'obligation et que le montant de l'obligation peut être estimé de manière fiable. Lorsque la Société attend le remboursement partiel ou total de la provision, par exemple du fait d'un contrat d'assurance, le remboursement est comptabilisé comme un actif distinct mais uniquement si le remboursement est quasi-certain. La charge liée à la provision est présentée dans le compte de résultat nette de tout remboursement. Si l'effet de la valeur temps de l'argent est significatif, les provisions sont actualisées sur la base d'un taux avant impôt qui reflète, le cas échéant, les risques spécifiques au passif. Lorsque la provision est actualisée, l'augmentation de la provision liée à l'écoulement du temps est comptabilisée comme un coût d'emprunt.

Les provisions correspondent à des risques et charges identifiés de manière spécifique. Elles font l'objet d'un classement en passif non courant ou courant en fonction de leur nature, de leur objet et de leur échéance.

2.18. Engagements sociaux

Les régimes de retraite, les indemnités assimilées et autres avantages sociaux qui sont analysés comme des régimes à prestations définies (régime dans lequel la Société s'engage à garantir un montant ou un niveau de prestation défini) sont comptabilisés au bilan sur la base d'une évaluation actuarielle des engagements à la date de clôture, diminuée de la juste valeur des actifs du régime y afférent qui leur sont dédiés.

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

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

2.19. Passifs financiers

Les passifs financiers sont classés en deux catégories et comprennent :

- les passifs financiers comptabilisés au coût amorti et,
- des passifs financiers comptabilisés à la juste valeur par le compte de résultat.

Passifs financiers comptabilisés au coût amorti

Les emprunts et autres passifs financiers, telles que les avances conditionnées, sont généralement comptabilisés au coût amorti calculé à l'aide du taux d'intérêt effectif.

Les emprunts et les avances conditionnées sont initialement enregistrés à la juste valeur du montant reçu, moins les coûts de transaction directement attribuables. Postérieurement à la comptabilisation initiale, les emprunts portant intérêts sont évalués au coût amorti, en utilisant la méthode du taux d'intérêt effectif.

La fraction à moins d'un an des dettes financières est présentée en passif courant.

Passifs financiers à la juste valeur par le compte de résultat

Ils représentent les passifs détenus à des fins de transaction, c'est-à-dire les passifs qui répondent à une intention de réalisation à court terme. Ils sont évalués à la juste valeur et les variations de juste valeur sont comptabilisées par le compte de résultat.

2.20. Créances et dettes libellées en devises

Les dettes et les créances libellées en devises sont comptabilisées au cours de la devise lors de la transaction initiale. A la clôture de l'exercice, les rubriques correspondantes à l'actif et au passif sont évaluées au cours de clôture ou au cours de couverture le cas échéant.

2.21. Impôts exigibles et différés

Les actifs et les passifs d'impôt exigibles de l'exercice et des exercices précédents sont évalués au montant que l'on s'attend à recouvrer ou à payer auprès des administrations fiscales. Les taux d'impôt et les réglementations fiscales utilisés pour déterminer ces montants sont ceux qui ont été adoptés ou quasi adoptés à la date de clôture.

Les impôts différés sont comptabilisés, en utilisant la méthode bilancielle et du report variable, pour toutes les différences temporelles existant à la date de clôture entre la base fiscale des actifs et passifs et leur valeur comptable au bilan, ainsi que sur les déficits reportables.

Un actif d'impôt différé, généré par des pertes fiscales, est comptabilisé dès lors qu'il existe des éléments probants et convaincants qu'un bénéfice imposable suffisant sera disponible.

2.22. Chiffre d'affaires

Les produits des activités ordinaires correspondent à la juste valeur de la contrepartie reçue ou à recevoir au titre des biens et des services vendus dans le cadre habituel des activités de la Société. Les produits des activités ordinaires figurent nets de la taxe sur la valeur ajoutée, des retours de marchandises, des rabais et des remises.

Dans le cadre de ses activités ordinaires, la Société peut conclure des contrats commerciaux avec des groupes pharmaceutiques. La rémunération de ces contrats serait en général basée sur :

- Le paiement d'une prime à la signature (« access fees » ou « up-front payment »)
- La rémunération de développements spécifiques basée sur l'atteinte de jalons techniques (milestones payments)

- La rémunération des efforts de recherche et développement (collaborative agreements)
- Les ventes futures de produits (royalties).

La Société comptabilise des produits lorsque le montant des produits peut être évalué de façon fiable, qu'il est probable que des avantages économiques futurs bénéficieront à l'entreprise et que des critères spécifiques sont remplis pour chacune des activités de la Société.

S'agissant des licences, un paiement initial (« up-front fee ») peut être prévu au contrat. Si la Société a rempli l'intégralité de ses obligations à la clôture, que le montant est encaissé de manière définitive et que la Société n'est pas engagée à remplir des prestations complémentaires sur la durée du contrat, alors ce paiement initial est reconnu immédiatement en résultat de l'exercice. ADOCIA considère les éléments de circonstances et de faits pour déterminer si de tels paiements reçus sont ainsi à étaler avec la rémunération globale du contrat ou peuvent être constatés immédiatement.

A ce jour, le chiffre d'affaires de la Société correspond principalement aux revenus générés au titre de prestations de recherche et développement dont l'évaluation est basée soit sur l'atteinte de jalons techniques, soit sur la méthode des coûts encourus. Le cas échéant, une dépréciation peut être comptabilisée lorsque la recouvrabilité des montants facturés s'avère incertaine.

2.23. Autres revenus

Subventions

Depuis sa création, la Société reçoit, en raison de son caractère innovant, un certain nombre d'aides ou subventions de l'Etat ou des collectivités publiques destinées à financer son fonctionnement ou des recrutements spécifiques.

Ces subventions sont comptabilisées en produits sur l'exercice qui a enregistré les charges ou dépenses correspondantes.

Crédit d'impôt recherche

Des crédits d'impôt recherche sont octroyés aux entreprises par l'Etat français afin de les inciter à réaliser des recherches d'ordre technique et scientifique. Les entreprises qui justifient des dépenses remplissant les critères requis (dépenses de recherche localisées en France ou, depuis le 1er janvier 2005, au sein de la Communauté Européenne ou dans un autre Etat faisant parti de l'accord sur l'Espace Economique Européen et ayant conclu avec la France une convention fiscale contenant une clause d'assistance administrative) bénéficient d'un crédit d'impôt qui peut être utilisé pour le paiement de l'impôt sur les sociétés dû au titre de l'exercice de réalisation des dépenses et des trois exercices suivants ou, le cas échéant, être remboursé pour sa part excédentaire.

Jeune entreprise innovante

La société n'est plus éligible à la qualification de Jeune Entreprise Innovante réalisant des projets de recherche et développement (JEI) depuis le mois d'octobre 2012. A ce titre, la société Adocia a bénéficié principalement d'une exonération des cotisations patronales de sécurité sociale sur les rémunérations versées à certaines catégories de salariés. Cet avantage, assimilé à une subvention, est comptabilisé en moins des postes de charges auxquels il se rapporte.

2.24. Information sectorielle

La Société n'a pas à ce jour identifié de segments opérationnels distincts. La Société opère majoritairement en médecine régénératrice pour le traitement des maladies chroniques. L'intégralité des actifs et du résultat opérationnel présentée est localisée en France.

2.25. Présentation du compte de résultat

La Société présente son compte de résultat par nature.

La destination des charges est donnée dans la note 3.14 de l'annexe :

Frais de recherche et développement

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

Coûts administratifs

Ensemble des coûts des fonctions supports et direction générale.

Autres produits et charges opérationnels

Cette rubrique est alimentée dans le cas où un événement important intervenu pendant la période comptable est de nature à fausser la lecture de la performance de l'entreprise.

Les autres produits et charges opérationnels incluent les produits et charges en nombre très limités, non usuels par leur fréquence, leur nature ou leur montant.

Résultat opérationnel

Le résultat opérationnel inclut l'ensemble des produits et coûts directement liés aux activités de la Société, que ces produits et charges soient récurrents ou qu'ils résultent de décisions ou d'opérations ponctuelles.

Résultat financier

Le résultat financier inclut l'ensemble :

- Des charges liées au financement de la société : intérêts payés et désactualisation des avances remboursables
- Des produits liés aux intérêts perçus.

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

2.26. Résultat par action

Le résultat de base par action est calculé en divisant le résultat attribuable aux porteurs d'actions de la société par le nombre moyen pondéré d'actions ordinaires en circulation au cours de la période.

Le résultat dilué par action est déterminé en ajustant le résultat attribuable aux porteurs d'actions ordinaires et le nombre moyen pondéré d'actions ordinaires en circulation des effets de toutes les actions ordinaires potentielles dilutives.

2.27. Juste valeur des instruments financiers

Les évaluations à la juste valeur sont détaillées par niveau selon la hiérarchie de juste valeur suivante :

- l'instrument est coté sur un marché actif (niveau 1) ;
- l'évaluation fait appel à des techniques de valorisation s'appuyant sur des données observables, directement (prix) ou indirectement (dérivés du prix) (niveau 2) ;
- au moins une composante significative de la juste valeur s'appuie sur des données non observables (niveau 3).

La juste valeur des instruments financiers négociés sur des marchés actifs est basée sur les cotations au jour de clôture du bilan. Un marché est considéré comme actif si les cotations sont aisément et régulièrement disponibles d'une bourse, de négociants, de courtiers, d'un évaluateur ou d'une agence de réglementation et que ces cotations sont basées sur des transactions régulières. Ces instruments sont classés en niveau 1.

La juste valeur des instruments financiers qui ne sont pas cotés sur un marché actif (par exemple, les dérivés de gré à gré) est déterminée à l'aide de techniques d'évaluation. Ces différentes méthodes maximisent l'utilisation de données de marché observables, si disponibles, et se fondent peu sur les estimations propres de la Société. Si tous les éléments requis au calcul de la juste valeur de l'instrument sont observables, cet instrument est classé en niveau 2.

Si un ou plusieurs des principaux éléments de calcul ne sont pas basés sur des données de marché observables, l'instrument est classé en niveau 3.

3. Compléments d'information relatifs à certaines rubriques du bilan et du compte de résultat

3.1. Immobilisations incorporelles

IMMOBILISATIONS INCORPORELLES (K€)	VALEURS BRUTES	AMORTISSEME NTS ET DEPRECIATION	VALEURS NETTES
Valeur au 31 décembre 2010	76	33	43
Acquisitions/(Dotations)	11	8	3
(Cessions)/reprises	-40		-40
Valeur au 31 décembre 2011	47	41	6
Acquisitions/(Dotations)	16	9	7
(Cessions)/reprises			
Valeur au 31 décembre 2012	63	50	13

Les immobilisations incorporelles se composent de logiciels.

En raison des risques et incertitudes liées aux autorisations réglementaires et au processus de recherche et de développement, les six critères d'immobilisation ne sont pas réputés remplis pour aucun des projets de développement en cours. Par conséquent, la totalité des coûts encourus par la Société est comptabilisée en charges. Il en est de même pour les coûts relatifs aux brevets. Les montants comptabilisés en charge sont données en note 3.14.

3.2. Immobilisations corporelles

VALEURS BRUTES (K€)	Matériel de laboratoire	Agencements et installations	Mobilier, matériel de bureau	Total
Total valeur au 31 décembre 2010	1 021	253	308	1 582
Acquisitions	83	45	110	238
Cessions	-30	-3	-2	-35
Total valeur au 31 décembre 2011	1 074	295	416	1 785
Acquisitions	365	235	121	722
Cessions			-5	-5
Total valeur au 31 décembre 2012	1 439	530	533	2 502

AMORTISSEMENTS ET DEPRECIATIONS (K€)	Matériel de laboratoire	Agencements et installations	Mobilier, matériel de bureau	Total
Total valeur au 31 décembre 2010	546	201	199	946
Dotations	180	54	83	317
Reprises / Sorties	-30	-3	-2	-35
Total valeur au 31 décembre 2011	696	252	280	1 228
Dotations	189	71	82	342
Reprises / Sorties			-5	-5
Total valeur au 31 décembre 2012	885	323	357	1 565

VALEURS NETTES (K€)	Matériel de laboratoire	Agencements et installations	Mobilier, matériel de bureau	Total
Total valeur au 31 décembre 2010	475	52	109	636
Total valeur au 31 décembre 2011	378	43	136	557
Total valeur au 31 décembre 2012	554	207	176	937

La Société possède un seul bien financé par crédit-bail dont la valeur d'acquisition est de K€.68 financé sur 3 ans.

3.3. Actifs financiers non-courants

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

ACTIFS FINANCIERS NON COURANTS (K€)	VALEURS BRUTES	AMORTISSEMENTS ET DEPRECIATIONS	VALEURS NETTES
Valeur au 31 décembre 2010	27		27
Acquisitions/(Dotations)	0		0
(Cessions)/reprises	-27		-27
Valeur au 31 décembre 2011	1		1
Acquisitions/(Dotations)	329		329
(Cessions)/reprises			0
Valeur au 31 décembre 2012	330		330

Les actifs financiers non courants sont constitués principalement de dépôts de garantie versés dans le cadre de contrats de garantie de location simple ainsi que de la réserve de trésorerie liée au contrat de liquidité (voir paragraphe Gestion du capital dans paragraphe 3.10 « Capitaux Propres »).

3.4. Compléments d'information relatifs aux impôts différés

La Société n'est pas en mesure de déterminer de façon suffisamment fiable à quel horizon il pourra résorber son déficit cumulé. Dès lors, la Société n'a pas reconnu d'actif d'impôt différé relatif à ces déficits.

Le montant des impôts différés actifs non comptabilisés au titre des déficits reportables antérieurs s'élève à 7.315 milliers d'euros au 31/12/2010, 7.982 milliers d'euros au 31/12/2011 et 11.740 milliers d'euros au 31/12/2012.

3.5. Stocks

STOCKS (K€)	31/12/2012	31/12/2011	31/12/2010
Matières premières	103	93	112
Produits intermédiaires	0	0	0
Produits finis	0	0	0
Valeur nette totale	103	93	112

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

3.6. Créances clients

CREANCES CLIENTS (K€)	31/12/2012	31/12/2011	31/12/2010
Valeur brute	316	8 039	3
Dépréciation	0	0	0
Valeur nette totale	316	8 039	3

L'intégralité des créances clients est non échue.

3.7. Autres actifs courants

AUTRES ACTIFS COURANTS (K€)	31/12/2012	31/12/2011	31/12/2010
Crédit d'impôt recherche	3 061	2 163	1 459
Créances de TVA	822	392	275
Fournisseurs débiteurs	219	174	144
Charges constatées d'avance	348	294	108
Divers	15	12	232
Total Autres Actifs Courants	4 465	3 035	2 217

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

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

Depuis sa création, la Société demande et obtient le remboursement du crédit d'impôt recherche déclaré l'année suivant la clôture de l'exercice concerné.

Les charges constatées d'avance se rapportent à des dépenses courantes.

Le poste divers comprend, outre les créances sociales et autres créanciers divers, les subventions à recevoir.

3.8. Classement et juste valeur des actifs financiers

ACTIFS FINANCIERS (K€)	Note	Valeur au bilan selon IAS 39				2012
		2012	Actifs évalués en juste valeur par résultat	Actifs détenus jusqu'à l'échéance	Prêts et créances	
Actifs financiers non courants						
Créances clients		316			316	316
Autres actifs financiers courants		4 465			4 465	4 465
Trésorerie disponible		2 881	2 881			2 881
Equivalents de trésorerie (OPCVM)		27 581	27 581			27 581
Total actifs		35 243	30 462	0	4 781	35 243

ACTIFS FINANCIERS (K€)	Note	Valeur au bilan selon IAS 39				2011
		2011	Actifs évalués en juste valeur par résultat	Actifs détenus jusqu'à l'échéance	Prêts et créances	
Actifs financiers non courants		0			0	0
Créances clients		8 039			8 039	8 039
Autres actifs financiers courants		3 036			3 036	3 036
Trésorerie disponible		99	99			99
Equivalents de trésorerie (OPCVM)		5 805	5 805			5 805
Total actifs		16 980	5 905	0	11 075	16 980

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

Les seuls actifs financiers à la juste valeur sont la trésorerie et les équivalents de trésorerie, composés de SICAV monétaires en euro, comptes à terme cotés sur un marché actif et compte rémunéré : ils constituent ainsi des actifs financiers à la juste valeur de niveau 1.

3.9. Capitaux propres

Afin de faciliter la lecture entre les deux périodes, le nombre d'actions de l'exercice 2011 a été retraité pour tenir compte de la décision prise par l'assemblée générale du 24 octobre 2011 de diviser par 10 la valeur nominale des actions composant le capital social et d'attribuer 10 actions d'une valeur nominale de 0,10 euros chacune pour une action d'une valeur nominale de 1 euro anciennement détenue.

Capital social

La Société a été créée le 22 décembre 2005.

	Nombre d'actions (*)	dont actions ordinaires	dont actions de préférence - catégorie A	dont actions de préférence - catégorie B	Nominal (Euros)
Au 1er janvier 2007	140 000			140 000	1 400 000
19/10/2007 - Augmentation de capital	93 339		93 339		933 390
20/12/2007 - Augmentation de capital	46 668		46 668		466 680
22/10/2009 - Réduction de valeur nominal					-2 520 063
22/10/2009 - Augmentation de capital	119 007		119 007		119 007
20/01/2010 - Attribution d'actions gratuites	1 050	1 050			1 050
06/04/2010 - Augmentation de capital	5 424		5 424		5 424
06/06/2010 - Attribution d'actions gratuites	140	140			140
18/06/2010 - Augmentation de capital	1 283		1 283		1 283
10/12/2010 - Augmentation de capital	37 630		37 630		37 630
04/03/2011 - Attribution d'actions gratuites	1 050	1 050			1 050
17/06/2011 - Attribution d'actions gratuites	140	140			140
24/10/2011 - Réduction de valeur nominale □	4 011 579	21 420	2 730 159	1 260 000	0
15/12/2011 - Attribution d'actions gratuites	1 400	1 400			140
14/02/2012 - Emission d'actions IPO	1 592 798	1 592 798			159 280
14/02/2012 - Conversion des actions de préférence en actions ordinaires		4 433 510	-3 033 510	-1 400 000	0
07/03/2012 - Attribution d'actions gratuites	10 500	10 500			1 050
17/03/2012 - Emission d'actions IPO	130 268	130 268			13 027
15/06/2012 - Attribution d'actions gratuites	2 800	2 800			280
19/12/2012 - Attribution d'actions gratuites	2 800	2 800			280
Au 31 décembre 2012	6 197 876	6 197 876	0	0	619 787,6

Le capital de l'intégralité des actions émises a été libéré.
La société ne détient aucune action propre.

Suite à l'introduction en bourse, les actions de préférence ont été converties en actions ordinaires et les BSA Ratchet sont devenus caduques.

Bon de souscription et options de souscription d'actions

Actions gratuites

Date d'AG / Type	Nb de droits attribués	Nb d'actions émises	Nb de droits annulés	Nombre maximum d'actions à émettre
20/01/2008 - Actions gratuites	42 000	-31 500		10 500
06/06/2008 - Actions gratuites	11 200	-4 200	-5 600	1 400
15/12/2009 - Actions gratuites	5 600	-1 400		4 200
05/03/2010 - Actions gratuites	5 600	-1 400		4 200
07/12/2010 - Actions gratuites	5 600			5 600
Au 31 décembre 2012	70 000	-38 500	-5 600	25 900

Rémunération sous forme d'actions gratuites

ACTIONS GRATUITES - Date de décision de l'AGE Date d'attribution par le conseil d'administration	20/12/2007				20/12/2007				20/12/2007			
	23/01/2008				06/06/2008				15/12/2009			
Nombre d'années de vesting	2	3	4	5	2	3	4	5	2	3	4	5
Condition de performance	Non	Non	Non	Non	Non	Non	Non	Non	Non	Non	Non	Non
Nombre total d'actions gratuites attribuées	10 500	10 500	10 500	10 500	1 400	1 400	1 400	1 400	1 400	1 400	1 400	1 400
Valeur de l'action à la date d'octroi (Euros)	8,57	8,57	8,57	8,57	8,57	8,57	8,57	8,57	8,57	8,57	8,57	8,57
Juste valeur d'une action gratuite (Euros)	8,57	8,57	8,57	8,57	8,57	8,57	8,57	8,57	8,57	8,57	8,57	8,57
Valorisation initiale (milliers d'Euros)	90	90	90	90	12	12	12	12	12	12	12	12
Nombre d'actions gratuites au 01/01/2008												
Nombre d'actions gratuites attribuées	10 500	10 500	10 500	10 500	1 400	1 400	1 400	1 400				
Nombre d'actions gratuites annulées												
Nombre d'actions gratuites attribuées définitivement		45 872										
Nombre d'actions gratuites au 31/12/2008	10 500	33 705	10 500	10 500	1 400	1 400	1 400	1 400				
Nombre d'actions gratuites attribuées									1 400	1 400	1 400	1 400
Nombre d'actions gratuites annulées												
Nombre d'actions gratuites attribuées définitivement												
Nombre d'actions gratuites au 31/12/2009	10 500	10 500	10 500	10 500	1 400	1 400	1 400	1 400	1 400	1 400	1 400	1 400
Nombre d'actions gratuites attribuées												
Nombre d'actions gratuites annulées												
Nombre d'actions gratuites attribuées définitivement	-10 500				-1 400							
Nombre d'actions gratuites au 31/12/2010	-	10 500	10 500	10 500	-	1 400	1 400	1 400	1 400	1 400	1 400	1 400
Nombre d'actions gratuites attribuées												
Nombre d'actions gratuites annulées												
Nombre d'actions gratuites attribuées définitivement		-10 500				-1 400			-1 400			
Nombre d'actions gratuites au 31/12/2011	-	-	10 500	1 050	-	-	1 400	1 400	-	1 400	1 400	1 400
Nombre d'actions gratuites attribuées												
Nombre d'actions gratuites annulées												
Nombre d'actions gratuites attribuées définitivement			-10 500				-1 400		-1 400			
Nombre d'actions gratuites au 31/12/2012	-	-	-	10 500	-	-	-	1 400	-	-	1 400	1 400
Charges comptables 2010 (milliers d'Euros)		73				12				15		
Charges comptables 2011 (milliers d'Euros)		42				7				15		
Charges comptables 2012 (milliers d'Euros)		19				4				9		

ACTIONS GRATUITES - Date de décision de l'AGE	20/12/2007				20/12/2007				Total
	05/03/2010				07/12/2010				
Date d'attribution par le conseil d'administration									
Nombre d'années de vesting	2	3	4	5	2	3	4	5	
Condition de performance	Non	Non	Non	Non	Non	Non	Non	Non	
Nombre total d'actions gratuites attribuées	1 400	1 400	1 400	1 400	1 400	1 400	1 400	1 400	64 400
Valeur de l'action à la date d'octroi (Euros)	8,57	8,57	8,57	8,57	8,57	8,57	8,57	8,57	
Juste valeur d'une action gratuite (Euros)	8,57	8,57	8,57	8,57	8,57	8,57	8,57	8,57	
Valorisation initiale (milliers d'Euros)	12	12	12	12	12	12	12	12	552
Nombre d'actions gratuites au 01/01/2008									
Nombre d'actions gratuites attribuées									47 600
Nombre d'actions gratuites annulées									0
Nombre d'actions gratuites attribuées définitivement									45 872
Nombre d'actions gratuites au 31/12/2008									70 805
Nombre d'actions gratuites attribuées									5 600
Nombre d'actions gratuites annulées									0
Nombre d'actions gratuites attribuées définitivement									0
Nombre d'actions gratuites au 31/12/2009									53 200
Nombre d'actions gratuites attribuées	1 400	1 400	1 400	1 400	1 400	1 400	1 400	1 400	11 200
Nombre d'actions gratuites annulées									0
Nombre d'actions gratuites attribuées définitivement									-11 900
Nombre d'actions gratuites au 31/12/2010	1 400	1 400	1 400	1 400	1 400	1 400	1 400	1 400	52 500
Nombre d'actions gratuites attribuées									0
Nombre d'actions gratuites annulées									0
Nombre d'actions gratuites attribuées définitivement									-13 300
Nombre d'actions gratuites au 31/12/2011	1 400	1 400	1 400	1 400	1 400	1 400	1 400	1 400	29 750
Nombre d'actions gratuites attribuées									0
Nombre d'actions gratuites annulées									0
Nombre d'actions gratuites attribuées définitivement	-1 400				-1 400				-16 100
Nombre d'actions gratuites au 31/12/2012	-	1 400	1 400	1 400	-	1 400	1 400	1 400	23 100
Charges comptables 2010 (milliers d'Euros)	13				1				114
Charges comptables 2011 (milliers d'Euros)	15				16				95
Charges comptables 2012 (milliers d'Euros)	10				15				58

Dividendes

La Société n'a distribué aucun dividende au titre des trois derniers exercices clos.

Gestion du capital

La politique du Groupe consiste à maintenir une base de capital solide, afin de préserver la confiance des investisseurs, des créanciers et de soutenir le développement futur de l'activité.

A ce titre un contrat de liquidité a été signé en mars 2012 avec la Banque BIL (anciennement Dexia Securities France). Au 31 décembre 2012, au titre de ce contrat, 62 848 actions propres ont été comptabilisées en déduction des capitaux propres et 301 737,39 euros d'espèces figuraient en actifs financiers long terme.

3.10. Dettes financières long terme

Au 31 décembre 2010, 2011 et 2012, les dettes financières long terme comprennent pour majeure partie des avances remboursables.

Dettes financières	Courant	Non courant	Total	Dont concours bancaires
Avances remboursables	396	2 046	2 441	
Autres dettes financières	23		23	- €
Total dettes financières	419	2 045	2 464	- €

Avances remboursables	K€	Coût historique	
Valeur au 31 décembre 2009	1 458	1 800	
Octroi de l'exercice	618	618	
Remboursement de l'exercice	0		
Subvention	-101		
Charges financières	108		
Valeur au 31 décembre 2010	2 083	2 418	(A)
Octroi de l'exercice	252	252	
Remboursement de l'exercice	0	0	
Actualisation sur octroi de l'exercice	-11		
Charges financières	107	0	
Valeur au 31 décembre 2011	2 431	2 670	(B)
<i>Part à Long terme</i>	<i>1 800</i>		
<i>Part à court terme</i>	<i>631</i>		
Valeur au 31 décembre 2012	2 431	2 670	
Octroi de l'exercice	800	800	
Remboursement de l'exercice	-708	-720	
Actualisation sur octroi de l'exercice	-167		
Charges financières	85	0	
Valeur au 31 décembre 2012	2 441	2 750	(C)
<i>Part à Long terme</i>	<i>2 046</i>		
<i>Part à court terme</i>	<i>396</i>		

Dans le cadre du projet ostéoporose, la Société a conclu un contrat avec Oséo en date du 12 mars 2007, en vertu duquel la Société a bénéficié d'une avance remboursable d'un montant total de 2.250 milliers d'euros pour le développement d'un nouveau système de libération locale et contrôlée des facteurs de croissance pour la régénération osseuse. L'ensemble des conditions techniques et financières ayant été réalisées, la Société a perçu l'intégralité de cette aide remboursable en quatre versements intervenus entre le 15 mars 2007 et le 15 février 2010.

Comme prévu dans le contrat, la Société a remboursé la première échéance pour un montant de 300.000 euros le 05/04/2012. Les termes du contrat prévoyaient au minimum le remboursement d'un montant forfaitaire de 700 000 euros selon les modalités suivantes :

- 300 milliers d'euros au plus tard le 31 mars 2012,
- 400 milliers euros au plus tard le 31 mars 2013.

Le solde de l'avance, soit 1.550 milliers d'euros, sera remboursable en cas de succès technique et/ou commercial constaté par Oséo sur le projet faisant l'objet du financement.

Dans le cadre du projet insuline, la société a conclu deux contrats avec Oséo, chacun en date du 20 juillet 2010, pour le développement d'une insuline humaine rapide : une avance remboursable de 420 milliers d'euros ainsi qu'une subvention de 420 milliers d'euros également. La totalité de ces aides a été perçue fin 2011.

Les résultats de ce projet ayant contribué à la signature du contrat de licence en décembre 2011, la société a remboursé en avril 2012 le montant de 420 milliers d'euros, comme le prévoyait le contrat en cas de succès commercial.

Concernant la subvention FEDER de 420 milliers d'euros, aucune obligation de remboursement de cette subvention n'est prévue par le contrat, sauf en cas de non-respect par la Société de ses obligations, OSEO étant alors en droit d'exiger le remboursement de la subvention accordée.

Enfin, la Société a conclu un nouveau contrat avec OSEO en date du 25 avril 2012 dans le cadre du projet Insuline en vertu duquel ADOCIA a bénéficié d'une avance remboursable de 800 milliers d'euros pour le développement d'une formulation d'insuline humaine à action rapide et l'étude clinique de Phase 2a. L'ensemble des conditions techniques et financières ayant été réalisées, la Société a perçue l'intégralité de cette aide remboursable le 30 avril 2012.

La juste valeur de cette nouvelle avance reçue a été déterminée sur la base d'un taux d'intérêt de 3%.

(A)	31/12/2010	Inférieur à 1 an	De 2 à 5 ans	A plus de 5 ans
Avance Ostéoporose	2 250	0	700	1 550
Avance Insuline	168	0	168	0

(B)	31/12/2011	Inférieur à 1 an	De 2 à 5 ans	A plus de 5 ans
Avance Ostéoporose	2 250	300	400	1 550
Avance Insuline	420	420		0

(C)	31/12/2012	Inférieur à 1 an	De 2 à 5 ans	A plus de 5 ans
Avance Ostéoporose	1 950	400	1 550	
Avance Insuline (2012)	800	0	130	670

3.11. Provisions

PROVISIONS (K€)	Avantages au personnel	Autres provisions LT	Provisions pour risques et charges - part à moins d'un an	Total
Valeur au 31 décembre 2010	98	250		348
Dotations	19	60		79
Reprise avec utilisation		-295		-295
Reprises sans utilisation				
Valeur au 31 décembre 2011	117	16		133
Dotations	81			81
Reprise avec utilisation		-16		-16
Reprises sans utilisation				
Valeur au 31 décembre 2012	198			198

Les reprises de l'exercice portent pour l'essentiel sur des ré estimations des engagements potentiels de la Société à l'égard des tiers avec lesquelles il est en litige.

Indemnités de départ à la retraite :

La provision pour indemnités de départ à la retraite a été estimée sur la base des dispositions prévues par la convention collective applicable, à savoir la convention collective 176.

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

IDR	31/12/2012	31/12/2011	31/12/2010
(K€)			
Hypothèses			
Taux d'actualisation	3,0%	3,5%	3,5%
Taux d'augmentation des salaires			
Âge de départ à la retraite	67	67	67
Hypothèse de départ	Initiative du salarié	Initiative du salarié	Initiative du salarié
Turnover	Moyen ou Fort selon catégories	Moyen ou Fort selon catégories	Moyen ou Fort selon catégories
Taux de charges			
Provision			
Valeur actuelle des engagements	198	118	98
Versements à un fonds			
Provision comptabilisée au bilan	198	118	98
Coût des services passés de la période	81	20	28
Charge actuarielle			
Charge annuelle	81	20	28

3.12. Fournisseurs et autres passifs courants

Les passifs courants de la Société s'analysent comme suit :

(K€)	31/12/2012	31/12/2011	31/12/2010
Comptes auxiliaires	2 076	756	488
Effets à payer			
Factures non parvenues	1 748	916	743
Fournisseurs	3 825	1 672	1 230
Clients créditeurs			
Dettes fiscales et sociales	1 463	1 294	644
Autres dettes	12	7	5
Produits constatés d'avance	5 636	7 618	67
Autres Passifs courants	7 111	8 918	716
Total Passifs Courants Exploitation	10 936	10 590	1 946

Les produits constatés d'avance (5,6 Millions d'euros) concernent principalement le retraitement de l'*up-front payment* de 10 Millions de dollars reçus du partenaire suite à la signature du contrat de licence et étalé sur la durée de celui-ci (cf notes 1.2 et 3.16)

L'intégralité des dettes fournisseurs et des autres passifs courants a une échéance à moins d'un an.

Les dettes fiscales et sociales se décomposent de la façon suivante :

DETTES FISCALES ET SOCIALES (K€)	31/12/2012	31/12/2011	31/12/2010
Rémunérations dues	684	448	303
Dettes auprès des organismes sociaux	709	483	294
Taxe sur la valeur ajoutée	2		6
Autres dettes fiscales et sociales	80	362	41
Dettes fiscales et sociales	1 475	1 294	644

3.13. Passifs financiers

(K€)	31/12/2010		
	Valeur au bilan	Juste valeur	Ventilation par catégorie Juste valeur Dettes au coût par résultat amorti
Avances remboursables	2 083	2 083	2 083
Total passifs financiers non courants	2 083	2 083	2 083
Dettes fournisseurs et comptes rattachés	1 230	1 230	1 230
Autres dettes	5	5	5
Produits constatés d'avance	67	67	67
Total passifs financiers courants	1 302	1 302	1 302
Total passifs Financiers	3 385	3 385	3 385

(K€)	31/12/2011		
	Valeur au bilan	Juste valeur	Ventilation par catégorie Juste valeur Dettes au coût par résultat amorti
Avances remboursables	1 800	1 800	1 800
Dettes financières	23	23	23
Total passifs financiers non courants	1 823	1 823	1 823
Avances remboursables court terme	629	629	629
Dettes financières court terme	23	23	23
Autres passifs financiers courants	108	108	108
Dettes fournisseurs et comptes rattachés	1 672	1 672	1 672
Autres dettes	1 300	1 300	1 300
Produits constatés d'avance	7 618	7 618	7 618
Total passifs financiers courants	11 350	11 350	11 350
Total passifs Financiers	13 173	13 173	13 173

(K€)	31/12/2012		
	Valeur au bilan	Juste valeur	Ventilation par catégorie
			Juste valeur par résultat Dettes au coût amorti
Avances remboursables	2 046	2 046	2 046
Dettes financières			
Total passifs financiers non courants	2 046	2 046	2 046
Avances remboursables court terme	396	396	396
Dettes financières court terme	23	23	23
Dettes fournisseurs et comptes rattachés	3 824	3 824	3 824
Autres dettes	1 475	1 475	1 475
Produits constatés d'avance	5 636	5 636	5 636
Total passifs financiers courants	11 354	11 354	11 354
Total passifs Financiers	13 400	13 400	13 400

3.14. Résultat opérationnel

COMPTE DE RESULTAT (K€)	Notes	31/12/2012	31/12/2011	31/12/2010
Contrats de recherches et revenus de licences	3.16	3 995	1 551	111
Subventions, financements publics et crédit	3.17	3 241	2 236	2 036
Produits		7 236	3 787	2 147
Achats consommés		-834	-434	-341
Charges de personnel	3.19	-4 934	-4 047	-3 130
Charges externes	3.18	-7 050	-5 169	-3 192
Impôts et taxes		-69	-62	-21
Dotation aux amortissements & provisions	3.20	-419	-151	-101
Autres produits et charges opérationnels				
Charges opérationnelles		-13 306	-9 862	-6 784
Résultat opérationnel courant		-6 070	-6 074	-4 637
Charges et produits opérationnels non courants				0
Résultat opérationnel		-6 070	-6 074	-4 637

Répartition des charges par destination :

CHARGES PAR DESTINATION (K€)	31/12/2012	31/12/2011	31/12/2010
Frais de recherche et développement	-11 784	-8 568	-5 927
Coûts administratifs	-1 522	-1 294	-857
Charges opérationnelles	-13 306	-9 862	-6 784

Les frais de recherches et développements se décomposent comme suit :

FRAIS DE RECHERCHE ET DEVELOPPEMENT (K€)	31/12/2012	31/12/2011	31/12/2010
Achats consommés	-826	-434	-341
Charges de personnel	-4 080	-3 264	-2 565
Charges externes	-6 474	-4 698	-2 921
Impôts et taxes	-57	-50	-17
Dotation aux amortissements & provisions	-347	-121	-83
Total frais de recherche et développement	-11 784	-8 568	-5 927

3.15. Chiffre d'affaires

CHIFFRE D'AFFAIRES (K€)	31/12/2012	31/12/2011	31/12/2010
Contrats de recherche	1 892	1 472	111
Revenus de licences	2 104	79	
Autres			
Total	3 995	1 551	111

Le chiffre d'affaires est composé :

- Au titre des Contrats de recherche : des revenus générés au titre de prestations de recherche effectués pour des partenaires,
- Au titre des licences : l'impact de l'étalement, sur la période de développement prévue, de « l'up-front payment » dû par Lilly à la signature du contrat de licence.

3.16. Autres revenus

AUTRES REVENUS (K€)	31/12/2012	31/12/2011	31/12/2010
Financements de projets	167	73	567
Crédit impôt recherche	3 061	2 163	1 459
Autres	13		10
Total	3 241	2 236	2 036

3.17. Autres achats et charges externes

Ce sont principalement les études in-vivo, les études cliniques, les loyers ainsi que toutes les charges de fonctionnement de la Société. Les charges d'études cliniques sont apparues en 2009 avec le lancement des phases d'essais cliniques.

3.18. Charges de personnel

Les charges de personnel se répartissent de la manière suivante :

CHARGES DE PERSONNEL	31/12/2012	31/12/2011	31/12/2010
(K€)			
Salaires et indemnités	3 554	2 882	2 539
Charges sociales	1 380	1 165	591
Total Charges de personnel	4 934	4 046	3 130

EFFECTIFS	31/12/2012	31/12/2011	31/12/2010
Techniciens	37	31	26
Cadres	34	25	26
Effectif total	71	56	52

Au 31 décembre 2012, la Société comptait 24 chercheurs titulaires d'un doctorat. Plus de 80% des effectifs sont directement affectés aux opérations de recherche et développement.

Le nombre d'heures de droit individuel à la formation acquis à fin décembre 2012 s'élève à 3.822 heures. Il a été considéré comme non significatif et n'a donc pas fait l'objet d'une provision.

3.19. Amortissements et pertes de valeurs

Les dotations nettes aux amortissements et aux provisions s'analysent de la façon suivante :

AMORTISSEMENT ET PERTE DE VALEUR	31/12/2012	31/12/2011	31/12/2010
(K€)			
Dotations immobilisations corporelles	332	302	320
Dotations immobilisations incorporelles		41	12
Dotations immobilisations crédit-bail	23	22	
Amortissement et provisions sur Immobilisations	355	365	332
Provisions pour risques et charges (dotations)	81	79	106
Provisions sur actif circulant (dotations)			
Reprises	-16	-294	-337
Dotations/Reprises aux Amortissements et Provisions	419	150	101

3.20. Résultat financier

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

RESULTAT FINANCIER	31/12/2012	31/12/2011	31/12/2010
(K€)			
Produits de trésorerie et équivalents de trésorerie	142	44	12
Intérêts calculés sur avances conditionnées	-100	-107	-108
Coût de l'endettement financier net	42	-63	-96
Pertes et Gains de change			
Autres produits et charges financières	33	-1	2
Résultat financier	76	-64	-94

3.21. Impôts sur les sociétés

Compte tenu de son résultat fiscal et de la réglementation limitant l'imputation des déficits fiscaux, la société n'est pas imposable en 2012.

Le passage du résultat avant impôt à la charge réelle d'impôt se décompose ainsi :

(K€)	31/12/2012	31/12/2011	31/12/2010
Résultat avant impôt	-5 995	-6 139	-4 731
Impôt théorique au taux de 34,43%	2 064	2 114	1 629
Différences permanentes	1 725	713	486
Déficit fiscal non activé corrigé de la fiscalité différée	-3 789	-3 142	-2 115
Charge d'impôt réelle	0	-316	0
<i>Taux d'impôt réel</i>	<i>0%</i>	<i>5%</i>	<i>0%</i>

Aucun actif d'impôt n'a été reconnu, la Société n'étant pas en mesure de déterminer de façon suffisamment fiable à quel horizon elle pourra résorber ses déficits.

3.22. Résultat par action

	31/12/2012	31/12/2011	31/12/2010
Résultat net consolidé (K€)	-5 995	-6 454	-4 731
Nombre moyens d'actions	5 985 079	4 455 467	4 029 653
Résultat net par action (€)	-1,0	-1,4	-1,2

Les instruments de capitaux propres en circulation ne sont pas intégrés dans le calcul du résultat par action car en raison des pertes de la Société sur les exercices, ils sont considérés comme anti-dilutifs.

4. Parties liées et rémunération des mandataires sociaux

Aucun avantage à court terme ou postérieur à l'emploi n'est octroyé aux organes d'administration et de surveillance.

Les rémunérations versées aux organes d'administration et de surveillance sont décrites dans le tableau ci-après.

(K€)	31/12/2012	31/12/2011	31/12/2010
Rémunérations brutes fixes	351	329	318
Rémunérations brutes variables	180	25 570	76
Avantage en nature	8	6	
Jetons de présence	12		
Total	551	25 905	393

5. Objectifs et politiques de gestion des risques financiers

Risque de change

Le risque de change est le risque que la juste valeur ou les flux de trésorerie futurs d'un instrument financier fluctue en raison d'une variation des taux de changes. La stratégie de la Société est de favoriser l'euro comme devise dans le cadre de la signature de ses contrats. Jusqu'en 2012, la Société était peu exposée à la variation du taux de change euro dollar US. Du fait de la signature fin 2011 de l'accord de licence et de collaboration avec le groupe pharmaceutique américain Eli Lilly, la société peut être amenée à réaliser des opérations de couvertures de change euro-dollar US et à conclure des opérations de vente à terme.

La Société ne peut exclure qu'une augmentation importante de son activité résulte dans une plus grande exposition au risque de change. La Société envisagera alors de recourir à nouveau à une politique adaptée de couverture de ces risques.

Risque de crédit

Les créances liées aux subventions publiques et crédit d'impôt recherche présentent un risque de crédit jugé non significatif au regard de l'historique de la société, cf note 3.8.

Le risque de crédit lié à la trésorerie, aux équivalents de trésorerie et aux instruments financiers courants n'est pas significatif en regard de la qualité des institutions financières co-contractantes.

Concernant ses clients, la Société n'a pas de concentration importante de risque de crédit. Elle a mis en place des politiques lui permettant de s'assurer que ses clients ont un historique de risque de crédit approprié.

Risque de liquidité

Le financement de la Société est réalisé dans le cadre d'une politique mise en œuvre par la Direction Financière.

La structure du financement de la Société est principalement basée sur des fonds propres, le recours à des financements publics (OSEO) et une introduction en bourse.

Risque de taux

La Société ne présente pas d'endettement auprès d'établissement financier et ne présente donc aucun risque de taux.

Risque sur actions

La Société ne détient pas de participations non consolidées ou de titres de placement négociables sur un marché réglementé.

6. Engagements hors bilan

6.1. Engagement en matière de locations simples non résiliables

La Société disposait de ces locaux en vertu d'une convention d'occupation précaire conclue avec la Société Anonyme de Construction de la Ville de Lyon (dite SACVL) pour une durée maximum de 5 années, ayant commencé à courir le 1er juillet 2006 et qui a pris fin le 30 juin 2011

Depuis le 13 octobre 2011, le Grand Lyon a repris la gestion de la pépinière d'entreprise où est implantée la société ; et ce à la place de la SACVL.

Un nouveau bail a donc été signé qui engage la société pour une durée de 3 ans fermes.

A l'issue de cette première période, et en l'absence d'une offre adaptée ou équivalente sur le site BioParc à Lyon ou autre, proposée au maximum six mois avant la fin du bail, ce-dernier sera renouvelé par tacite reconduction pour une durée de 3 ans.

A l'issue de la première période de renouvellement, le propriétaire aura la possibilité de mettre un terme au bail moyennant un préavis de six mois.

Le loyer annuel s'élève à 275 735.38 euros Ht, auquel s'ajoutent les provisions pour charges pour un montant de 100 750 Ht/m² annuel.

Le loyer concernant les 20 emplacements de parking s'élève quant à lui à 8.026 euros.

Un dépôt de garantie de 22 977.94euros a été versé en fin d'année.

20.2 Rapports des commissaires aux comptes sur les comptes sociaux établis en normes IFRS pour l'exercice clos le 31 décembre 2012

Adocia

Exercice clos le 31 décembre 2012

**Rapport d'audit des commissaires aux comptes
sur les comptes annuels établis selon le référentiel IFRS tel qu'adopté
dans l'Union Européenne**

ODICEO
115, boulevard Stalingrad
B.P. 52038
69616 Villeurbanne Cedex
S.A. au capital de € 275.000

Commissaire aux Comptes
Membre de la compagnie
régionale de Lyon

ERNST & YOUNG et Autres
Tour Oxygène
10-12 boulevard Marius Vivier Merle
69393 Lyon Cedex 03
S.A.S. à capital variable

Commissaire aux Comptes
Membre de la compagnie
régionale de Versailles

Adocia

Exercice clos le 31 décembre 2012

Rapport d'audit des commissaires aux comptes sur les comptes annuels établis selon le référentiel IFRS tel qu'adopté dans l'Union Européenne

Au Président du Conseil d'Administration,

En notre qualité de commissaires aux comptes de la société et en réponse à votre demande, nous avons effectué un audit des comptes annuels établis selon le référentiel IFRS tel qu'adopté dans l'Union Européenne, tels qu'ils sont joints au présent rapport.

Ces comptes annuels établis selon le référentiel IFRS tel qu'adopté dans l'Union Européenne ont été arrêtés par le 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 les 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 selon le référentiel IFRS tel qu'adopté dans l'Union Européenne 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, au 31 décembre 2012, ainsi que le résultat de ses opérations pour la période du 1^{er} janvier 2012 au 31 décembre 2012.

Villeurbanne et Lyon, le 27 mars 2013.

ODICEO

Les Commissaires aux Comptes

ERNST & YOUNG et Autres

Sylvain Boccon-Gibod

Sylvain Lauria

20.3 Comptes sociaux établis (normes françaises) pour les exercices clos les 31 décembre 2010, 2011 et 2012

Bilan Actif en €	31/12/2012			31/12/2011	31/12/2010
	Montant Brut	Amort. et provisions	Montant Net Normes françaises	Montant Net Normes françaises	Montant Net Normes françaises
CAPITAL SOUSCRIT NON APPELÉ					
IMMOBILISATIONS INCORPORELLES					
Frais d'établissement	11 085	11 085			
Frais de développement					
Concession, brevets et droits similaires	63 228	49 939	13 290	6 453	2 814
Fonds commercial					
Autres immobilisations incorporelles					
Avances et acomptes sur immobilisations incorporelles					
TOTAL immobilisations incorporelles :	74 313	61 024	13 290	6 453	2 814
IMMOBILISATIONS CORPORELLES					
Terrains					
Constructions					
Installations techniques, matériel et outillage industriel	1 439 551	884 718	554 833	378 264	475 462
Autres immobilisations corporelles	995 029	634 959	360 071	133 208	161 039
Immobilisations en cours				145 900	
Avances et acomptes					
TOTAL immobilisations corporelles :	2 434 580	1 519 676	914 904	657 371	636 501
IMMOBILISATIONS FINANCIÈRES					
Participations évaluées par mise en équivalence					
Autres participations					
Créances rattachées à des participations					
Autres titres immobilisés					
Prêts					
Autres immobilisations financières	1 027 669	88 009	939 661	400	26 841
TOTAL immobilisations financières :	1 027 669	88 009	939 661	400	26 841
ACTIF IMMOBILISÉ	3 536 562	1 668 708	1 867 854	664 225	666 156
STOCKS ET EN-COURS					
Matières premières et approvisionnement	102 712		102 712	92 646	112 394
Stocks d'en-cours de production de biens					
Stocks d'en-cours production de services					
Stocks produits intermédiaires et finis					
Stocks de marchandises					
TOTAL stocks et en-cours :	102 712		102 712	92 646	112 394
CRÉANCES					
Avances, acomptes versés sur commandes	12 330		12 330	26 403	11 199
Créances clients et comptes rattachés	315 523		315 523	7 930 734	1 273
Autres créances	4 108 671		4 108 671	2 714 423	2 092 886
Capital souscrit et appelé, non versé					
TOTAL créances :	4 436 524		4 436 524	10 671 559	2 105 358
DISPONIBILITÉS ET DIVERS					
Valeurs mobilières de placement	11 511 523		11 511 523	5 773 472	11 895 247
Disponibilités	18 928 392		18 928 392	99 301	91 581
Charges constatées d'avance	348 108		348 108	148 792	108 070
TOTAL disponibilités et divers :	30 788 023		30 788 023	6 021 565	12 094 897
ACTIF CIRCULANT	35 327 259		35 327 259	16 785 771	14 312 650
Frais d'émission d'emprunts à étaler					
Primes remboursement des obligations					
Écarts de conversion actif	5 478		5 478	1 385	1 053
TOTAL GÉNÉRAL	38 869 299	1 668 708	37 200 591	17 451 381	14 979 858

Bilan	Passif en €	31/12/2012	31/12/2011	31/12/2010
		Montant Net Normes françaises	Montant Net Normes françaises	Montant Net Normes françaises
SITUATION NETTE				
Capital social ou individuel	dont versé	619 788	445 871	444 541
Primes d'émission, de fusion, d'apport,...		49 792 751	24 634 280	24 635 610
Écarts de réévaluation	dont écart d'équivalence			
Réserve légale				
Réserves statutaires ou contractuelles				
Réserves réglementées				
Autres réserves				
Report à nouveau		-13 287 960	-14 642 947	-10 103 914
Résultat de l'exercice		-8 028 942	1 354 987	-4 539 033
TOTAL situation nette :		29 095 637	11 792 191	10 437 204
SUBVENTIONS D'INVESTISSEMENT				
PROVISIONS RÉGLEMENTÉES				
CAPITAUX PROPRES		29 095 637	11 792 191	10 437 204
Produits des émissions de titres participatifs				
Avances conditionnées		2 750 000	2 670 000	2 418 000
AUTRES FONDS PROPRES		2 750 000	2 670 000	2 418 000
Provisions pour risques		5 478	17 385	1 038
Provisions pour charges				250 513
PROVISIONS POUR RISQUES ET CHARGES		5 478	17 386	251 551
DETTES FINANCIÈRES				
Emprunts obligataires convertibles				
Autres emprunts obligataires				
Emprunts et dettes auprès des établissements de crédit				
Emprunts et dettes financières divers				
TOTAL dettes financières :				
AVANCES ET ACOMPTES RECUS SUR COMMANDES EN COURS				
DETTES DIVERSES		3 828 384	1 671 682	1 201 448
Dettes fournisseurs et comptes rattachés		1 463 422	1 293 598	599 944
Dettes fiscales et sociales				
Dettes sur immobilisations et comptes rattachés				
Autres dettes		12 000	6 500	5 000
TOTAL dettes diverses :		5 303 807	2 971 780	1 806 391
PRODUITS CONSTATÉS D'AVANCE				66 667
DETTES		5 303 807	2 971 780	1 873 058
Ecart de conversion passif		45 669	24	45
TOTAL GÉNÉRAL		37 200 591	17 451 381	14 979 858

Compte de Résultat	31/12/2012			31/12/2011	31/12/2010
	France	Export	Montant Net Normes françaises	Montant Net Normes françaises	Montant Net Normes françaises
Ventes de marchandises					
Production vendue de services	12 181	2 013 076	2 025 257	9 169 485	119 657
Chiffres d'affaires nets	12 181	2 013 076	2 025 257	9 169 485	119 657
Production stockée					
Production immobilisée					
Subventions d'exploitation			5 220	60 767	466 051
Reprises sur amortissements et provisions, transfert de charges			50 253	352 799	382 425
Autres produits			167	1 046	9
PRODUITS D'EXPLOITATION			2 080 896	9 584 097	968 143
CHARGES EXTERNES					
Achats de marchandises [et droits de douane]					
Variation de stock de marchandises					
Achats de matières premières et autres approvisionnement			843 822	414 225	397 662
Variation de stock [matières premières et approvisionnement]			-10 066	19 748	-58 335
Autres achats et charges externes			7 060 142	5 264 989	3 296 127
TOTAL charges externes :			7 893 898	5 698 962	3 635 454
IMPOTS, TAXES ET VERSEMENTS ASSIMILÉS			68 877	68 722	32 460
CHARGES DE PERSONNEL					
Salaires et traitements			3 530 823	2 805 730	2 372 748
Charges sociales			1 379 935	1 149 975	556 110
TOTAL charges de personnel :			4 910 758	3 955 706	2 928 858
DOTATIONS D'EXPLOITATION					
Dotations aux amortissements sur immobilisations			328 024	302 950	331 925
Dotations aux provisions sur immobilisations				44 278	
Dotations aux provisions sur actif circulant					
Dotations aux provisions pour risques et charges				16 000	77 904
TOTAL dotations d'exploitation :			328 024	363 229	409 829
AUTRES CHARGES D'EXPLOITATION			24 179	12	26
CHARGES D'EXPLOITATION			13 225 735	10 086 631	7 006 628
RÉSULTAT D'EXPLOITATION			-11 144 839	-502 533	-6 038 485
Bénéfice attribué ou perte transférée					
Perte supportée ou bénéfice transféré					
PRODUITS FINANCIERS					
Produits financiers de participation			47 637	10 052	
Produits des autres valeurs mobilières et créances de l'actif immobilisé			47 228		
Autres intérêts et produits assimilés			1 410		
Reprises sur provisions et transferts de charges				1 444	
Produits nets sur cessions de valeurs mobilières de placement			21 195	3 114	2 734
			35 425	35 969	3 366
			152 895	50 580	6 100
CHARGES FINANCIÈRES					
Dotations financières aux amortissements et provisions			88 009	6	1 038
Intérêts et charges assimilées			5 571	1 385	
Différences négatives de change			12 293	11 458	4 423
Charges nettes sur cessions de valeurs mobilières de placement				3 837 860	
			105 873	3 850 709	5 461
RÉSULTAT FINANCIER			47 022	-3 800 130	639
RÉSULTAT COURANT AVANT IMPOTS			-11 097 817	-4 302 663	-6 037 847
PRODUITS EXCEPTIONNELS					
Produits exceptionnels sur opérations de gestion			204		
Produits exceptionnels sur opérations en capital				59	149
Reprises sur provisions et transferts de charges			16 000	3 818 965	41 371
			16 204	3 819 024	41 519
CHARGES EXCEPTIONNELLES					
Charges exceptionnelles sur opérations de gestion					
Charges exceptionnelles sur opérations en capital			16 000	270	1 473
Dotations exceptionnelles aux amortissements et provisions				16 556	
			16 000	16 826	1 473
RÉSULTAT EXCEPTIONNEL			204	3 802 198	40 046
Participation des salariés aux résultats de l'entreprise					
Impôts sur les bénéfices			-3 068 671	-1 855 452	-1 458 768
TOTAL DES PRODUITS			2 249 995	13 453 701	1 015 761
TOTAL DES CHARGES			10 278 937	12 098 714	5 554 794
BÉNÉFICE OU PERTE			-8 028 942	1 354 987	-4 539 033

Immobilisations

RUBRIQUES	Période du 1/01/2012 au 31/12/2012			Période du 1/01/2012 au 31/12/2012			
	Valeur brute début exercice	Augmentations par réévaluation	Acquisitions apports, création virements	Diminutions par virement	Diminutions par cessions mises hors service	Valeur brute fin d'exercice	Réévaluations légales
IMMOBILISATIONS INCORPORELLES							
Frais d'établissement et de développement	11 085					11 085	
Autres immobilisations incorporelles	46 965		16 263			63 228	
TOTAL immobilisations incorporelles :	58 050		16 263			74 313	
IMMOBILISATIONS CORPORELLES							
Terrains							
Constructions sur sol propre							
Constructions sur sol d'autrui							
Constructions installations générales							
Installations techniques et outillage industriel	1 074 194		365 356			1 439 551	
Installations générales, agencements et divers	295 251		235 349			530 600	
Matériel de transport							
Matériel de bureau, informatique et mobilier	347 926		121 363		4 820	464 469	
Emballages récupérables et divers							
Immobilisations corporelles en cours	145 900			145 900			
Avances et acomptes							
TOTAL immobilisations corporelles :	1 863 271		722 068	145 900	4 820	2 434 620	
IMMOBILISATIONS FINANCIÈRES							
Participations évaluées par mises en équivalence							
Autres participations							
Autres titres immobilisés							
Prêts et autres immobilisations financières	400		1 027 269		0	1 027 669	
TOTAL immobilisations financières :	400		1 027 269			1 027 669	
TOTAL GÉNÉRAL	1 921 721		1 765 601	145 900	4 820	3 536 602	

RUBRIQUES	Période du 1/01/2011 au 31/12/2011			Période du 1/01/2011 au 31/12/2011			
	Valeur brute début exercice	Augmentations par réévaluation	Acquisitions apports, création virements	Diminutions par virement	Diminutions par cessions mises hors service	Valeur brute fin d'exercice	Réévaluations légales
IMMOBILISATIONS INCORPORELLES							
Frais d'établissement et de développement	11 085					11 085	
Autres immobilisations incorporelles	35 382		11 583			46 965	
TOTAL immobilisations incorporelles :	46 467		11 583			58 050	
IMMOBILISATIONS CORPORELLES							
Terrains							
Constructions sur sol propre							
Constructions sur sol d'autrui							
Constructions installations générales							
Installations techniques et outillage industriel	991 211		82 983			1 074 194	
Installations générales, agencements et divers	250 223		45 028			295 251	
Matériel de transport							
Matériel de bureau, informatique et mobilier	307 985		42 236		2 295	347 926	
Emballages récupérables et divers							
Immobilisations corporelles en cours			145 900			145 900	
Avances et acomptes							
TOTAL immobilisations corporelles :	1 549 419		316 147		2 295	1 863 271	
IMMOBILISATIONS FINANCIÈRES							
Participations évaluées par mises en équivalence							
Autres participations	400		6		406		
Autres titres immobilisés							
Prêts et autres immobilisations financières	26 841		151		26 592	400	
TOTAL immobilisations financières :	27 241		157		26 998	400	
TOTAL GÉNÉRAL	1 623 126		327 887		29 293	1 921 721	

RUBRIQUES	Période du 1/01/2010 au 31/12/2010			Période du 1/01/2010 au 31/12/2010			
	Valeur brute début exercice	Augmentations par réévaluation	Acquisitions apports, création virements	Diminutions par virement	Diminutions par cessions mises hors service	Valeur brute fin d'exercice	Réévaluations légales
IMMOBILISATIONS INCORPORELLES							
Frais d'établissement et de développement	11 085					11 085	
Autres immobilisations incorporelles	32 384		2 998			35 382	
TOTAL immobilisations incorporelles :	43 469		2 998			46 467	
IMMOBILISATIONS CORPORELLES							
Terrains							
Constructions sur sol propre							
Constructions sur sol d'autrui							
Constructions installations générales							
Installations techniques et outillage industriel	896 478		96 533		1 800	991 211	
Installations générales, agencements et divers	246 647		3 576			250 223	
Matériel de transport							
Matériel de bureau, informatique et mobilier	288 055		32 974		13 044	307 985	
Emballages récupérables et divers							
Immobilisations corporelles en cours							
Avances et acomptes							
TOTAL immobilisations corporelles :	1 431 179		133 083		14 844	1 549 419	
IMMOBILISATIONS FINANCIÈRES							
Participations évaluées par mises en équivalence							
Autres participations	400					400	
Autres titres immobilisés							
Prêts et autres immobilisations financières	26 367	186	474			26 841	
TOTAL immobilisations financières :	26 767		474			27 241	
TOTAL GÉNÉRAL	1 501 415		136 556		14 844	1 623 126	

Amortissements

SITUATIONS ET MOUVEMENTS DE L'EXERCICE	Période du 1/01/2012 au 31/12/2012						
	Montant début exercice	Augmentations dotations	Diminutions reprises	Montant fin exercice	Amortissements linéaires	Amortissements dégressifs	Amortissements exceptionnels
IMMOBILISATIONS INCORPORELLES							
Frais d'étab. et de développement.	11 085			11 085	11 085		
Autres immobilisations incorporelles	40 512	9 427	0	49 939	49 939		
TOTAL immobilisations incorporelles :	51 598	9 427		61 024	61 024		
IMMOBILISATIONS CORPORELLES							
Terrains							
Constructions sur sol propre							
Constructions sur sol d'autrui							
Constructions installations générales							
Installations techn. et outillage industriel	695 931	188 788	0	884 718	884 718		
Installations générales, agencements et divers	251 657	71 434	0	323 091	323 091		
Matériel de transport							
Mat. de bureau, informatique et mobil.	258 312	58 375	4 820	311 867	311 867		
Emballages récupérables et divers							
TOTAL immobilisations corporelles :	1 205 900	318 597	4 820	1 519 676	1 519 676		
Frais d'acquisition de titres de participations							
TOTAL GÉNÉRAL	1 257 496	328 024	4 820	1 580 700	1 580 700		

SITUATIONS ET MOUVEMENTS DE L'EXERCICE	Période du 1/01/2011 au 31/12/2011						
	Montant début exercice	Augmentations dotations	Diminutions reprises	Montant fin exercice	Amortissements linéaires	Amortissements dégressifs	Amortissements exceptionnels
IMMOBILISATIONS INCORPORELLES							
Frais d'étab. et de développement.	11 085			11 085	11 085		
Autres immobilisations incorporelles	32 567	7 944		40 512	40 512		
TOTAL immobilisations incorporelles :	43 652	7 944		51 598	51 598		
IMMOBILISATIONS CORPORELLES							
Terrains							
Constructions sur sol propre							
Constructions sur sol d'autrui							
Constructions installations générales							
Installations techn. et outillage industriel	515 749	180 181		695 931	695 931		
Installations générales, agencements et divers	197 468	54 189		251 657	251 657		
Matériel de transport							
Mat. de bureau, informatique et mobil.	199 701	60 635	2 025	258 312	258 312		
Emballages récupérables et divers							
TOTAL immobilisations corporelles :	912 918	295 006	2 025	1 205 900	1 205 900		
Frais d'acquisition de titres de participations							
TOTAL GÉNÉRAL	956 571	302 950	2 025	1 257 496	1 257 496		

SITUATIONS ET MOUVEMENTS DE L'EXERCICE	Période du 1/01/2010 au 31/12/2010						
	Montant début exercice	Augmentations dotations	Diminutions reprises	Montant fin exercice	Amortissements linéaires	Amortissements dégressifs	Amortissements exceptionnels
IMMOBILISATIONS INCORPORELLES							
Frais d'étab. et de développement.	11 085			11 085	11 085		
Autres immobilisations incorporelles	20 670	11 897		32 567	32 567		
TOTAL immobilisations incorporelles :	31 755	11 897		43 652	43 652		
IMMOBILISATIONS CORPORELLES							
Terrains							
Constructions sur sol propre							
Constructions sur sol d'autrui							
Constructions installations générales							
Installations techn. et outillage industriel	336 411	181 139	1 800	515 749	515 749		
Installations générales, agencements et divers	127 873	69 595		197 468	197 468		
Matériel de transport							
Mat. de bureau, informatique et mobil.	141 978	69 294	11 570	199 701	199 701		
Emballages récupérables et divers							
TOTAL immobilisations corporelles :	606 261	320 027	13 370	912 918	912 918		
Frais d'acquisition de titres de participations							
TOTAL GÉNÉRAL	638 017	331 925	26 740	956 571	956 571		

Provisions Inscrites au Bilan

ADOCIA

RUBRIQUES	Période du 1/01/2010 au 31/12/2010			Période du 1/01/2011 au 31/12/2011			Période du 1/01/2012 au 31/12/2012			
	Montant début exercice	Augmentations dotations	Diminutions reprises	Montant fin exercice	Augmentations dotations	Diminutions reprises	Montant fin exercice	Augmentations dotations	Diminutions reprises	Montant fin exercice
Prov. pour reconstitution des gisements										
Provisions pour investissement										
Provisions pour hausse des prix										
Amortissements dérogatoires										
Dont majorations exceptionnelles de 30%										
Provisions fiscales pour implantation à l'étranger constituées avant le 1.1.1992										
Provisions fiscales pour implantation à l'étranger constituées après le 1.1.1992										
Provisions pour prêts d'installation										
Autres provisions réglementées										
PROVISIONS RÉGLEMENTÉES										
Provisions pour litiges										
Prov. pour garant. données aux clients										
Prov. pour pertes sur marchés à terme										
Provisions pour amendes et pénalités										
Provisions pour pertes de change		1 038		1 038	1 385	1 038	1 385	5 478	1 385	5 478
Prov. pour pensions et obligat. simil.										
Provisions pour impôts										
Prov. pour renouvellement des immo.										
Provisions pour gros entretien et grandes révisions										
Provisions pour charges sociales et fiscales sur congés à payer										
Autres prov. pour risques et charges	510 040	77 904	337 431	250 513	60 278	294 791	16 000		16 000	
PROV. POUR RISQUES ET CHARGES	510 040	78 942	337 431	251 551	61 663	295 829	17 386	5 478	17 386	5 478
Prov. sur immobilisations incorporelles										
Prov. sur immobilisations corporelles										
Prov. sur immo. titres mis en équival.										
Prov. sur immo. titres de participation										
Prov. sur autres immo. financières	400			400						
Provisions sur stocks et en cours										
Provisions sur comptes clients										
Autres provisions pour dépréciation	3 843 779			3 802 409						
PROVISIONS POUR DÉPRÉCIATION	3 844 179			3 802 809						
TOTAL GÉNÉRAL	4 354 219	78 942	337 431	4 054 360	61 663	295 829	17 386	5 478	17 386	5 478

État des Échéances des Créances et Dettes

ADOCIA

Période du 01/01/2012 au 31/12/2012								
ÉTAT DES CRÉANCES	Montant brut	A 1 an au plus	A plus d'1 an	ÉTAT DES DETTES	Montant brut	A 1 an au plus	A plus d'1 an et 5 ans au plus	A plus de 5 ans
DE L'ACTIF IMMOBILISÉ								
Créances rattachées à des participations				Emprunts obligataires convertibles				
Prêts				Autres emprunts obligataires				
Autres immobilisations financières	1 027 669		1 027 669	Après des établissements de crédit :				
TOTAL de l'actif immobilisé :	1 027 669		1 027 669	- à 1 an maximum à l'origine				
				- à plus d' 1 an à l'origine				
DE L'ACTIF CIRCULANT				Emprunts et dettes financières divers				
Clients douteux ou litigieux				Fournisseurs et comptes rattachés	3 828 384	3 828 384		
Autres créances clients	315 523	315 523		Personnel et comptes rattachés	684 000	684 000		
Créance représent. de titres prêtés ou remis en garantie				Sécurité sociale et autres organismes	709 193	709 193		
Personnel et comptes rattachés				Impôts sur les bénéficiaires				
Sécurité sociale et autres organismes sociaux	15 110	15 110		Taxe sur la valeur ajoutée	1 939	1 939		
État - Impôts sur les bénéficiaires	3 060 543	3 060 543		Obligations cautionnées				
État - Taxe sur la valeur ajoutée	812 445	812 445		Autres impôts, taxes et assimilés	68 290	68 290		
État - Autres impôts, taxes et versements assimilés	9 461	9 461		Dettes sur immo. et comptes rattachés				
État - Divers				Groupe et associés				
Groupe et associés				Autres dettes	12 000	12 000		
Débiteurs divers	223 441	223 441		Dettes représentat. de titres empruntés				
TOTAL de l'actif circulant :	4 436 524	4 436 524		Produits constatés d'avance				
CHARGES CONSTATÉES D'AVANCE								
	348 108	348 108						
TOTAL GÉNÉRAL	5 812 302	4 784 632	1 027 669	TOTAL GÉNÉRAL	5 303 807	5 303 807		

Période du 01/01/2011 au 31/12/2011								
ÉTAT DES CRÉANCES	Montant brut	A 1 an au plus	A plus d'1 an	ÉTAT DES DETTES	Montant brut	A 1 an au plus	A plus d'1 an et 5 ans au plus	A plus de 5 ans
DE L'ACTIF IMMOBILISÉ								
Créances rattachées à des participations				Emprunts obligataires convertibles				
Prêts				Autres emprunts obligataires				
Autres immobilisations financières	400		400	Après des établissements de crédit :				
TOTAL de l'actif immobilisé :	400		400	- à 1 an maximum à l'origine				
				- à plus d' 1 an à l'origine				
DE L'ACTIF CIRCULANT				Emprunts et dettes financières divers				
Clients douteux ou litigieux				Fournisseurs et comptes rattachés	1 671 682	1 671 682		
Autres créances clients	7 930 734	7 930 734		Personnel et comptes rattachés	448 200	448 200		
Créance représent. de titres prêtés ou remis en garantie				Sécurité sociale et autres organismes	483 500	483 500		
Personnel et comptes rattachés	643	643		Impôts sur les bénéficiaires	314 761	314 761		
Sécurité sociale et autres organismes sociaux	11 446	11 446		Taxe sur la valeur ajoutée				
État - Impôts sur les bénéficiaires	2 162 885	2 162 885		Obligations cautionnées				
État - Taxe sur la valeur ajoutée	391 859	391 859		Autres impôts, taxes et assimilés	47 137	47 137		
État - Autres impôts, taxes et versements assimilés				Dettes sur immo. et comptes rattachés				
État - Divers				Groupe et associés				
Groupe et associés				Autres dettes	6 500	6 500		
Débiteurs divers	147 590	147 590		Dettes représentat. de titres empruntés				
TOTAL de l'actif circulant :	10 645 156	10 645 156		Produits constatés d'avance				
CHARGES CONSTATÉES D'AVANCE								
	148 792	148 792						
TOTAL GÉNÉRAL	10 794 348	10 793 948	400	TOTAL GÉNÉRAL	2 971 780	2 971 780		

Période du 01/01/2010 au 31/12/2010								
ÉTAT DES CRÉANCES	Montant brut	A 1 an au plus	A plus d'1 an	ÉTAT DES DETTES	Montant brut	A 1 an au plus	A plus d'1 an et 5 ans au plus	A plus de 5 ans
DE L'ACTIF IMMOBILISÉ								
Créances rattachées à des participations				Emprunts obligataires convertibles				
Prêts				Autres emprunts obligataires				
Autres immobilisations financières	26 841		26 841	Après des établissements de crédit :				
TOTAL de l'actif immobilisé :	26 841		26 841	- à 1 an maximum à l'origine				
				- à plus d' 1 an à l'origine				
DE L'ACTIF CIRCULANT				Emprunts et dettes financières divers				
Clients douteux ou litigieux				Fournisseurs et comptes rattachés	1 201 448	1 201 448		
Autres créances clients	1 273	1 273		Personnel et comptes rattachés	298 501	298 502		
Créance représent. de titres prêtés ou remis en garantie				Sécurité sociale et autres organismes	269 662	269 662		
Personnel et comptes rattachés	23	23		Impôts sur les bénéficiaires				
Sécurité sociale et autres organismes sociaux	6 568	6 568		Taxe sur la valeur ajoutée	12	12		
État - Impôts sur les bénéficiaires	1 458 768	1 458 768		Obligations cautionnées				
État - Taxe sur la valeur ajoutée	269 506	269 506		Autres impôts, taxes et assimilés	31 769	31 769		
État - Autres impôts, taxes et versements assimilés	3 951	3 951		Dettes sur immo. et comptes rattachés				
État - Divers				Groupe et associés				
Groupe et associés	3 802 409		3 802 409	Autres dettes	5 000	5 000		
Débiteurs divers	354 071	354 071		Dettes représentat. de titres empruntés				
TOTAL de l'actif circulant :	5 896 568	2 094 160	3 802 409	Produits constatés d'avance	66 667	66 667		
CHARGES CONSTATÉES D'AVANCE								
	108 070	108 070						
TOTAL GÉNÉRAL	6 031 478	2 202 229	3 829 249	TOTAL GÉNÉRAL	1 873 058	1 873 059		

Charges à Payer

ADOCIA

MONTANT DES CHARGES À PAYER INCLUS DANS LES POSTES SUIVANTS DU BILAN	Période du 01/01/2012 au 31/12/2012	Montant
Emprunts obligataires convertibles		
Autres emprunts obligataires		
Emprunts et dettes auprès des établissements de crédit		
Emprunts et dettes financières divers		
Dettes fournisseurs et comptes rattachés		1 748 365
Dettes fiscales et sociales		1 061 262
Dettes sur immobilisations et comptes rattachés		
Disponibilités, charges à payer		
Autres dettes		
	TOTAL	2 809 627

MONTANT DES CHARGES À PAYER INCLUS DANS LES POSTES SUIVANTS DU BILAN	Période du 01/01/2011 au 31/12/2011	Montant
Emprunts obligataires convertibles		
Autres emprunts obligataires		
Emprunts et dettes auprès des établissements de crédit		
Emprunts et dettes financières divers		
Dettes fournisseurs et comptes rattachés		915 810
Dettes fiscales et sociales		673 973
Dettes sur immobilisations et comptes rattachés		
Disponibilités, charges à payer		
Autres dettes		6 500
	TOTAL	1 596 283

MONTANT DES CHARGES À PAYER INCLUS DANS LES POSTES SUIVANTS DU BILAN	Période du 01/01/2010 au 31/12/2010	Montant
Emprunts obligataires convertibles		
Autres emprunts obligataires		
Emprunts et dettes auprès des établissements de crédit		
Emprunts et dettes financières divers		
Dettes fournisseurs et comptes rattachés		742 840
Dettes fiscales et sociales		400 269
Dettes sur immobilisations et comptes rattachés		
Disponibilités, charges à payer		
Autres dettes		5 000
	TOTAL	1 148 109

Produits à Recevoir

ADOCIA

MONTANT DES PRODUITS À RECEVOIR INCLUS DANS LES POSTES SUIVANTS DU BILAN	Période du 01/01/2012 au 31/12/2012	Montant
Immobilisations financières		
Créances rattachées à des participations		
Autres immobilisations financières		
Créances		
Créances clients et comptes rattachés		58 391
Personnel		
Organismes sociaux		5 291
État		9 461
Divers, produits à recevoir		
Autres créances		207 154
Valeurs Mobilières de Placement		3 745
Disponibilités		
		284 042

MONTANT DES PRODUITS À RECEVOIR INCLUS DANS LES POSTES SUIVANTS DU BILAN	Période du 01/01/2011 au 31/12/2011	Montant
Immobilisations financières		
Créances rattachées à des participations		
Autres immobilisations financières		
Créances		
Créances clients et comptes rattachés		310 525
Personnel		
Organismes sociaux		3 886
État		
Divers, produits à recevoir		
Autres créances		136 009
Valeurs Mobilières de Placement		
Disponibilités		
		450 419

MONTANT DES PRODUITS À RECEVOIR INCLUS DANS LES POSTES SUIVANTS DU BILAN	Période du 01/01/2010 au 31/12/2010	Montant
Immobilisations financières		
Créances rattachées à des participations		
Autres immobilisations financières		
Créances		
Créances clients et comptes rattachés		
Personnel		
Organismes sociaux		
État		3 951
Divers, produits à recevoir		222 468
Autres créances		110 254
Valeurs Mobilières de Placement		
Disponibilités		
		336 673

Charges et Produits Constatés d'Avance

ADOCIA

CHARGES ET PRODUITS CONSTATEES D'AVANCE	Période du 01/01/2012 AU 31/12/2012	Charges	Produits
Charges ou produits d'exploitation		348 108	
Charges ou produits financiers			
Charges ou produits exceptionnels			
TOTAL		348 108	

CHARGES ET PRODUITS CONSTATEES D'AVANCE	Période du 01/01/2011 AU 31/12/2011	Charges	Produits
Charges ou produits d'exploitation		148 792	
Charges ou produits financiers			
Charges ou produits exceptionnels			
TOTAL		148 792	

CHARGES ET PRODUITS CONSTATEES D'AVANCE	Période du 01/01/2010 AU 31/12/2010	Charges	Produits
Charges ou produits d'exploitation		108 070	66 667
Charges ou produits financiers			
Charges ou produits exceptionnels			
TOTAL		108 070	66 667

Composition du Capital Social

ADOCIA

CATEGORIES DE TITRES	Période du 01/01/2012 au 31/12/2012	Nombre	Valeur nominale
1 - Actions ou parts sociales composant le capital soc. au début de l'exercice		4 458 710	445 871
2 - Actions ou parts sociales émises pendant l'exercice		1 739 166	173 920
3 - Actions ou parts sociales remboursées pendant l'exercice			
4 - Actions ou parts sociales composant le capital social en fin d'exercice		6 197 876	619 788

CATEGORIES DE TITRES	Période du 01/01/2011 au 31/12/2011	Nombre	Valeur nominale
1 - Actions ou parts sociales composant le capital soc. au début de l'exercice		444 541	444 541
2 - Actions ou parts sociales émises pendant l'exercice		13 300	1 330
3 - Actions ou parts sociales remboursées pendant l'exercice		-4 000 869	
4 - Actions ou parts sociales composant le capital social en fin d'exercice		4 458 710	445 871

(3)- L'assemblée Générale du 24 octobre 2011 a décidé de diviser par 10 la valeur du nominale des actions composant le capital social, et d'attribuer 10 actions d'une valeur nominale de 0,10 euro chacune pour une action ancienne d'une valeur nominal de 1 euro

CATEGORIES DE TITRES	Période du 01/01/2010 au 31/12/2010	Nombre	Valeur nominale
1 - Actions ou parts sociales composant le capital soc. au début de l'exercice		399 014	399 014
2 - Actions ou parts sociales émises pendant l'exercice		45 527	45 527
3 - Actions ou parts sociales remboursées pendant l'exercice			
4 - Actions ou parts sociales composant le capital social en fin d'exercice		444 541	444 541

ANNEXE DES COMPTES ANNUELS (normes françaises)

1. Règles et méthodes comptables

(Décret n°83-1020 du 29-11-1983 – articles 7, 21, 24 début, 24-1, 24-2 et 24-3)

Le total du Bilan avant répartition de l'exercice clos le 31/12/2012 est de 37.200.591 euros.
Le résultat net comptable est un déficit net de 8 028 942 euros.

Les notes ou tableaux ci-après font partie intégrante des comptes annuels.

Ces comptes annuels ont été arrêtés par le Conseil d'Administration du 15 mars 2013.

Les états financiers ont été établis en conformité avec :

- le PCG 1999 approuvé par arrêté ministériel du 22 juin 1999
- la loi n° 83 353 du 30 avril 1983
- le décret 83 1020 du 29 novembre 1983
- les règlements comptables:
 - 2000-06 et 2003-07 sur les passifs
 - 2002-10 sur l'amortissement et la dépréciation des actifs
 - 2004-06 sur la définition, la comptabilisation et l'évaluation des actifs.

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

- continuité de l'exploitation,
- permanence des méthodes comptables d'un exercice à l'autre
- indépendance des exercices,

et conformément aux règles générales d'établissement et de présentation des comptes annuels.

La méthode de base retenue pour l'évaluation des éléments inscrits en comptabilité est la méthode des coûts historiques.

a). Immobilisations incorporelles

Les frais d'établissement ont été immobilisés et amortis sur une durée de 3 ans.

Les frais de recherche et développement ne sont pas immobilisés. Ils sont comptabilisés dans les charges de la société.

b). Immobilisations corporelles

Les immobilisations sont comptabilisées à leur coût d'acquisition (prix d'achat et frais accessoires).

La société a bénéficié des mesures de tolérance et a opté pour le maintien des durées d'usage pour les immobilisations non décomposables.

La société ne dispose pas d'immobilisations décomposables.

Les amortissements pour dépréciation sont calculés suivant le mode linéaire en fonction de la durée de vie prévue.

- Logiciels : 1 an
- Installations techniques : 3-5 ans (occasion – neuf)
- Agencements installations divers : 1-6 ans
- Matériel de bureau et informatique : 3-5 ans

- Mobilier de bureau : 5 ans

c). Participation et autres titres immobilisés

La société ne détient plus de filiale

d). Valeurs mobilières de placement

La société place ses fonds en valeurs mobilières de placement (SICAV monétaires) évaluées à leur coût d'acquisition. Elle a également placée une partie de ses liquidités sur des dépôts à terme à court terme à taux fixe garanti.

A la fin de l'exercice, la plus-value latente liée à ces placements s'élève à 22 141,17 euros.

e). Stocks

Les stocks sont évalués suivant la méthode "premier entré, premier sorti".

f). Chiffre d'affaires

Le chiffre d'affaires s'élève à 2.025.257 euros pour l'année 2012. Il est composé des revenus générés au titre des prestations de recherche effectués pour des partenaires ; ainsi qu'au titre de l'accord de licence signé fin décembre 2011 avec le groupe pharmaceutique Eli Lilly pour le développement d'une formulation d'un analogue d'insuline à action rapide.

g). Changement de méthodes

Aucun

2. Faits significatifs de l'exercice

a). Introduction sur le marché boursier

L'année 2012 a été marquée par l'entrée en bourse de la Société sur NYSE Euronext Paris. Adocia a réalisé la première introduction en bourse de l'année, avec une offre sursouscrite, dans un environnement de marché difficile. Compte tenu du succès de l'opération, la Société a choisi de fixer le prix d'émission des actions nouvelles à 15,88 €.

L'augmentation de capital a été réalisée en deux étapes :

- Une émission, décidée le 17 février 2012, de 1 592 798 actions correspondant à l'opération initiale et à l'exercice de la clause d'extension, conduisant ainsi à une augmentation de capital de 159 279,80 euros et à une prime d'émission de 25 134 352,44 euros.
- Une émission complémentaire, décidée le 14 mars 2012, de 130 268 actions suite à l'exercice d'une partie de la clause de sur-allocation, conduisant ainsi à une augmentation de capital de 13 026,80 euros et une prime d'émission de 2 055 629,04 euros.

Les frais liés à l'opération et portant sur un montant total de 2 029 900,68 euros ont été imputés sur la prime d'émission.

Les capitaux levés sont destinés à fournir des moyens supplémentaires pour financer de nouveaux essais cliniques, visant à valider les formulations innovantes développées par la société et à intensifier les efforts d'innovation de la société.

A fin décembre 2012, la Société conforte sa position financière avec une trésorerie s'élevant à 30.5 millions d'€ en raison de l'opération boursière qui a permis de lever plus de 27 millions d'euros, ainsi que les encaissements relatifs aux contrats commerciaux.

Suite à son entrée en bourse au cours de 15.88 €, l'action ADOCIA a atteint son niveau le plus haut le avec 16,04€ en février 2012 et son niveau le plus bas en août 2012 avec une valeur de 7,08€. Le volume moyen échangé depuis son entrée en bourse est de 10 111 actions. Depuis le 1^{er} janvier 2013, elle a augmenté de 33.7% pour atteindre 13.37 € au 20 février 2013.

(Cf 1.2.2 Animation du cours de bourse)

b). Activités commerciale et travaux de recherche

Durant l'année, la Société a poursuivi le développement de ses projets et obtenu les résultats cliniques positifs de phase IIa avec le projet Insuline humaine rapide, Hinsbet®, ainsi que des résultats positifs de phase II avec le projet pour le traitement de l'ulcère du pied diabétique, BioChaperone PDGF-BB.

En outre, sur le premier semestre, la Société a reçu 10 millions de dollars au titre du paiement initial (up-front-payment) prévu dans l'accord de licence et de collaboration signé fin 2011 avec un grand groupe pharmaceutique portant sur le développement et la commercialisation d'une formulation d'un analogue d'insuline à action rapide.

Enfin, la Société a reçu l'approbation de trois brevets majeurs : l'un portant sur son projet phare de traitement des plaies chroniques et les deux autres sur la formulation des anticorps monoclonaux.

3. Notes complémentaires relatives à certains postes des états financiers

a). Avances remboursables et subventions OSEO

1. Contrat OSEO Innovation en date du 12 mars 2007

Dans le cadre du projet Ostéoporose, la Société a conclu un contrat avec OSEO en date du 12 mars 2007 en vertu duquel la Société a bénéficié d'une avance remboursable d'un montant total de 2.250.000 euros pour le développement d'un nouveau système de libération locale et contrôlée des facteurs de croissance pour la régénération osseuse. L'ensemble des conditions techniques et financières ayant été réalisées la Société a perçu l'intégralité de cette aide remboursable en quatre versements intervenus entre le 15 mars 2007 et le 15 février 2010.

En cas de réussite du programme, la Société s'est engagée à rembourser à OSEO la somme de 2.250.000 euros suivant les modalités précisées ci-après :

La Société s'est engagée à rembourser à OSEO la totalité de la somme prêtée selon l'échéancier suivant :

- 300.000 euros au plus tard le 31 mars 2012,
- 400.000 euros au plus tard le 31 mars 2013,
- 450.000 euros au plus tard le 31 mars 2014,
- 500.000 euros au plus tard le 31 mars 2015, et
- 600.000 euros au plus tard le 31 mars 2016.

En cas de cessions de licences ou de commercialisation, la Société s'est engagée à verser à OSEO, au plus tard le 31 mars de chaque année et à compter du 1er janvier 2010 :

- 49,51% du produit, hors taxes, des cessions ou concessions de licences, de brevets ou de savoir-faire, perçu au cours de l'année calendaire précédente lorsque lesdites cessions ou concessions portent sur tout ou partie des résultats du programme aidé, et
- 49,51% du produit, hors taxes, généré par la commercialisation et notamment la vente à un tiers ou l'utilisation par la Société pour ses besoins propres des prototypes, pré-séries, maquettes, réalisés dans le cadre du programme aidé.

Dans ce cas, les sommes versées s'imputeront en priorité et à due concurrence sur l'ultime échéance due à OSEO Innovation, telle que détaillée dans l'échéancier ci-dessus, et le cas échéant, sur la pénultième.

En cas d'échec technique ou commercial du programme, même partiel, compte tenu de la nature des travaux réalisés dans le cadre du projet Ostéoporose, la Société s'est engagée à rembourser à OSEO une somme forfaitaire de 700.000 euros, y compris, selon les modalités suivantes :

- 300.000 euros au plus tard le 31 mars 2012, et
- 400.000 euros au plus tard le 31 mars 2013.

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

Conformément aux termes du contrat, un montant de 700.000 € était remboursable au plus tard le 31 mars 2013 quelle que soit l'issue du programme, inconnue à la date du présent document de référence. A ce titre, la Société a remboursé la première échéance pour un montant de 300.000 euros en 2012 et un deuxième montant de 400.000 euros a été remboursé le 1er avril 2013.

Le solde de l'avance (i.e., 1.550.000 euros) ne sera remboursable qu'en cas de succès technique et/ou commercial constaté par Oséo sur le projet faisant l'objet du financement.

2. Contrats OSEO Innovation – FEDER du 20 juillet 2010

Dans le cadre du projet Insuline, la Société a conclu deux contrats avec OSEO, chacun en date du 20 juillet 2010, pour le développement d'une formulation d'insuline « humaine » à action rapide dans le cadre d'une étude clinique de phase I, pour un montant total de 840.000 euros.

(a) Avance remboursable de 420.000 euros

Selon les termes du premier contrat, la Société bénéficie d'une avance remboursable d'un montant de 420.000 euros ; l'intégralité ayant été perçu en quatre versements intervenus entre le 26 juillet 2010 et le 16 novembre 2011.

En cas de réussite du programme, la Société s'est engagée à rembourser à OSEO la somme de 420.000 euros suivant les modalités précisées ci-après :

La Société s'est engagée à rembourser à OSEO la totalité de la somme prêtée selon l'échéancier suivant :

- 22.500 euros au plus tard le 31 mars 2014, le 30 juin 2014, le 30 septembre 2014 et le 31 décembre 2014,
- 25.000 euros au plus tard le 31 mars 2015, le 30 juin 2015, le 30 septembre 2015, et le 31 décembre 2015,
- 25.000 euros au plus tard le 31 mars 2016, le 30 juin 2016, le 30 septembre 2016, et le 31 décembre 2016,
- 32.500 euros au plus tard le 31 mars 2017, le 30 juin 2017, le 30 septembre 2017, et le 31 décembre 2017

étant précisé que ces versements seraient, le cas échéant, réduits au prorata des sommes réellement versées par OSEO.

En cas de cessions de licences ou de commercialisation, la Société s'est engagée à verser à OSEO au plus tard le 31 mars de chaque année et à compter du 1^{er} janvier 2010 :

- 24,58 % du produit, hors taxes, des cessions ou concessions de licences, de brevets ou de savoir-faire, perçu au cours de l'année calendaire précédente lorsque lesdites cessions ou concessions portent sur tout ou partie des résultats du programme aidé, et

- 24,58 % du produit, hors taxes, généré par la commercialisation et notamment la vente à un tiers ou l'utilisation par la Société pour ses besoins propres des prototypes, pré-séries, maquettes, réalisés dans le cadre du programme aidé.

Dans ce cas, les sommes versées s'imputeront en priorité et à due concurrence sur l'ultime échéance due à OSEO Innovation, telle que détaillée dans l'échéancier ci-dessus, et le cas échéant, sur la pénultième, étant précisé que ces remboursements ne pourront être supérieurs au montant en principal de l'aide perçue.

En cas d'échec technique ou commercial du programme, même partiel, compte tenu de la nature des travaux réalisés dans le cadre du projet Insuline, la Société s'est engagée à rembourser à OSEO une somme forfaitaire de 190.000 euros, selon les modalités suivantes :

- 22.500 euros au plus tard le 31 mars 2014, le 30 juin 2014, le 30 septembre 2014, et le 31 décembre 2014,
- 25.000 euros au plus tard le 31 mars 2015, le 30 juin 2015, le 30 septembre 2015, et le 31 décembre 2015.

étant précisé que ces versements seraient, le cas échéant, réduits au prorata des sommes réellement versées par OSEO.

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

Les résultats de ce projet ayant contribué à la signature du contrat de licence avec le groupe Eli Lilly, la Société a remboursé le 19 juin 2012 le montant total de l'avance reçue, soit 420.000 euros, comme le prévoyait le contrat.

(b) Subvention FEDER de 420.000 euros

Selon les termes du second contrat, la Société bénéficie d'une subvention OSEO Innovation – FEDER d'un montant total de 420.000 euros reçus en intégralité en quatre versements entre le 26 juillet 2010 et le 16 novembre 2011.

Aucune obligation de remboursement de cette subvention n'est prévue par le contrat, sauf en cas de non-respect par la Société de ses obligations, OSEO étant alors en droit d'exiger le remboursement de la subvention accordée.

3. Contrats OSEO Innovation en date du 25 avril 2012

Dans le cadre du projet Insuline, la Société a conclu un contrat avec OSEO en date 25 avril 2012 en vertu duquel la Société a bénéficié d'une avance remboursable d'un montant total de 800.000 euros pour le développement d'une formulation d'insuline « humaine » à action rapide et l'étude clinique de Phase 2a. L'ensemble des conditions techniques et financières ayant été réalisées la Société a perçu l'intégralité de cette aide remboursable le 30 avril 2012.

En cas de réussite du programme, la Société s'est engagée à rembourser à OSEO la somme de 800.000 euros suivant les modalités précisées ci-après :

La Société s'est engagée à rembourser à OSEO la totalité de la somme prêtée selon l'échéancier suivant :

- 32.500 euros au plus tard le 31 mars 2017,
- 32.500 euros au plus tard le 30 juin 2017,
- 32.500 euros au plus tard le 30 septembre 2017,
- 32.500 euros au plus tard le 31 décembre 2017, et
- 37.500 euros au plus tard le 31 mars 2018,
- 37.500 euros au plus tard le 30 juin 2018,
- 37.500 euros au plus tard le 30 septembre 2018,

- 37.500 euros au plus tard le 31 décembre 2018, et
- 50.000 euros au plus tard le 31 mars 2019,
- 50.000 euros au plus tard le 30 juin 2019,
- 50.000 euros au plus tard le 30 septembre 2019,
- 50.000 euros au plus tard le 31 décembre 2019, et
- 80.000 euros au plus tard le 31 mars 2020,
- 80.000 euros au plus tard le 30 juin 2020,
- 80.000 euros au plus tard le 30 septembre 2020,
- 80.000 euros au plus tard le 31 décembre 2020.

En cas de cessions de licences ou de commercialisation, la Société s'est engagée à verser à OSEO, au plus tard le 31 mars de chaque année et à compter du 1er janvier 2014 :

- 44,82% du produit, hors taxes, des cessions ou concessions de licences, de brevets ou de savoir-faire, perçu au cours de l'année calendaire précédente lorsque lesdites cessions ou concessions portent sur tout ou partie des résultats du programme aidé, et
- 44.82% du produit, hors taxes, généré par la commercialisation et notamment la vente à un tiers ou l'utilisation par la Société pour ses besoins propres des prototypes, pré-séries, maquettes, réalisés dans le cadre du programme aidé.

Dans ce cas, les sommes versées s'imputeront en priorité et à due concurrence sur l'ultime échéance due à OSEO Innovation, telle que détaillée dans l'échéancier ci-dessus, et le cas échéant, sur la pénultième.

En cas d'échec technique ou commercial du programme, même partiel, compte tenu de la nature des travaux réalisés dans le cadre du projet Insuline humaine rapide, la Société s'est engagée à rembourser à OSEO une somme minimum de 280.000 euros, y compris, selon les modalités suivantes :

- 32.500 euros au plus tard le 31 mars 2017,
- 32.500 euros au plus tard le 30 juin 2017,
- 32.500 euros au plus tard le 30 septembre 2017,
- 32.500 euros au plus tard le 31 décembre 2017, et
- 37.500 euros au plus tard le 31 mars 2018,
- 37.500 euros au plus tard le 30 juin 2018,
- 37.500 euros au plus tard le 30 septembre 2018,
- 37.500 euros au plus tard le 31 décembre 2018.

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

b). Compte de résultat

Notre chiffre d'affaires net, qui s'est élevé à la somme de 2.025.257 euros contre 9.169.485 euros pour l'exercice précédent, comprend principalement les revenus générés par le contrat de licence signé par le groupe Eli Lilly. En effet, au titre de ce contrat, la Société a refacturé un premier *milestone* de 198.570 euros sur l'exercice 2012, ainsi que les dépenses de recherche et développement supportées dans le cadre du développement du projet de développement d'une formulation ultra rapide d'insuline analogue.

Les autres revenus de 55.639 euros couvrent les indemnités maladies reçues des URSSAF ainsi que la subvention d'exploitation reçue de la Région Rhône Alpes pour l'embauche d'apprentis,

En conséquence, nos produits d'exploitation s'élèvent à la somme globale de 2.080.896 pour 9.584.073 euros pour l'exercice précédent. En 2011, suite à la signature du contrat avec le groupe Eli Lilly, un montant de 7,6 millions d'euros avait été comptabilisé au titre de l'*up-front payment* (paiement à la signature).

Nos charges d'exploitation se sont élevées à 13.225.735 euros, contre 10.086.631 euros pour l'exercice précédent, et comprennent les postes suivants :

- Achats de matières premières et autres approvisionnements :	843.821 €
- Variation de stocks	-10.066 €
- Autres achats et charges externes :	7.060.142 €
- Impôts et taxes :	68.877 €
- Salaires et traitements :	3.530.823 €
- Charges sociales :	1.379.935 €
- Dotations aux amortissements:	328.024 €
- Dotations aux provisions d'exploitation :	0 €
- Autres charges :	24.179 €

Le résultat d'exploitation est déficitaire de 11.144.839 euros contre un résultat déficitaire de 502.533 euros pour l'exercice précédent.

Nos produits financiers et nos charges financières se sont élevés respectivement à la somme de 152.895 euros et de 105.872 euros, conduisant à un résultat financier positif de 47.022 euros contre un résultat négatif de -3.800.130 euros pour l'exercice précédent.

Pour rappel, les charges financières de l'exercice 2011 intégraient le mali technique dégagé à la suite de la transmission universelle de patrimoine de la filiale Biodex au profit d'ADOCIA. Ce mali, non déductible fiscalement, s'était accompagné d'une reprise exceptionnelle de provision sur le compte courant de la filiale pour un montant de 3.818.965 euros.

En conséquence le résultat courant avant impôts s'élève à -11.097.817 euros contre un résultat négatif de -4.302.663 euros pour l'exercice précédent.

Le résultat exceptionnel de l'exercice s'établit à 204 euros, contre +3.802.198 euros pour l'exercice précédent (en raison de la reprise de provision sur le compte courant de la filiale Biodex),

Ainsi, compte tenu du Crédit d'Impôt Recherche qui s'élève à la somme de 3.060.543 euros et du Cr édit d'Impôt Apprentis qui s'établit à 8.128 euros, le résultat de l'exercice est une perte de - 8.028.942 euros contre un bénéfice de 1.354.987 euros pour l'exercice 2011.

c) Bilan

Actif

Les immobilisations incorporelles s'élèvent à la somme nette de 13.290 euros.

Les immobilisations corporelles s'élèvent à la somme nette de 914.904 euros.

Le poste « immobilisations financières » s'élève, au 31 décembre 2012, à la somme nette de 939.661 euros.

L'actif circulant s'élève à la somme nette de 35.328.814 euros,

Les charges constatées d'avance s'élèvent à 348.108 euros.

Passif :

Le capital social s'élevait à la somme de 619.788 euros au 31 décembre 2012, contre 445.871 euros au terme de l'exercice précédent, et les primes d'émission et de fusion s'élèvent à la somme totale de 49.792.751 euros contre 24.634.280 euros au 31 décembre 2011.

Le compte de report à nouveau est débiteur de 13.287.960 euros.

Les avances conditionnées représentent un montant total de 2.750.000 euros au 31 décembre 2012, contre 2.670.000 euros l'an passé.

Situation d'endettement de la Société au regard du volume et de la complexité des affaires

Le poste Dettes s'élève à la somme de 5.303.807 euros (contre 2.971.780 euros pour l'exercice précédent), constitué principalement :

- de dettes fournisseurs et comptes rattachés pour : 3.828.384 €
- de dettes fiscales et sociales pour : 1.463.422 €
- d'autres dettes pour : 12.000 €

En application de l'article L. 441-6-1 du code de commerce, nous vous précisons que les dettes fournisseurs d'un montant total de 3.828.384 euros, contre 1.671.682 euros pour l'exercice précédent, se décomposent selon les dates d'échéances comme suit :

Catégories de fournisseurs	Exercice 2011	Exercice 2012
Paie ment comptant	303 731	869 592
Paie ment à 30 jours	144 992	803 414
Paie ment à 45 jours	1 628	218 582
Paie ment à 60 jours	824	46 676
Paie ment autres délais	110 403	0 (*)
Litiges	194 295	142 054
Fournisseurs Factures non parvenues	915 810	1 748 365

(*) Médiation SACVL soldée en 2012

4. Engagements hors bilan

a). Engagement de retraite

La société a fait le choix de ne pas comptabiliser, sous forme de provision, ses engagements en matière de départ à la retraite.

Elle a cependant procédé à une approche chiffrée de ces engagements, qui peuvent être estimés au 31 décembre 2012 à 198.451€.

Cette estimation repose sur les clauses de la convention collective de l' « Industrie pharmaceutique » et sur les principales hypothèses suivantes :

- Taux d'actualisation : 3 % (proche du taux OAT 10 ans)
- Taux de rotation du personnel : fonction des données historiques de la société
- Age de départ à la retraite : 67 ans
- Indemnités calculées charges sociales comprises

b). Signature d'un bail avec le Grand Lyon :

Situé au 115, avenue Lacassagne, 69003, Lyon, le siège social de la Société est installé sur deux étages du bâtiment L d'un immeuble à usage de pépinière d'entreprises innovantes en biotechnologie (la « Pépinière »), sur une superficie totale de 2.032 m² environ. La Société dispose de ces locaux en vertu d'un bail de droit commun, portant initialement sur 1.500m², conclu avec la Communauté Urbaine de Lyon pour une durée ferme de 3 ans à compter du 13 octobre 2011 et pouvant être renouvelé par tacite reconduction pour une durée de 3 ans. Le bail a été consenti moyennant un loyer annuel hors charges et hors taxes de 249 550 euros. Un avenant au bail a été signé en 2012 pour la location d'une surface supplémentaire de 482,5m² et un montant annuel complémentaire de loyer de 77.682 euros, portant ainsi le loyer total à 327.232 euros par an.

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

A noter que la Société a également conclu un contrat de location parking couvert, en vigueur depuis le 13 octobre 2011, prévoyant la mise à disposition de vingt emplacements réservés de parking couvert situés 115, avenue Lacassagne, 69003, Lyon, pour une période de trois ans renouvelable, moyennant le paiement d'une somme de 9.600 euros TTC par an.

La Société a comptabilisé une charge de loyer (hors charges locatives) s'élevant à 263.982 euros au titre de l'exercice clos le 31 décembre 2012.

Les charges locatives sont appelées trimestriellement sur la base d'un montant de 65€ par m² par an.

5. Autres informations

a). Actions gratuites et Bons de Souscription d'Actions

L'historique des opérations sur les actions gratuites et les bons de souscription est le suivant :

Actions gratuites

En date du 20 décembre 2007, l'AGO a autorisé le Conseil d'Administration à procéder à l'attribution gratuite d'actions ordinaires de la société au bénéfice de ses salariés dans la limite de 2.5% du capital social.

Au cours de l'exercice 2012, les opérations suivantes ont eu lieu :

- Aucune nouvelle attribution d'actions gratuites
- Emission de 2.800 actions, les périodes d'acquisition étant venues à leur terme et les conditions d'attribution ayant été respectées

Bons de Souscription d'Actions autonomes

En date du 20 décembre 2007, l'AGO a autorisé le Conseil d'Administration à émettre des bons de souscription d'actions autonomes (BSA), émis gratuitement, au bénéfice des consultants exerçant des fonctions scientifiques dans la société, dans la limite de 0.5% du capital social.

Au cours de l'exercice 2011, 210 BSA ont été attribués aux deux membres du Conseil scientifique de la société.

Aucune nouvelle émission n'a été autorisée au cours de l'année 2012.

b). Statut JEI

La société remplit les conditions pour bénéficier du statut Jeune Entreprise Innovante. Elle a appliqué ce régime pour cet exercice pour la 7^{ème} et dernière année Ce dispositif a pris fin au 31 décembre 2012.

c) Droits individuels à la formation (DIF) :

Le droit individuel à la formation permet à chaque salarié d'acquérir un crédit d'heures de formation utilisable à son initiative, avec l'accord de l'employeur sur le choix de la formation.

Il est d'une durée de 20 heures par an, cumulables sur 6 ans, avec un plafonnement de 120 heures.

Le volume d'heures de formation cumulé correspondant aux droits acquis par les salariés de l'entreprise et non éteints au 31 décembre 2012 s'élève à 3.822 heures.

Aucun volume d'heures n'a donné lieu à formation sur l'année 2012.

Le volume d'heures de formation n'ayant pas donné lieu à la demande s'élève donc à 3.822 heures.

d). Evénements postérieurs à la clôture

Néant

20.4 Rapport des commissaires aux comptes sur les comptes sociaux établis pour l'exercice clos au 31 décembre 2012

ODICEO

ERNST & YOUNG et Autres

Adocia
Exercice clos le 31 décembre 2012

Rapport des commissaires aux comptes
sur les comptes

ODICEO
115, boulevard de Stalingrad
B.P. 52038
69616 Villeurbanne Cedex
S.A. au capital de € 275.000

Commissaire aux Comptes
Membre de la compagnie
régionale de Lyon

ERNST & YOUNG et Autres
Tour Oxygène
10-12, boulevard Marius Vivier Merle
69393 Lyon Cedex 03
S.A.S. à capital variable

Commissaire aux Comptes
Membre de la compagnie
régionale de Versailles

Adocia

Exercice clos le 31 décembre 2012

Rapport des commissaires aux comptes sur les comptes annuels

Aux Actionnaires,

En exécution de la mission qui nous a été confiée par vos assemblées générales, nous vous présentons notre rapport relatif à l'exercice clos le 31 décembre 2012, sur :

- le contrôle des comptes annuels de la société Adocia, tels qu'ils sont joints au présent rapport ;
- la justification de nos appréciations ;
- les vérifications et informations spécifiques prévues par la loi.

Les comptes annuels ont été arrêtés par le conseil d'administration. Il nous appartient, sur la base de notre audit, d'exprimer une opinion sur ces comptes.

I. Opinion sur les comptes annuels

Nous avons effectué notre audit selon les normes d'exercice professionnel applicables en France ; ces normes requièrent la mise en œuvre de diligences permettant d'obtenir l'assurance raisonnable que les comptes annuels ne comportent pas d'anomalies significatives. Un audit consiste à vérifier, par sondages ou au moyen d'autres méthodes de sélection, les éléments justifiant des montants et informations figurant dans les comptes annuels. Il consiste également à apprécier les principes comptables suivis, les estimations significatives retenues et la présentation d'ensemble des comptes. Nous estimons que les éléments que nous avons collectés sont suffisants et appropriés pour fonder notre opinion.

Nous certifions que les comptes annuels sont, au regard des règles et principes comptables français, réguliers et sincères et donnent une image fidèle du résultat des opérations de l'exercice écoulé ainsi que de la situation financière et du patrimoine de la société à la fin de cet exercice.

II. Justification des appréciations

En application des dispositions de l'article L. 823-9 du Code de commerce relatives à la justification de nos appréciations, nous portons à votre connaissance les éléments suivants :

La note « a). Introduction sur le marché boursier » de la partie « 2. Faits significatifs de l'exercice » de l'annexe aux comptes annuels expose les règles et les méthodes comptables relatives à l'augmentation du capital réalisée dans le cadre de l'introduction sur le marché boursier. Dans le cadre de notre appréciation des règles et des principes comptables suivis par votre groupe, nous avons vérifié le caractère approprié des méthodes comptables et des informations fournies dans l'annexe aux comptes annuels et nous nous sommes assurés de leur correcte application.

Les appréciations ainsi portées s'inscrivent dans le cadre de notre démarche d'audit des comptes annuels, pris dans leur ensemble, et ont donc contribué à la formation de notre opinion exprimée dans la première partie de ce rapport.

III. Vérifications et informations spécifiques

Nous avons également procédé, conformément aux normes d'exercice professionnel applicables en France, aux vérifications spécifiques prévues par la loi.

Nous n'avons pas d'observation à formuler sur la sincérité et la concordance avec les comptes annuels des informations données dans le rapport de gestion du conseil d'administration et dans les documents adressés aux actionnaires sur la situation financière et les comptes annuels.

Concernant les informations fournies en application des dispositions de l'article L. 225-102-1 du Code de commerce sur les rémunérations et avantages versés aux mandataires sociaux ainsi que sur les engagements consentis en leur faveur, nous avons vérifié leur concordance avec les comptes ou avec les données ayant servi à l'établissement de ces comptes et, le cas échéant, avec les éléments recueillis par votre société auprès des sociétés contrôlant votre société ou contrôlées par elle. Sur la base de ces travaux, nous attestons l'exactitude et la sincérité de ces informations.

En application de la loi, nous nous sommes assurés que les diverses informations relatives à l'identité des détenteurs du capital et des droits de vote vous ont été communiquées dans le rapport de gestion.

Villeurbanne et Lyon, le 27 mars 2013

Les Commissaires aux Comptes

ODICEO

ERNST & YOUNG et Autres

Sylvain Boccon-Gibod

Sylvain Lauria

20.5 Tableau des résultats des cinq derniers exercices

	2007	2008	2009	2010	2011	2012
Capital en fin d'exercice						
Capital social	2 800 070	2 800 070	399 014	444 541	445 871	619 787,6
Nombre des actions ordinaires existantes	280 070	280 070	399 014	444 541	4 458 710	6 197 876
Nombre des actions à dividendes ordinaires existantes	280 070	280 070	399 014	444 541	4 458 710	6 197 876
Nombre maximal d'actions futures à créer						
- par conversion d'obligations						
- par exercice de droit à souscription	140 007	145 047	264 054	309 791	41 300	23 100
Opérations et résultats de l'exercice						
Chiffre d'affaires hors taxes	-	-	22 222	119 657	9 169 485	2 013 076
Résultat avant impôts, participation des salariés et dotations aux amortissement et provision	(2 906 278)	(4 884 324)	(5 580 956)	(5 965 736)	(4 292 227)	(10 732 037)
Impôts sur les bénéfices	791 237	950 589	1 465 066	1 458 768	1 855 452	3 068 671
Participation des salariés due au titre de l'exercice	-	-	-	-	-	-
Résultat après impôts, participation des salariés et dotations aux amortissement et provision	(2 557 837)	(4 533 671)	(4 633 427)	(4 539 033)	1 354 987	(8 028 942)
Résultat distribué	-	-	-	-	-	-
Résultats par action						
Résultat après impôts, participation des salariés, mais avant dotations aux amortissement et provision	(7,55)	(14,05)	(10,32)	(10,14)	(0,55)	(1,24)
Résultat après impôts, participation des salariés et dotations aux amortissement et provision	(9,13)	(16,19)	(11,61)	(10,21)	0,30	(1,30)
Dividende attribué à chaque action	-	-	-	-	-	-
Personnel						
Effectif moyen des salariés employés pendant l'exercice	21	34	48	48	53	64
Montant de la masse salariale de l'exercice	866 091	1 561 421	2 139 340	2 372 747	2 805 730	3 530 823
Montant des sommes versées au titre des avantages sociaux de l'exercice (Sécurité sociale, œuvres sociales..)	-	-	-	-	-	-

20.6 Politique de distribution des dividendes

20.6.1 Dividendes versés au cours des trois derniers exercices

Néant.

20.6.2 Politique de distribution des dividendes

La Société se positionne en tant que valeur de croissance et n'entend pas, à la date d'enregistrement du présent document de référence, adopter une politique de versement de dividendes réguliers.

20.7 Procédures judiciaires et d'arbitrage

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

20.8 **Changement significatif de la situation financière ou commerciale**

Il n'y a pas eu, à la connaissance de la Société, de changement significatif de la situation financière ou commerciale de la Société depuis le 31 décembre 2012.

21. INFORMATIONS COMPLEMENTAIRES

21.1 Capital social

21.1.1 Montant du capital social

À la date d'enregistrement du présent document de référence, le capital de la Société s'élève à 619.787,60 euros divisé en 6.197.876 actions ordinaires de 0,10 euro de nominal chacune, entièrement libérées.

21.1.2 Titres non représentatifs du capital

Néant.

21.1.3 Etat des nantissements, garanties et sûretés pesant sur les actions de la Société

Néant.

21.1.4 Acquisition par la Société de ses propres actions

L'assemblée générale mixte de la Société réunie le 24 octobre 2011 a autorisé, pour une durée de dix-huit mois à compter de l'assemblée, le conseil d'administration à mettre en œuvre un programme de rachat des actions de la Société dans le cadre des dispositions de l'article L. 225-209 du Code de commerce et conformément au Règlement Général de l'Autorité des marchés financiers (AMF) dans les conditions décrites ci-dessous :

Nombre maximum d'actions pouvant être achetées : 10% du capital social à la date du rachat des actions. Lorsque les actions sont acquises dans le but de favoriser l'animation et la liquidité des titres, le nombre d'actions pris en compte pour le calcul de la limite de 10 % prévue ci-dessus correspond au nombre d'actions achetées, déduction faite du nombre d'actions revendues pendant la durée de l'autorisation.

Objectifs des rachats d'actions :

- de favoriser l'animation et la liquidité des titres de la Société dans le cadre d'un contrat de liquidité à conclure avec un prestataire de services d'investissement indépendant, conforme à la charte de déontologie reconnue par l'AMF le 21 mars 2011 ;
- de permettre d'honorer des obligations liées à des programmes d'options sur actions, d'attribution d'actions gratuites, d'épargne salariale ou autres allocations d'actions aux salariés de la Société ou d'une entreprise associée ;
- de remettre des actions à l'occasion de l'exercice de droits attachés à des valeurs mobilières donnant accès au capital ;
- d'acheter des actions pour conservation et remise ultérieure à l'échange ou en paiement dans le cadre d'opérations éventuelles de croissance externe ; ou
- l'annulation de tout ou partie des titres ainsi rachetés.

Prix d'achat maximum : 400 % du prix par action dans le cadre de l'introduction en bourse sur la base du capital social post-division par 10 de la valeur nominale des actions, hors frais et commissions et ajustements éventuels afin de tenir compte d'opérations sur le capital ;

Il est précisé que le nombre d'actions acquises par la Société en vue de leur conservation et de leur remise ultérieure en paiement ou en échange dans le cadre d'une opération de fusion, de scission ou d'apport ne peut excéder 5% de son capital.

Montant maximum des fonds pouvant être consacrés au rachat d'actions : 5.000.000 euros

Les actions ainsi rachetées pourront être annulées.

Par contrat en date du 14 mars 2012, la Société a confié à BIL Finance (anciennement Dexia Securities France) la mise en œuvre d'un contrat de liquidité pour une durée d'un an, renouvelable par tacite reconduction, en allouant un montant initial de 500.000 euros. Ce montant a été complété le 30 mai 2012 par un nouvel apport de 500.000 euros.

Au cours de l'exercice 2012, le programme de rachat d'actions a ainsi été utilisé exclusivement dans le cadre du contrat de liquidité répondant à l'objectif d'animation et de liquidité des titres de la Société. Au 31 décembre 2012, la Société détenait 62.848 actions (représentant 1,01% du capital), d'une valeur nominale de 0,10 euro chacune, dans le cadre de ce contrat, pour une valeur comptable de 698.262,61 euros évaluée au cours d'achat des actions et pour une valeur nominale totale de 6.248,80 euros. Ces actions ont été achetées à un prix moyen de 11,11 euros. Au cours de l'exercice 2012, 101.473 actions ont été achetées et 38.625 actions ont été vendues dans le cadre de ce contrat. Le cours moyen d'achat était de 11,0609 euros et le cours moyen de vente était de 11,0018 euros. Les frais de négociation se sont élevés à 19.986,26 euros pour l'année 2012. Hors contrat de liquidité, la Société n'a acquis aucune action propre.

Comme annoncé dans le communiqué de presse du 23 avril 2013, la Société a suspendu le 23 avril 2013 le contrat de liquidité avec BIL Finance. A cette date, 27.330 titres Adocia et 748.411,58 euros figuraient au compte de liquidité.

A partir du 24 avril 2013 et pendant une période de 2 mois renouvelable par tacite reconduction pour des périodes successives d'un mois, Monsieur Gérard Soula, actionnaire de référence et président directeur général d'Adocia, a confié à BIL Finance la mise en œuvre d'un contrat de liquidité, auquel 10.000 titres Adocia et 30.000 euros ont été affectés.

21.1.5 Capital potentiel

A la date d'enregistrement du présent document de référence, les titres donnant accès au capital sont de deux natures différentes. Le détail figure ci-dessous :

- Plan de bons de souscription d'actions (BSA)

	BSA ₀₆₋₂₀₁₁	BSA ₀₉₋₂₀₁₁
Date d'assemblée	17 juin 2011	17 juin 2011
Date décision du président	Par AG	27 septembre 2011
Nombre de BSA autorisés	140	70
Nombre de BSA émis	140	70
Nombre total d'actions pouvant être souscrites (1)	1.400	700
<i>Dont le nombre pouvant être souscrits par les</i>	0	0

<i>mandataires sociaux</i>		
Nom des bénéficiaires non mandataire sociaux	J.M Lehn	B. Cabane
Point de départ d'exercice des BSA	17 juin 2011	27 septembre 2011
Date d'expiration des BSA	17 juin 2021	27 septembre 2021
Prix d'émission du BSA	gratuit	gratuit
Prix d'exercice du BSA (1)	85,71€(soit 8,571€par action)	85,71€(soit 8,571€par action)
Modalités d'exercice	(2)	(2)
Nombre d'actions souscrites à la date d'enregistrement du document de référence (1)	0	0
Nombre cumulé de BSA caducs ou annulés à la date d'enregistrement du document de référence	0	0
BSA restants à la date d'enregistrement du document de référence	140	70
Nombre total d'actions pouvant être souscrites à la date d'enregistrement du document de référence (1)	1.400	700

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

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

A la date d'enregistrement du document de référence, l'exercice intégral de l'ensemble des BSA attribués pourrait conduire à la création de 2.100 actions de 0,10 euro de nominal (après prise en compte de la division par 10 de la valeur nominale des actions décidée par l'assemblée générale du 24 octobre 2011).

- **Actions gratuites (AGA)**

Date d'attribution	23/01/2008	6/06/2008	15/12/2009	05/03/2010	07/12/2010	TOTAL
Nombre d'actions gratuites attribuées ⁽¹⁾	42.000	5.600	5.600	5.600	5.600	64.400
Actions acquises en cours de conservation	31.500	4.200	2.800	1.400	1.400	41.300
Actions attribuées mais non encore acquises	10.500	1.400	2.800	4.200	4.200	23.100

⁽¹⁾ L'attribution des actions est effectuée uniquement au bénéfice de salariés (non mandataires sociaux). Cette attribution est définitive au terme de chaque période d'acquisition indiquée ci-après (*période dite d'acquisition*) dans les proportions suivantes :

- 25% après un délai de deux ans suivant la date d'attribution des actions,
- 25% après un délai de trois ans suivant la date d'attribution des actions,
- 25% après un délai de quatre ans suivant la date d'attribution des actions, et
- 25% après un délai de cinq ans suivant la date d'attribution des actions,

sous réserve pour les bénéficiaires de respecter les conditions et critères d'attribution fixés par le conseil d'administration. Les bénéficiaires ont l'obligation de conserver les actions pendant au moins deux ans à l'issue de la période d'acquisition applicable (*période dite de conservation*). Les bénéficiaires doivent relever de la catégorie des « cadres » dont le coefficient CCN (*Convention Collective Nationale de la Pharmacie*) est supérieur ou égal à 9A ou de Chefs Projets, sur la base de critères tels que l'importance du projet, son caractère innovant et sa complexité, ainsi que la dimension managériale du Chef Projet. Ils doivent avoir conservé leur statut de salarié pendant toute la période d'acquisition.

21.1.6 Capital autorisé

Les résolutions d'émission approuvées par l'assemblée générale du 24 octobre 2011 statuant à titre extraordinaire sont synthétisées ci-dessous :

	Durée de validité/ Expiration	Plafond (valeur nominale)	Modalités de détermination du prix	Date et modalités d'utilisation par le conseil d'administration
Emission avec maintien du droit préférentiel de souscription, d'actions et/ou de valeurs mobilières donnant accès immédiatement et/ou à terme au capital de la Société	26 mois/ 24 décembre 2013	500.000 € (1)		Le conseil n'a pas fait usage de cette délégation
Emission avec suppression du droit préférentiel de souscription, par une offre au public, d'actions et/ou de valeurs mobilières donnant accès immédiatement et/ou à terme au capital de la Société et faculté de conférer un droit de priorité	26 mois/ 24 décembre 2013	500.000 € (1)	Se référer au (2)	Le conseil a fait usage de cette délégation le 14 février 2012 à hauteur de 159.279,80 € - Emission de 1.592.798 actions au prix unitaire de 15,88 €
Augmentation de capital immédiatement ou à terme par émission d'actions ordinaires ou de toutes valeurs mobilières donnant accès au capital, dans la limite de 20 % du capital social par an, avec suppression du droit préférentiel de souscription des actionnaires, par une offre à des investisseurs qualifiés ou à un cercle restreint d'investisseurs au sens du paragraphe II de l'article L. 411-2 du code monétaire et financier (placement privé)	26 mois/ 24 décembre 2013	500.000 € (1) et dans la limite de 20% du capital social existant à la date de l'opération et par an	Se référer au (3)	Le conseil n'a pas fait usage de cette délégation
Autorisation au conseil, en cas d'émission d'actions ou de toute valeur mobilière donnant accès au capital avec suppression du droit préférentiel de souscription des actionnaires, de fixer le prix d'émission dans la limite de 10% du capital social et dans les limites prévues par l'assemblée générale	26 mois/ 24 décembre 2013	dans la limite de 10% du capital social par an	Se référer au (4)	Le conseil n'a pas fait usage de cette délégation
Possibilité d'augmenter le nombre de titres à émettre en cas d'augmentation de capital avec ou sans droit préférentiel de souscription	26 mois/ 24 décembre 2013	15% de l'émission initiale (1) (5)	Même prix que l'émission initiale	Le conseil a fait usage de cette délégation le 14

				mars2012 à hauteur de 13.026,80 € - Emission de 130.268 actions au prix unitaire de 15,88 € - en complément des actions émises le 14 février2012
Emission d'actions ordinaires ou de valeurs mobilières donnant accès au capital destinées à rémunérer des apports de titres en cas d'offre publique comportant une composante d'échange initiée par la Société.	26 mois/ 24 décembre 2013	500.000 € (1)		Le conseil n'a pas fait usage de cette délégation
Délégation de compétence consentie au conseil en vue d'augmenter le capital social, dans les limites de 10% du capital, pour rémunérer des apports en nature de titres de capital ou de valeurs mobilières donnant accès au capital de sociétés tierces en dehors d'une offre publique d'échange	26 mois/ 24 décembre 2013	500.000 € et dans la limite de 10% du capital social par an (1)		Le conseil n'a pas fait usage de cette délégation
Délégation de compétence consentie au conseil en vue d'augmenter le capital par incorporation de primes, réserves, bénéfices ou autres	26 mois/ 24 décembre 2013	100.000 €		Le conseil n'a pas fait usage de cette délégation
Autorisation à donner au conseil de consentir des options de souscription ou d'achat d'actions de la Société	38 mois/ 24 décembre 2014	400.000 actions (6)	Se référer au (8)	Le conseil n'a pas fait usage de cette délégation
Autorisation à donner au conseil de procéder à l'attribution gratuite d'actions existantes ou à émettre	38 mois/ 24 décembre 2014	400.000 actions et dans la limite de 10% du capital existant au moment de l'attribution (6)		Le conseil n'a pas fait usage de cette délégation
Autorisation à donner au conseil d'administration à l'effet d'émettre et attribuer à titre gratuit des bons de souscription de parts de créateurs d'entreprise aux salariés et dirigeants de la Société	(7)	400.000 actions (6)	Se référer au (9)	Le conseil n'a pas fait usage de cette délégation
Emission de bons de souscription d'actions au profit (i) de membres du conseil d'administration de la Société en fonction à la date d'attribution des bons n'ayant pas la qualité de salariés ou dirigeants de la Société ou de l'une de ses filiales, (ii) de personnes liées par un contrat de services ou de consultant à la Société, ou (iii) de membres, n'ayant pas la qualité de salariés ou dirigeants de la Société ou de l'une de ses filiales, de tout comité que le conseil d'administration viendrait à mettre en place	18 mois/ 24 avril 2013	80.000 BSA donnant droit à 80.000 actions (10)	Se référer au (11)	Le conseil n'a pas fait usage de cette délégation
Réduction du capital social par annulation des actions auto détenues.	18 mois/ 24 avril 2013	Dans la limite de 10% du capital social pendant une période de 24 mois		Le conseil n'a pas fait usage de cette délégation

(1) Ces montants ne sont pas cumulatifs. Le plafond cumulé maximum autorisé par l'assemblée générale des augmentations de capital en valeur nominale est fixé à 500.000 € Pour les émissions qui seraient réalisées postérieurement à l'Introduction, leur plafond ne pourrait excéder 20 % du capital de la Société sur une base pleinement diluée (c'est-à-dire en supposant exercés l'ensemble des valeurs mobilières et autres droits donnant accès au capital de la Société en circulation) immédiatement après la réalisation de l'Introduction et de l'augmentation de capital complémentaire qui s'ensuivra le cas échéant sous 30 jours sur exercice de la « greenshoe » par les banques en charge de l'Introduction. Le montant nominal global des émissions de valeurs mobilières représentatives de créances sur la Société donnant accès au capital de la Société ne pourra pour sa part, excéder 30.000.000 €;

(2) Le prix d'émission sera déterminé comme suit :

- au titre de l'augmentation de capital réalisée à l'occasion de l'admission aux négociations et de la première cotation des actions de la Société sur le marché réglementé de NYSE Euronext à Paris, le prix de souscription d'une action nouvelle a résulté de la confrontation de l'offre des actions et des demandes de souscription émises par les investisseurs dans le cadre de la technique dite de « construction du livre d'ordre »,
- postérieurement à l'admission aux négociations et la première cotation des actions de la Société sur le marché réglementé de NYSE Euronext à Paris, le prix d'émission des actions sera au moins égal à la moyenne pondérée des cours cotés des trois derniers jours de bourse précédant sa fixation, telle que le cas échéant diminuée de la décote autorisée par la législation (soit, actuellement, 5%) et corrigée en cas de différence de date de jouissance, étant précisé que le prix d'émission des valeurs mobilières donnant accès au capital sera tel que la somme perçue immédiatement par la Société, majorée, le cas échéant, de celle susceptible d'être perçue ultérieurement par elle, soit, pour chaque action émise en conséquence de l'émission de ces valeurs mobilières, au moins égale au prix d'émission défini ci-dessus ;

(3) Le prix d'émission des actions sera au moins égal à la moyenne pondérée des cours cotés des trois derniers jours de bourse précédant sa fixation, telle que le cas échéant diminuée de la décote autorisée par la législation (soit, actuellement, 5%) et corrigée en cas de différence de date de jouissance, étant précisé que le prix d'émission des valeurs mobilières donnant accès au capital sera tel que la somme perçue immédiatement par la Société, majorée, le cas échéant, de celle susceptible d'être perçue ultérieurement par elle, soit, pour chaque action émise en conséquence de l'émission de ces valeurs mobilières, au moins égale au prix d'émission défini ci-dessus ;

(4) Dans la limite de 10 % du capital de la Société (tel qu'existant à la date de l'opération) par période de 12 mois, le conseil pourra à déroger aux conditions de fixation du prix prévues par les résolutions susvisées et à fixer le prix d'émission des actions ordinaires et/ou des valeurs mobilières donnant accès immédiatement ou à terme au capital émises, selon les modalités suivantes :

- le prix d'émission des actions ordinaires sera au moins égal à la moyenne pondérée des cours des 3 dernières séances de bourse précédant sa fixation, éventuellement diminuée d'une décote maximale de 20%, étant rappelé qu'il ne pourra en tout état de cause être inférieur à la valeur nominale d'une action de la Société à la date d'émission des actions concernées,
- le prix d'émission des valeurs mobilières donnant accès au capital sera tel que la somme perçue immédiatement par la Société, majorée, le cas échéant, de celle susceptible d'être perçue ultérieurement par elle, soit, pour chaque action émise en conséquence de l'émission de ces valeurs mobilières, au moins égale au prix d'émission défini au paragraphe ci-dessus

(5) 15% ou toute autre fraction qui aurait été déterminée par décret ;

(6) 400.000 actions et ne pourra excéder 5% du capital social de la Société, sur une base pleinement diluée (c'est-à-dire en supposant exercés l'ensemble des valeurs mobilières et autres droits donnant accès au capital de la Société en circulation) immédiatement après la réalisation de l'Introduction et de l'augmentation de capital complémentaire qui s'ensuivra le cas échéant sous 30 jours sur exercice de la « greenshoe » par les banques en charge de l'Introduction. Ces montants ne sont pas cumulatifs. Il s'agit d'un plafond commun.

(7) La présente autorisation prendra fin et les BSPCE qui n'auraient pas encore été attribués par le conseil d'administration seront automatiquement caducs à la plus prochaine des dates suivantes: (i) 24 avril 2013, ou (ii) la date à laquelle les conditions prévues à l'article 163 bis G du Code général des impôts cesseraient d'être satisfaites ;

(8) Le prix d'achat ou de souscription par action sera fixé par le conseil au jour où l'option est consentie selon les modalités suivantes :

- aussi longtemps les actions ne seront pas admises aux négociations sur un marché réglementé de l'Union européenne ou sur une bourse de valeurs en Suisse, ou sur le Nasdaq National Market ou le New York Stock Exchange aux Etats-Unis, le prix de souscription ou d'achat sera déterminé conformément aux dispositions de l'article L. 225-177 du code de commerce et devra être au moins égal au prix par action retenu lors de la dernière opération sur le capital de la Société, sauf décision contraire du conseil dûment motivée ;
- pour le cas où les actions de la Société seraient admises aux négociations sur un marché réglementé de l'Union européenne ou sur une bourse de valeurs en Suisse, ou sur le Nasdaq National Market ou le New York Stock Exchange aux Etats-Unis, le conseil pourra déterminer le prix d'achat ou de souscription par action par référence au prix de vente d'une action à la clôture sur ce marché réglementé le jour précédant celui de la décision du conseil d'attribuer les Options. Cependant, le prix d'achat ou de souscription par action ne pourra en aucun cas être inférieur à quatre-vingt-quinze pour cent (95 %) de la moyenne des cours cotés aux vingt séances de bourse précédant le jour de la décision du conseil d'attribuer les options ;

(9) Le prix de souscription sera déterminé par le conseil d'administration à la date d'attribution des BSPCE ainsi qu'il suit :

- aussi longtemps les actions ne seront pas admises aux négociations sur un marché réglementé de l'Union européenne ou sur une bourse de valeurs en Suisse, ou sur le Nasdaq National Market ou le New York Stock Exchange aux Etats-Unis :
 - o si une augmentation de capital était réalisée, pendant la période de validité de la présente autorisation, par émission d'actions ordinaires, le prix de l'action ordinaire sera, pendant une durée de six mois à compter de la date de réalisation de la dite augmentation de capital, au moins égal au prix de souscription d'une action ordinaire de la Société dans le cadre de la dite augmentation de capital ;
 - o en l'absence d'émission d'actions ordinaires dans les six mois précédant l'attribution des BSPCE, mais pour le cas où une augmentation de capital serait réalisée moins de six mois avant l'attribution des BSPCE par voie d'émission d'actions de préférence ou de valeurs mobilières donnant droit à terme à une quotité du capital, le conseil d'administration établira et arrêtera le prix de souscription d'une action ordinaire en tenant compte, s'il l'estime opportun, des droits conférés par les titres de capital ou valeurs mobilières ainsi émis comparés aux droits conférés par les actions ordinaires ;
 - o en l'absence de toute émission d'actions ordinaires, d'actions de préférence ou de valeurs mobilières donnant droit à terme à une quotité du capital dans les six mois précédant l'attribution des BSPCE, le prix de souscription ou d'achat sera déterminé, mutatis mutandis, conformément aux dispositions de l'article 225-177 du Code de commerce en tenant compte du prix par action retenu lors de la dernière opération sur le capital de la Société, sauf décision contraire du conseil d'administration dûment motivée ;
- dès lors que les actions de la Société seraient admises aux négociations sur un marché réglementé de l'Union européenne ou sur une bourse de valeurs en Suisse, ou sur le Nasdaq National Market ou le New York Stock Exchange aux Etats-Unis, le prix de souscription d'une action ordinaire de la Société sur exercice d'un BSPCE, qui sera déterminé par le conseil d'administration au moment de l'attribution des BSPCE, devra être au moins égal à la plus élevée des trois valeurs suivantes :
 - o le prix de vente d'une action à la clôture sur ce marché réglementé le jour précédant celui de la décision du conseil d'attribuer les BSPCE ;
 - o quatre-vingt-quinze pour cent (95 %) de la moyenne des cours cotés aux vingt séances de bourse précédant le jour de la décision du conseil d'attribuer les BSPCE ;
 - o si une ou plusieurs augmentations de capital étai(en)t réalisée(s) moins de six mois avant la décision du conseil d'administration d'attribuer les BSPCE concernés, le prix de souscription d'une action ordinaire de la Société retenu dans le cadre de la plus récente des dites augmentations de capital appréciée à la date d'attribution de chaque BSPCE ;

(10) 80.000 actions et ne pourra excéder 1% du capital de la Société, sur une base pleinement diluée (c'est-à-dire en supposant exercés l'ensemble des valeurs mobilières et autres droits donnant accès au capital de la Société en circulation) immédiatement après la réalisation de l'Introduction et de l'augmentation de capital complémentaire qui s'ensuivra le cas échéant sous 30 jours sur exercice de la « greenshoe » par les banques en charge de l'Introduction. Ce plafond est commun à celui figurant au renvoi (6) ci-dessus.

(11) Le prix d'exercice de BSA sera déterminé par le conseil d'administration à la date d'attribution des BSA ainsi qu'il suit :

- aussi longtemps que les actions de la Société ne seront pas admises sur un quelconque marché ou bourse de valeurs, chaque BSA permettra la souscription d'une action ordinaire d'une valeur nominale de 0,05 euro à un Prix d'Exercice déterminé par le conseil à la date d'attribution des BSA ainsi qu'il suit :
 - o si une augmentation de capital était réalisée, pendant la période de validité de la présente autorisation, par émission d'actions ordinaires, le Prix d'Exercice sera, pendant une durée de six mois à compter de la date de réalisation de la dite augmentation de capital, au moins égal au prix de souscription d'une action ordinaire de la Société dans le cadre de la dite augmentation de capital ;
 - o en l'absence d'émission d'actions ordinaires dans les six mois précédant l'attribution des BSA, mais pour le cas où une augmentation de capital serait réalisée moins de six mois avant l'attribution des BSA par voie d'émission d'actions de préférence ou de valeurs mobilières donnant droit à terme à une quotité du capital, le conseil établira et arrêtera le Prix d'Exercice en tenant compte des droits conférés par les titres de capital ou valeurs mobilières ainsi émis comparés aux droits conférés par les actions ordinaires ;
 - o en l'absence de toute émission d'actions ordinaires, d'actions de préférence ou de valeurs mobilières donnant droit à terme à une quotité du capital dans les six mois précédant l'attribution des BSA, le Prix d'Exercice sera déterminé, mutatis mutandis, conformément aux dispositions de l'article L. 225-177 du

code de commerce en tenant compte du prix par action retenu lors de la dernière opération sur le capital de la Société, sauf décision contraire du conseil dûment motivée ;

étant précisé que, pour déterminer le Prix d'Exercice, le conseil ne tiendra pas compte des augmentations de capital résultant de l'exercice de bons de souscription d'actions ou d'options de souscription d'actions comme de l'attribution d'actions gratuites,

- qu'aussi longtemps que les actions de la Société seront admises aux négociations sur un marché ou une bourse de valeurs, Prix d'Exercice, qui sera déterminé par le conseil au moment de l'attribution des BSA, devra être au moins égal à la moyenne pondérée des cours des 20 dernières séances de bourse précédant la date d'attribution dudit BSA par le conseil.

21.1.7 Informations sur le capital de la Société faisant l'objet d'une option ou d'un accord conditionnel ou inconditionnel prévoyant de le placer sous option

A la connaissance de la Société, il n'existe pas d'option d'achat ou de vente ou d'autres engagements au profit des actionnaires de la Société ou consentis par ces derniers portant sur des actions de la Société.

21.1.8 Historique du capital social

Evolution historique :

Le tableau ci-dessous retrace l'évolution du capital de la Société depuis sa création. Il s'agit de données historiques ne tenant pas compte de la division par 10 de la valeur nominale des actions décidée par l'assemblée générale du 24 octobre 2011 jusqu'au 15 novembre 2011. A compter de cette date, les données tiennent compte de ladite division par 10 de la valeur nominale.

Date des émissions	Nature des opérations	Capital	Prime d'émission	Nombre d'actions créées	Nombre d'actions composant le capital	Valeur nominale	Capital social	Prix d'émission par action avant division par 10 de la valeur nominale des actions
30 12 2005	Constitution (i)	4.000.000 €	-	400.000	400.000	10	4.000.000 €	10€
05 05 2006	Réduction de capital (ii)	- 3.000.000 €	-	- 300.000	100.000	10	1.000.000 €	N/A
01 07 2006	Réduction de capital (iii)	- 200.000 €	-	- 20.000	80.000	10	800.000 €	N/A
31 07 2006	Emission d'actions (iv)	600.000 €	-	60.000	140.000	10	1.400.000 €	10€
19 10 2007	Conversion d'actions ordinaires en actions de préférence de catégorie B	-	-	-	140.000	10	1.400.000 €	N/A
19 10 2007	Emission en numéraire d'actions de préférence de catégorie A à BSA Ratchet attachés	933.390 €	7.066.695,69 €	93.339	233.339	10	2.333.390 €	85,71€
20 12 2007	Emission en numéraire d'actions de préférence de	466.680 €	3.533.234,28 €	46.668	280.007	10	2.800.070 €	85,71€

Date des émissions	Nature des opérations	Capital	Prime d'émission	Nombre d'actions créées	Nombre d'actions composant le capital	Valeur nominale	Capital social	Prix d'émission par action avant division par 10 de la valeur nominale des actions
	catégorie A à BSA Ratchet attachés							
22 10 2009	Réduction de capital (v)	- 2.520.063 €	-	-	280.007	1	280.007 €	N/A
22 10 2009	Emission en numéraire d'actions de préférence de catégorie A à BSA Tranche 2 et BSA Ratchet attachés	43.056 €	3.647.273,76 €	43.056	323.063	1	323.063 €	85,71€
02 11 2009	Exercice de BSA Tranche 2	3.616 €	306.311,36 €	3.616	326.679	1	326.679 €	85,71€
01 12 2009	Emission en numéraire d'actions de préférence de catégorie A à BSA Tranche 4 et BSA Ratchet attachés	15.556 €	1.317.748,76 €	15.556	342.235	1	342.235 €	85,71€
14 12 2009	Exercice de BSA Tranche 2	2.333 €	197.628,43 €	2.333	344.568	1	344.568 €	85,71€
14 12 2009	Exercice de BSA Tranche 4	7.778 €	658.874,38 €	7.778	352.346	1	352.346 €	85,71€
23 12 2009	Emission en numéraire d'actions de préférence de catégorie A à BSA Tranche 4 et BSA Ratchet attachés	46.668 €	3.953.246,28 €	46.668	399.014	1	399.014 €	85,71€
05 03 2010	Acquisition définitive d'actions gratuites	1.050 €	-	1.050	400.064	1	400.064 €	N/A
06 04 2010	Exercice de BSA Oreo	5.424 €	-	5.424	405.488	1	405.488 €	85,71€
01 06 2010	Acquisition définitive d'actions gratuites	140 €	-	140	405.628	1	405.628 €	N/A
18 06 2010	Exercice de BSA Tranche 2	852 €	72.172,92 €	852	406.480	1	406.480 €	85,71€
18 06 2010	Exercice de BSA Tranche 2	431 €	36.510,01 €	431	406.911	1	406.911 €	85,71€
10 12 2010	Exercice de BSA Tranche 2	14.296 €	1.211.014,16 €	14.296	421.207	1	421.207 €	85,71€
Id.	Exercice de BSA Tranche 4	23.334 €	1.976.623,14 €	23.334	444.541	1	444.541 €	85,71€
04 03 2011	Acquisition définitive d'actions gratuites	1.050 €	-	1.050	445.591	1	445.591 €	N/A

Date des émissions	Nature des opérations	Capital	Prime d'émission	Nombre d'actions créées	Nombre d'actions composant le capital	Valeur nominale	Capital social	Prix d'émission par action avant division par 10 de la valeur nominale des actions
20 06 2011	Acquisition définitive d'actions gratuites	140 €	-	140	445.731	1	445.731 €	N/A
15 12 2011	Acquisition définitive d'actions gratuites	140 €	-	1400	4.458.710	0,10	445.871 €	N/A
14 02 2012	Emission d'actions – offre au public	159.279,80 €	25.134.352,44 €	1.592.798	6.051.508	0,10	605.150,80€	15,88€
7 03 2012	Acquisition définitive d'actions gratuites	1.050€	-	10.500	6.062.008	0,10	606.200,80€	N/A
14 03 2012	Emission d'actions – offre au public (clause de surallocation)	13.026,80 €	2.055.629,04 €	130.268	6.192.276	0,10	619.227,60€	15,88€
15 06 2012	Acquisition définitive d'actions gratuites	280 €	-	2.800	6.195.076	0,10	619.507,60€	N/A
19 12 2012	Acquisition définitive d'actions gratuites	280€	-	2.800	6.197.876	0,10	619.787,60€	N/A

(i) Les 400.000 parts composant le capital social ont été libérées à hauteur du 1/5^{ème} le 16 décembre 2005, puis libérées à hauteur du solde le 20 décembre 2005.

(i) Réduction de capital par annulation pure et simple de 300.000 parts sociales.

(i) Réduction de capital par imputation des pertes.

(iv) Les 60.000 actions nouvelles ont été libérées du ¼ de leur valeur nominale lors de la souscription, puis libérées à hauteur du solde le 15 novembre 2006.

(v) Réduction de capital motivée par des pertes.

Evolution de la répartition du capital de la Société depuis le 31 décembre 2010 :

	Situation au 31 décembre 2010			Situation au 31 décembre 2011			Situation au 31 décembre 2012		
	Nombre d'actions	% du capital	% des droits de vote	Nombre d'actions	% du capital	% des droits de vote	Nombre d'actions	% du capital	% des droits de vote
Famille Soula	1.551.720	34,91	41,71	1.551.720	34,80	36,68	1.551.720	25,04	29,53
Gérard Soula	899.250	20,23	24,42	899.250	20,17	21,33	899.250	14,51	16,88
Olivier Soula	317.490	7,14	8,52	317.490	7,12	7,5	317.490	5,12	6,15
Rémi Soula	317.490	7,14	8,52	317.490	7,12	7,5	317.490	5,12	6,15
Laure Soula	17.490	0,39	0,24	17.490	0,39	0,35	17.490	0,28	0,34

Investisseurs financiers	2.881.790	64,82	58,13	2.881.790	64,63	63,02	3.077.962	49,66	55,76
Fonds IdInvest	683.710	15,38	15,88	683.710	15,33	15,44	683.710	11,03	13,25
Fonds Amundi	341.810	7,69	7,94	341.810	7,67	8,00	341.810	5,51	6,63
Fonds Viveris	341.820	7,69	7,94	341.820	7,67	8,15	364.754	5,89	6,85
Fonds BioAM	341.820	7,69	7,94	341.820	7,67	7,72	341.820	5,52	6,63
Oréo Finance	170.910	3,84	3,97	170.910	3,83	3,43	191.343	3,09	2,17
Deleage Trust	68.360	1,53	1,59	68.360	1,53	0,83	68.360	1,10	0,66
SHAM	233.340	5,25	3,22	233.340	5,23	5,56	386.145	6,23	6,00
Innobio	700.020	15,75	9,66	700.020	15,70	13,91	700.020	11,29	13,57
Salariés clés	11.900	0,27	0,16	25.200	0,57	0,3	35.000	0,56	0,43
Comité Scientifique (BSA)	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Autocontrôle	-	-	-	-	-	-	62.848	1,01	-
Autres actionnaires *	-	-	-	-	-	-	1.470.346	23,73	14,28
Total	4.445.410	100,00	100,00	4.458.710	100,00	100,00	6.197.876	100,00	100,00

* En ce compris les actions le cas échéant détenues au porteur par les investisseurs financiers historiques de la Société.

Répartition du capital et des droits de vote de la Société :

	Situation au 31 décembre 2012 sur une base non diluée			Situation au 31 décembre 2012 sur une base pleinement diluée ⁽¹⁾		
	Nombre d'actions	% du capital	% des droits de vote	Nombre d'actions	% du capital	% des droits de vote
Famille Soula	1.551.720	25,04	29,53	1.551.720	24,94	29,47
Gérard Soula	899.250	14,51	16,88	899.250	14,46	16,85
Olivier Soula	317.490	5,12	6,15	317.490	5,10	6,14
Rémi Soula	317.490	5,12	6,15	317.490	5,10	6,14
Laure Soula	17.490	0,28	0,34	17.490	0,28	0,34
Investisseurs financiers	3.077.962	49,66	55,76	3.077.962	49,48	55,76
Fonds IdInvest	683.710	11,03	13,25	683.710	10,99	13,25
Fonds Amundi	341.810	5,51	6,63	341.810	5,49	6,63
Fonds Viveris	364.754	5,89	6,85	364.754	5,86	6,85
Fonds BioAM	341.820	5,52	6,63	341.820	5,49	6,63
Oréo Finance	191.343	3,09	2,17	191.343	3,08	2,17
Famille Deleage ⁽²⁾	68.360	1,10	0,66	68.360	1,10	0,66
SHAM	386.145	6,23	6,00	386.145	6,21	6,00
Innobio	700.020	11,29	13,57	700.020	11,25	13,57
Salariés clés	35.000	0,56	0,43	56.000	0,90	0,64
Comité Scientifique (BSA)	-	-	-	2.100	0,03	0,02
Autocontrôle	62.848	1,01	-	62.848	1,01	-
Autres actionnaires⁽³⁾	1.470.346	23,73	14,28	1.470.346	23,64	14,11
Total	6.197.876	100,00	100,00	6.220.976	100,00	100,00

(1) A la date du présent document de référence, les instruments dilutifs émis par la Société consistent dans (i) 64.400 actions (après prise en compte de la division par 10 de la valeur nominale des actions décidée par l'assemblée générale du 24 octobre 2011) attribuées gratuitement par la Société à des salariés clés, parmi lesquelles 23.100 actions se trouvent en période d'acquisition tel que plus amplement décrit au paragraphe 21.1.5 du présent document de référence et (ii) 2.100 bons de souscription d'actions donnant droit à la souscription de 2.100 actions (après prise en compte de la division par 10 de la valeur nominale des actions décidée par l'assemblée générale du 24 octobre 2011).

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

(3) En ce compris les actions le cas échéant détenues au porteur par les investisseurs financiers historiques de la Société.

Evolution du titre – Risque de variation de cours

Depuis la première cotation des actions de la Société sur le marché réglementé de NYSE Euronext à Paris le 14 février 2012 et jusqu'à la date d'établissement du présent document de référence un nombre de 1 509 680 titres ont été échangés.

Le titre, qui cotait 15,88 euros lors de la première cotation des actions de la Société cotait 12,80 euros à la date d'établissement du présent document de référence.

Le cours le plus bas enregistré s'est situé à 7,08 euros le 1er août 2012 et le cours le plus haut à 16,04 euros le 20 février 2012.

La capitalisation boursière de la Société à la date d'établissement du présent document de référence ressortait à 79 millions euros.

21.2 Acte constitutif et statuts

21.2.1 Objet social

La Société a pour objet, directement ou indirectement, tant en France qu'à l'étranger :

- la recherche et le développement de matériaux polymères pour l'élaboration de systèmes à libération contrôlée de peptides et de protéines d'intérêt pharmaceutique ;
- le dépôt, l'étude, l'acquisition, la concession de tous brevets, licences, procédés, marques de fabrique et protection de connaissances spécialisées se rattachant ou se rapportant d'une façon quelconque aux domaines ou technologies relevant de l'objet social ;
- la conception, le développement, la fabrication, la distribution, l'importation, l'exportation et l'exploitation par tout moyen de médicaments, spécialités pharmaceutiques et autres biens de santé ;
- la création, l'acquisition, la location, la prise en location-gérance de tous fonds de commerce, la prise à bail, l'installation, l'exploitation de tous établissements, fonds de commerce, usines, ateliers, se rapportant à l'une ou l'autre des activités spécifiées ;
- la participation directe ou indirecte de la société dans toutes opérations financières, immobilières ou mobilières et dans toutes entreprises civiles, commerciales ou industrielles pouvant se rattacher à l'objet social ou à tout objet similaire, connexe ou complémentaire.

21.2.2 Organes de direction et de surveillance

21.2.2.1 Conseil d'administration

A. Composition du conseil d'administration (articles 11.1 et 11.2 des statuts)

La société est administrée par un conseil composé de personnes physiques ou morales dont le nombre est fixé par l'assemblée générale ordinaire dans les limites de la loi.

Toute personne morale doit, lors de sa nomination, désigner une personne physique en qualité de représentant permanent au conseil d'administration. La durée du mandat du représentant permanent est la même que celle de l'administrateur personne morale qu'il représente. Lorsque la personne morale révoque son représentant permanent, elle doit aussitôt pourvoir à son remplacement. Les mêmes dispositions s'appliquent en cas de décès ou démission du représentant permanent.

La durée des fonctions des administrateurs est de trois années. Le mandat d'un administrateur prend fin à l'issue de la réunion de l'assemblée générale ordinaire des actionnaires ayant statué sur les comptes de l'exercice écoulé et tenue dans l'année au cours de laquelle expire le mandat dudit administrateur.

Les administrateurs sont toujours rééligibles ; ils peuvent être révoqués à tout moment par décision de l'assemblée générale des actionnaires.

En cas de vacance par décès ou par démission d'un ou plusieurs sièges d'administrateurs, le conseil d'administration peut, entre deux assemblées générales, procéder à des nominations à titre provisoire.

Les nominations effectuées par le conseil, en vertu de l'alinéa ci-dessus, sont soumises à la ratification de la plus prochaine assemblée générale ordinaire.

A défaut de ratification, les délibérations prises et les actes accomplis antérieurement par le conseil n'en demeurent pas moins valables.

Lorsque le nombre des administrateurs est devenu inférieur au minimum légal, les administrateurs restants doivent convoquer immédiatement l'assemblée générale ordinaire, en vue de compléter l'effectif du conseil.

Un salarié de la société peut être nommé administrateur. Son contrat de travail doit toutefois correspondre à un emploi effectif. Il ne perd pas, dans ce cas, le bénéfice de son contrat de travail.

Le nombre des administrateurs qui sont liés à la société par un contrat de travail ne peut excéder le tiers des administrateurs en fonction.

Le nombre des administrateurs qui sont âgés de plus de 70 ans ne peut excéder le tiers des administrateurs en fonction. Lorsque cette limite vient à être dépassée en cours de mandat, l'administrateur le plus âgé est d'office réputé démissionnaire à l'issue de l'assemblée générale des actionnaires la plus proche.

B. Censeurs (article 15 des statuts)

L'assemblée générale ordinaire peut, sur proposition du conseil d'administration, nommer des censeurs. Le conseil d'administration peut également en nommer directement, sous réserve de ratification par la plus prochaine assemblée générale.

Les censeurs, dont le nombre ne peut excéder cinq, forment un collège. Ils sont choisis librement à raison de leur compétence.

Ils sont nommés pour une durée de trois années prenant fin à l'issue de l'assemblée générale ordinaire des actionnaires ayant statué sur les comptes de l'exercice écoulé.

Le collège de censeurs étudie les questions que le conseil d'administration ou son président soumet, pour avis, à son examen. Les censeurs assistent aux séances du conseil d'administration et prennent part aux délibérations avec voix consultative seulement, sans que toutefois leur absence puisse affecter la validité des délibérations.

Ils sont convoqués aux séances du conseil dans les mêmes conditions que les administrateurs.

Le conseil d'administration peut rémunérer les censeurs par prélèvement sur le montant des jetons de présence alloué par l'assemblée générale aux administrateurs.

C. Réunion du conseil d'administration (article 12 des statuts)

Le conseil d'administration se réunit aussi souvent que l'intérêt de la société l'exige.

Les administrateurs sont convoqués aux séances du conseil par le président. La convocation peut être faite par tous moyens, par écrit ou oralement.

Le directeur général peut également demander au président de convoquer le conseil d'administration sur un ordre du jour déterminé.

De plus, les administrateurs représentant au moins un tiers des membres du conseil peuvent valablement convoquer le conseil. En ce cas, ils doivent indiquer l'ordre du jour de la séance.

Lorsqu'il a été constitué un comité d'entreprise, les représentants de ce comité, désignés conformément aux dispositions du Code du travail, devront être convoqués à toutes les réunions du conseil d'administration.

Les réunions du conseil ont lieu soit au siège social soit en tout autre endroit en France ou hors de France.

Pour la validité des délibérations du conseil, le nombre des membres présents doit être au moins égal à la moitié des membres.

Les décisions du conseil d'administration seront prises à la majorité des voix ; en cas de partage des voix, celle du président de séance est prépondérante.

Un règlement intérieur éventuellement adopté par le conseil d'administration pourra prévoir, notamment, que seront réputés présents, pour le calcul du quorum et de la majorité, les administrateurs qui participent à la réunion du conseil par des moyens de visioconférence ou de télécommunication conformes à la réglementation en vigueur. Cette disposition n'est pas applicable pour l'adoption des décisions visées aux articles L. 232-1 et L. 233-16 du Code de commerce.

Chaque administrateur reçoit les informations nécessaires à l'accomplissement de sa mission et de son mandat et peut se faire communiquer tous les documents qu'il estime utiles.

Tout administrateur peut donner, par lettre, télégramme, télex, télécopie, courriel ou tout moyen de télétransmission, pouvoir à un autre administrateur de le représenter à une séance du conseil, mais chaque administrateur ne peut disposer au cours d'une séance que d'une seule procuration.

Les copies ou extraits des délibérations du conseil d'administration sont valablement certifiés par le président du conseil d'administration, le directeur général, l'administrateur délégué temporairement dans les fonctions de président ou un fondé de pouvoir habilité à cet effet.

D. Pouvoirs du conseil d'administration (article 13 des statuts)

Le conseil d'administration détermine les orientations de l'activité de la Société et veille à leur mise en œuvre. Sous réserve des pouvoirs expressément attribués aux assemblées d'actionnaires et dans la limite de l'objet social, il se saisit de toute question intéressant la bonne marche de la Société et règle par ses délibérations les affaires qui la concernent.

Dans les rapports avec les tiers, la Société est engagée même par les actes du conseil d'administration qui ne relèvent pas de l'objet social, à moins qu'elle ne prouve que le tiers savait que l'acte dépassait cet objet ou qu'il ne pouvait l'ignorer compte tenu des circonstances, étant exclu que la seule publication des statuts suffise à constituer cette preuve.

Le conseil d'administration procède aux contrôles et vérifications qu'il juge opportuns.

En outre, le conseil d'administration exerce les pouvoirs spéciaux qui lui sont conférés par la loi

21.2.2.2 Direction générale (article 14 des statuts)

La direction générale de la société est assumée, sous sa responsabilité, soit par le président du conseil d'administration, soit par une autre personne physique nommée par le conseil d'administration et portant le titre de directeur général.

Le directeur général est investi des pouvoirs les plus étendus pour agir en toutes circonstances au nom de la société. Il exerce ses pouvoirs dans la limite de l'objet social et sous réserve de ceux que la loi attribue expressément aux assemblées d'actionnaires et au conseil d'administration.

Il représente la société dans ses rapports avec les tiers. La société est engagée même par les actes du directeur général qui ne relèvent pas de l'objet social, à moins qu'elle ne prouve que le tiers savait que l'acte dépassait cet objet ou qu'il ne pouvait l'ignorer compte tenu des circonstances, étant exclu que la seule publication des statuts suffise à constituer cette preuve.

Le directeur général ne peut être âgé de plus de 75 ans. Si le directeur général atteignait cette limite d'âge, il serait réputé démissionnaire d'office. Son mandat se prolongerait cependant jusqu'à la réunion la plus prochaine du conseil d'administration au cours de laquelle le nouveau directeur général serait nommé.

Lorsque le directeur général a la qualité d'administrateur, la durée de ses fonctions ne peut excéder celle de son mandat d'administrateur.

Le conseil d'administration peut le révoquer à tout moment. Si la révocation est décidée sans juste motif, elle peut donner lieu à dommage intérêts, sauf lorsque le directeur général assume les fonctions de président du conseil d'administration.

Sur simple délibération prise à la majorité des voix des administrateurs présents ou représentés, le conseil d'administration choisit entre les deux modalités d'exercice de la direction générale visées au premier alinéa du paragraphe

Les actionnaires et les tiers sont informés de ce choix dans les conditions légales et réglementaires.

Le choix du conseil d'administration ainsi effectué reste en vigueur jusqu'à une décision contraire du conseil ou, au choix du conseil, pour la durée du mandat du directeur général.

Lorsque la direction générale de la société est assumée par le président du conseil d'administration, les dispositions applicables au directeur général lui sont applicables.

Conformément aux dispositions de l'article 706-43 du Code de procédure pénale, le directeur général peut valablement déléguer à toute personne de son choix le pouvoir de représenter la société dans le cadre des poursuites pénales qui pourraient être engagées à l'encontre de celle-ci.

Sur la proposition du directeur général, le conseil d'administration peut donner mandat à une ou plusieurs personnes physiques d'assister le directeur général en qualité de directeur général délégué.

En accord avec le directeur général, le conseil d'administration détermine l'étendue et la durée des pouvoirs conférés aux directeurs généraux délégués. Le conseil d'administration fixe leur rémunération. Lorsqu'un directeur général délégué a la qualité d'administrateur, la durée de ses fonctions ne peut excéder celle de son mandat d'administrateur.

A l'égard des tiers, les directeurs généraux délégués disposent des mêmes pouvoirs que le directeur général ; les directeurs généraux délégués ont notamment le pouvoir d'ester en justice.

Le nombre de directeurs généraux délégués ne peut être supérieur à cinq.

Le ou les directeurs généraux délégués sont révocables à tout moment par le conseil d'administration, sur proposition du directeur général. Si la révocation est décidée sans juste motif, elle peut donner lieu à dommages-intérêts.

Un directeur général délégué ne peut être âgé de plus de 65 ans. Si un directeur général délégué en fonction atteignait cette limite d'âge, il serait réputé démissionnaire d'office. Son mandat se prolongerait cependant jusqu'à la réunion la plus prochaine du conseil d'administration au cours de laquelle un nouveau directeur général délégué pourrait éventuellement être nommé.

Lorsque le directeur général cesse ou est empêché d'exercer ses fonctions, le ou les directeurs généraux délégués conservent, sauf décision contraire du conseil d'administration, leurs fonctions et leurs attributions jusqu'à la nomination du nouveau directeur général.

21.2.3 Droits, privilèges et restrictions attachés aux actions de la Société

21.2.3.1 Formes des titres (article 7 des statuts)

Les actions entièrement libérées revêtent la forme nominative ou au porteur, au choix de chaque actionnaire en ce qui le concerne, sous réserve, toutefois, de l'application des dispositions légales relatives à la forme des actions détenues par certaines personnes physiques ou morales. Les actions non entièrement libérées revêtent obligatoirement la forme nominative.

Les actions donnent lieu à une inscription en compte dans les conditions et selon les modalités prévues par les dispositions légales et réglementaires en vigueur.

La propriété des actions délivrées sous la forme nominative résulte de leur inscription en compte nominatif.

21.2.3.2 Droits de vote (extrait de l'article 9 des statuts)

Sauf dans les cas où la loi en dispose autrement, et sauf le droit de vote double prévu ci-après, chaque actionnaire a autant de droits de vote et exprime en assemblée autant de voix qu'il possède d'actions libérées des versements exigibles. A égalité de valeur nominale, et sauf le droit de vote double prévu ci-après, chaque action de capital ou de jouissance donne droit à une voix.

Un droit de vote double de celui conféré aux autres actions, eu égard à la quotité du capital social qu'elles représentent, est attribué à toutes les actions entièrement libérées (quelle que soit leur catégorie) pour lesquelles il sera justifié d'une inscription nominative depuis deux ans au moins au nom du même actionnaire, étant précisé que la conversion d'actions de préférence en actions ordinaires sera sans incidence sur le calcul du délai de détention. Ce droit est conféré également dès leur émission en cas d'augmentation du capital par incorporation de réserves, bénéfices ou primes d'émission, aux actions nominatives attribuées gratuitement à un actionnaire à raison d'actions anciennes pour lesquelles il bénéficie déjà de ce droit.

21.2.3.3 Droits aux dividendes et profits (extraits des articles 9, 21 et 22 des statuts)

Chaque action donne droit, dans la propriété de l'actif social, dans le partage des bénéfices, et dans le boni de liquidation à une quotité proportionnelle au nombre et à la valeur nominale des actions existantes.

Chaque fois qu'il est nécessaire de posséder plusieurs actions, qu'elles soient ou non de préférence, ou valeurs mobilières pour exercer un droit quelconque, les actionnaires ou titulaires de valeurs mobilières font leur affaire personnelle du groupement du nombre d'actions ou de valeurs mobilières nécessaire.

Sur le bénéfice de l'exercice social, diminué le cas échéant des pertes antérieures, il est obligatoirement fait un prélèvement d'au moins cinq pour cent (5 %) affecté à la formation d'un

fonds de réserve dit "réserve légale". Ce prélèvement cesse d'être obligatoire lorsque le montant de la réserve légale atteint le dixième du capital social.

Le bénéfice distribuable est constitué par le bénéfice de l'exercice diminué des pertes antérieures et du prélèvement prévu à l'alinéa précédent, et augmenté du report bénéficiaire.

S'il résulte des comptes de l'exercice, tels qu'approuvés par l'assemblée générale, l'existence d'un bénéfice distribuable, l'assemblée générale décide de l'inscrire à un ou plusieurs postes de réserve dont elle règle l'affectation ou l'emploi, de le reporter à nouveau ou de le distribuer sous forme de dividendes.

Après avoir constaté l'existence de réserves dont elle a la disposition, l'assemblée générale peut décider la distribution de sommes prélevées sur ces réserves. Dans ce cas, la décision indique expressément les postes de réserves sur lesquels ces prélèvements sont effectués. Toutefois, les dividendes sont prélevés en priorité sur le bénéfice distribuable de l'exercice.

Les modalités de mise en paiement des dividendes sont fixées par l'assemblée générale ou, à défaut, par le conseil d'administration.

Toutefois, la mise en paiement des dividendes doit avoir lieu dans le délai maximal de neuf mois après la clôture de l'exercice.

L'assemblée générale statuant sur les comptes de l'exercice peut accorder à chaque actionnaire, pour tout ou partie du dividende mis en distribution, une option entre le paiement du dividende en numéraire ou en actions.

De la même façon, l'assemblée générale ordinaire, statuant dans les conditions prévues à l'article L. 232-12 du code de commerce, peut accorder à chaque actionnaire un acompte sur dividendes et pour tout ou partie dudit acompte sur dividende, une option entre le paiement de l'acompte sur dividende en numéraire ou en actions. (...)

21.2.3.4 Droit préférentiel de souscription

Les actions de la Société bénéficient d'un droit préférentiel de souscription aux augmentations de capital dans les conditions prévues par le code de commerce.

21.2.3.5 Limitation des droits de vote

Aucune clause statutaire ne restreint le droit de vote attaché aux actions.

21.2.3.6 Titres au porteur identifiables

La Société pourra, dans les conditions légales et réglementaires en vigueur, demander à tout moment, contre rémunération à sa charge, à tout organisme habilité, le nom, ou, s'il s'agit d'une personne morale, la dénomination sociale, la nationalité et l'adresse des détenteurs de titres conférant immédiatement ou à terme le droit de vote dans ses propres assemblées d'actionnaires, ainsi que la quantité de titres détenue par chacun d'eux et, le cas échéant, les restrictions dont ces titres peuvent être frappés.

21.2.3.7 Rachat par la Société de ses propres actions

Se référer au paragraphe 21.1.3 « Acquisition par la Société de ses propres actions ».

21.2.4 **Modalités de modification des droits des actionnaires**

Les droits des actionnaires tels que figurant dans les statuts de la Société ne peuvent être modifiés que par l'assemblée générale extraordinaire des actionnaires de la Société.

21.2.5 **Assemblées générales d'actionnaires**

A. Tenue des assemblées (article 19 des statuts)

Les assemblées générales sont convoquées et réunies dans les conditions fixées par la loi.

Lorsque la Société souhaite recourir à la convocation par télécommunication électronique aux lieux et place d'un envoi postal, elle doit préalablement recueillir l'accord des actionnaires intéressés qui indiqueront leur adresse électronique.

Les réunions ont lieu au siège social ou en tout autre lieu précisé dans l'avis de convocation.

Le droit de participer aux assemblées est régi par les dispositions légales et réglementaires en vigueur et est notamment subordonné à l'enregistrement comptable des titres au nom de l'actionnaire ou de l'intermédiaire inscrit pour son compte au troisième jour ouvré précédant l'assemblée à zéro heure, heure de Paris, soit dans les comptes de titres nominatifs tenus par la Société, soit dans les comptes de titres au porteur tenus par l'intermédiaire habilité.

L'actionnaire, à défaut d'assister personnellement à l'assemblée, peut choisir entre l'une des trois formules suivantes :

- donner une procuration dans les conditions autorisées par la loi et la réglementation,
- voter par correspondance, ou
- adresser une procuration à la Société sans indication de mandat,
- dans les conditions prévues par la loi et les règlements.

Le conseil d'administration peut organiser, dans les conditions prévues par la loi et les règlements en vigueur, la participation et le vote des actionnaires aux assemblées par visioconférence ou par des moyens de télécommunication permettant leur identification. Si le conseil d'administration décide d'exercer cette faculté pour une assemblée donnée, il est fait état de cette décision du conseil dans l'avis de réunion et/ou de convocation. Les actionnaires participant aux assemblées par visioconférence ou par l'un quelconque des autres moyens de télécommunication visés ci-dessus, selon le choix du conseil d'administration, sont réputés présents pour le calcul du quorum et de la majorité.

Les assemblées sont présidées par le président du conseil d'administration ou, en son absence, par le directeur général, par un directeur général délégué s'il est administrateur, ou par un administrateur spécialement délégué à cet effet par le conseil. A défaut, l'assemblée élit elle-même son président.

Les fonctions de scrutateurs sont remplies par les deux membres de l'assemblée présents, et acceptant ces fonctions, qui disposent du plus grand nombre de voix. Le bureau désigne le secrétaire, lequel peut être choisi en dehors des actionnaires.

Il est tenu une feuille de présence dans les conditions prévues par la loi.

L'assemblée générale ordinaire réunie sur première convocation ne délibère valablement que si les actionnaires présents ou représentés possèdent au moins le cinquième des actions ayant le droit de vote. L'assemblée générale ordinaire réunie sur deuxième convocation délibère valablement quel que soit le nombre d'actionnaires présents ou représentés.

Les délibérations de l'assemblée générale ordinaire sont prises à la majorité des voix des actionnaires présents ou représentés.

L'assemblée générale extraordinaire réunie sur première convocation ne délibère valablement que si les actionnaires présents ou représentés possèdent au moins le quart des actions ayant le droit de vote. L'assemblée générale extraordinaire, réunie sur deuxième convocation, ne délibère valablement que si les actionnaires présents ou représentés possèdent au moins le cinquième des actions ayant le droit de vote.

Les délibérations de l'assemblée générale extraordinaire sont prises à la majorité de deux tiers des actionnaires présents ou représentés.

Les copies ou extraits des procès-verbaux de l'assemblée sont valablement certifiés par le président du conseil d'administration, par un administrateur exerçant les fonctions de directeur général ou par le secrétaire de l'assemblée.

B. Pouvoirs des assemblées (article 19 des statuts)

Les assemblées générales ordinaires et extraordinaires exercent leurs pouvoirs respectifs dans les conditions prévues par la loi.

21.2.6 Dispositifs permettant de retarder, différer ou empêcher un changement de contrôle

Les statuts de la Société ne contiennent pas de dispositifs permettant de retarder, différer ou empêcher un changement de contrôle.

21.2.7 Stipulations particulières régissant les modifications du capital

Il n'existe aucune stipulation particulière dans les statuts de la Société régissant les modifications de son capital.

22. CONTRATS IMPORTANTS

A l'exception des contrats décrits ci-dessous, la Société n'a pas conclu de contrats significatifs autres que ceux conclus dans le cours normal des affaires, étant précisé que la Société a conclu plusieurs contrats de développement collaboratifs avec de grands groupes pharmaceutiques dans le cadre du développement de nouvelles formulations innovantes. Cependant, à ce stade du développement de la Société, aucun de ces contrats de collaboration ne se situe dans une phase suffisamment avancée sur le plan technique pour lui conférer une importance stratégique majeure (se référer aux paragraphes 6.1 et 11.3 du présent document de référence).

22.1 Contrat OSEO Innovation en date du 12 mars 2007

Dans le cadre du projet Ostéoporose, la Société a conclu un contrat avec OSEO en date du 12 mars 2007 en vertu duquel la Société a bénéficié d'une avance remboursable d'un montant total de 2.250.000 euros pour le développement d'un nouveau système de libération locale et contrôlée des facteurs de croissance pour la régénération osseuse. L'ensemble des conditions techniques et financières ayant été réalisées la Société a perçu l'intégralité de cette aide remboursable en quatre versements intervenus entre le 15 mars 2007 et le 15 février 2010.

En cas de réussite du programme, la Société s'est engagée à rembourser à OSEO la somme de 2.250.000 euros suivant les modalités précisées ci-après :

- (i) La Société s'est engagée à rembourser à OSEO la totalité de la somme prêtée selon l'échéancier suivant :
 - 300.000 euros au plus tard le 31 mars 2012,
 - 400.000 euros au plus tard le 31 mars 2013,
 - 450.000 euros au plus tard le 31 mars 2014,
 - 500.000 euros au plus tard le 31 mars 2015, et
 - 600.000 euros au plus tard le 31 mars 2016.

- (ii) En cas de cessions de licences ou de commercialisation, la Société s'est engagée à verser à OSEO, au plus tard le 31 mars de chaque année et à compter du 1er janvier 2010 :
 - 49,51% du produit, hors taxes, des cessions ou concessions de licences, de brevets ou de savoir-faire, perçu au cours de l'année calendaire précédente lorsque lesdites cessions ou concessions portent sur tout ou partie des résultats du programme aidé, et
 - 49,51% du produit, hors taxes, généré par la commercialisation et notamment la vente à un tiers ou l'utilisation par la Société pour ses besoins propres des prototypes, pré-séries, maquettes, réalisés dans le cadre du programme aidé.

Dans ce cas, les sommes versées s'imputeront en priorité et à due concurrence sur l'ultime échéance due à OSEO Innovation, telle que détaillée dans l'échéancier ci-dessus, et le cas échéant, sur la pénultième.

En cas d'échec technique ou commercial du programme, même partiel, compte tenu de la nature des travaux réalisés dans le cadre du projet Ostéoporose, la Société s'est engagée à rembourser à OSEO une somme forfaitaire de 700.000 euros, y compris, selon les modalités suivantes :

- 300.000 euros au plus tard le 31 mars 2012, et
- 400.000 euros au plus tard le 31 mars 2013.

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

Conformément aux termes du contrat, un montant de 700.000 € était remboursable au plus tard le 31 mars 2013 quelle que soit l'issue du programme, inconnue à la date du présent document de référence. A ce titre, la Société a remboursé la première échéance pour un montant de 300.000 euros en 2012 et un deuxième montant de 400.000 euros a été remboursé le 1^{er} avril 2013.

Le solde de l'avance (i.e., 1.550.000 euros) ne sera remboursable qu'en cas de succès technique et/ou commercial constaté par Oséo sur le projet faisant l'objet du financement.

22.2 Contrats OSEO Innovation – FEDER du 20 juillet 2010

Dans le cadre du projet Insuline, la Société a conclu deux contrats avec OSEO, chacun en date du 20 juillet 2010, pour le développement d'une formulation d'insuline « humaine » à action rapide dans le cadre d'une étude clinique de phase I, pour un montant total de 840.000 euros.

(a) Avance remboursable de 420.000 euros

Selon les termes du premier contrat, la Société bénéficie d'une avance remboursable d'un montant de 420.000 euros. L'intégralité de cette aide a été perçue en quatre versements intervenus entre le 26 juillet 2010 et le 16 novembre 2011.

En cas de réussite du programme, la Société s'est engagée à rembourser à OSEO la somme de 420.000 euros suivant les modalités précisées ci-après :

- (i) La Société s'est engagée à rembourser à OSEO la totalité de la somme prêtée selon l'échéancier suivant :
 - 22.500 euros au plus tard le 31 mars 2014, le 30 juin 2014, le 30 septembre 2014 et le 31 décembre 2014,
 - 25.000 euros au plus tard le 31 mars 2015, le 30 juin 2015, le 30 septembre 2015, et le 31 décembre 2015,
 - 25.000 euros au plus tard le 31 mars 2016, le 30 juin 2016, le 30 septembre 2016, et le 31 décembre 2016,
 - 32.500 euros au plus tard le 31 mars 2017, le 30 juin 2017, le 30 septembre 2017, et le 31 décembre 2017

étant précisé que ces versements seraient, le cas échéant, réduits au prorata des sommes réellement versées par OSEO.

- (ii) En cas de cessions de licences ou de commercialisation, la Société s'est engagée à verser à OSEO au plus tard le 31 mars de chaque année et à compter du 1^{er} janvier 2010 :
 - 24,58 % du produit, hors taxes, des cessions ou concessions de licences, de brevets ou de savoir-faire, perçu au cours de l'année calendaire précédente lorsque lesdites cessions ou concessions portent sur tout ou partie des résultats du programme aidé, et
 - 24,58 % du produit, hors taxes, généré par la commercialisation et notamment la vente à un tiers ou l'utilisation par la Société pour ses besoins propres des prototypes, pré-séries, maquettes, réalisés dans le cadre du programme aidé.

Dans ce cas, les sommes versées s'imputeront en priorité et à due concurrence sur l'ultime échéance due à OSEO Innovation, telle que détaillée dans l'échéancier ci-dessus, et le cas échéant, sur la pénultième, étant précisé que ces remboursements ne pourront être supérieurs au montant en principal de l'aide perçue.

En cas d'échec technique ou commercial du programme, même partiel, compte tenu de la nature des travaux réalisés dans le cadre du projet Insuline, la Société s'est engagée à rembourser à OSEO une somme forfaitaire de 190.000 euros, selon les modalités suivantes :

- 22.500 euros au plus tard le 31 mars 2014, le 30 juin 2014, le 30 septembre 2014, et le 31 décembre 2014,
- 25.000 euros au plus tard le 31 mars 2015, le 30 juin 2015, le 30 septembre 2015, et le 31 décembre 2015.

étant précisé que ces versements seraient, le cas échéant, réduits au prorata des sommes réellement versées par OSEO.

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

Les résultats de ce projet ayant contribué à la signature du contrat de licence avec le groupe Eli Lilly, la Société a remboursé le 19 juin 2012 le montant total de l'avance reçue, soit 420.000 euros, comme le prévoyait le contrat.

(b) Subvention FEDER de 420.000 euros

Selon les termes du second contrat, la Société bénéficie d'une subvention OSEO Innovation – FEDER d'un montant total de 420.000 euros reçus en intégralité en quatre versements entre le 26 juillet 2010 et le 16 novembre 2011.

Aucune obligation de remboursement de cette subvention n'est prévue par le contrat, sauf en cas de non-respect par la Société de ses obligations, OSEO étant alors en droit d'exiger le remboursement de la subvention accordée.

22.3 Contrats OSEO Innovation en date du 25 avril 2012

Dans le cadre du projet Insuline, la Société a conclu un contrat avec OSEO en date 25 avril 2012 en vertu duquel la Société a bénéficié d'une avance remboursable d'un montant total de 800.000 euros pour le développement d'une formulation d'insuline « humaine » à action rapide et l'étude clinique de Phase 2a. L'ensemble des conditions techniques et financières ayant été réalisées la Société a perçu l'intégralité de cette aide remboursable le 30 avril 2012.

En cas de réussite du programme, la Société s'est engagée à rembourser à OSEO la somme de 800.000 euros suivant les modalités précisées ci-après :

(iii) La Société s'est engagée à rembourser à OSEO la totalité de la somme prêtée selon l'échéancier suivant :

- 32.500 euros au plus tard le 31 mars 2017,
- 32.500 euros au plus tard le 30 juin 2017,
- 32.500 euros au plus tard le 30 septembre 2017,
- 32.500 euros au plus tard le 31 décembre 2017, et
- 37.500 euros au plus tard le 31 mars 2018,

- 37.500 euros au plus tard le 30 juin 2018,
- 37.500 euros au plus tard le 30 septembre 2018,
- 37.500 euros au plus tard le 31 décembre 2018, et
- 50.000 euros au plus tard le 31 mars 2019,
- 50.000 euros au plus tard le 30 juin 2019,
- 50.000 euros au plus tard le 30 septembre 2019,
- 50.000 euros au plus tard le 31 décembre 2019, et
- 80.000 euros au plus tard le 31 mars 2020,
- 80.000 euros au plus tard le 30 juin 2020,
- 80.000 euros au plus tard le 30 septembre 2020,
- 80.000 euros au plus tard le 31 décembre 2020.

(iv) En cas de cessions de licences ou de commercialisation, la Société s'est engagée à verser à OSEO, au plus tard le 31 mars de chaque année et à compter du 1er janvier 2014 :

- 44,82% du produit, hors taxes, des cessions ou concessions de licences, de brevets ou de savoir-faire, perçu au cours de l'année calendaire précédente lorsque lesdites cessions ou concessions portent sur tout ou partie des résultats du programme aidé, et
- 44.82% du produit, hors taxes, généré par la commercialisation et notamment la vente à un tiers ou l'utilisation par la Société pour ses besoins propres des prototypes, pré-séries, maquettes, réalisés dans le cadre du programme aidé.

Dans ce cas, les sommes versées s'imputeront en priorité et à due concurrence sur l'ultime échéance due à OSEO Innovation, telle que détaillée dans l'échéancier ci-dessus, et le cas échéant, sur la pénultième.

En cas d'échec technique ou commercial du programme, même partiel, compte tenu de la nature des travaux réalisés dans le cadre du projet Insuline humaine rapide, la Société s'est engagée à rembourser à OSEO une somme minimum de 280.000 euros, y compris, selon les modalités suivantes :

- 32.500 euros au plus tard le 31 mars 2017,
- 32.500 euros au plus tard le 30 juin 2017,
- 32.500 euros au plus tard le 30 septembre 2017,
- 32.500 euros au plus tard le 31 décembre 2017, et
- 37.500 euros au plus tard le 31 mars 2018,
- 37.500 euros au plus tard le 30 juin 2018,
- 37.500 euros au plus tard le 30 septembre 2018,
- 37.500 euros au plus tard le 31 décembre 2018.

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

22.4 Contrat de License et de collaboration avec Eli Lilly

Le 14 décembre 2011, ADOCIA a signé un accord de licence et de collaboration avec le groupe pharmaceutique américain Eli Lilly and Company (ci-après « **Eli Lilly** »).

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

Cet accord a été conclu pour une durée de 10 ans suivant le lancement de la commercialisation de BioChaperone Humalog dans tout pays, ou, si elle est supérieure, pour la durée de protection des droits d'ADOCIA sur sa technologie BioChaperone.

Eli Lilly a effectué fin janvier 2012 un paiement initial de licence à ADOCIA de 10 millions de dollars non remboursable (*Upfront payment*), soit 7,6 millions d'euros. Des versements d'étapes supplémentaires (*Milestones*) sont également prévus, pouvant atteindre 156 millions de dollars, conditionnés par le franchissement d'étapes liées au développement, au processus réglementaire, à la mise sur le marché et à l'atteinte d'objectifs de ventes de BioChaperone Humalog. ADOCIA recevra, en outre, des redevances échelonnées (*Royalties*) assises sur un pourcentage des ventes internationales de BioChaperone Humalog nettes de diverses charges, taxes et remises.

23. INFORMATIONS PROVENANT DE TIERS, DECLARATIONS D'EXPERTS ET DECLARATIONS D'INTERETS

23.1 Désignation des experts

Néant.

23.2 Désignation des tiers

Néant.

24. DOCUMENTS ACCESSIBLES AU PUBLIC

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

Les statuts, procès-verbaux des assemblées générales et autres documents sociaux de la Société, ainsi que les informations financières historiques et toute évaluation ou déclaration établie par un expert à la demande de la Société devant être mis à la disposition des actionnaires conformément à la législation applicable, peuvent être consultés, sans frais, au siège social de la Société.

L'information réglementée au sens des dispositions du Règlement général de l'AMF est également disponible sur le site Internet de la Société (www.adocia.com).

25. INFORMATIONS SUR LES PARTICIPATIONS

A la date d'enregistrement du présent document de référence, la Société ne détient aucune participation dans le capital d'autres sociétés.

26. GLOSSAIRE

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

l'asparagine	d'asparagine qui est un acide aminé se trouvant dans les protéines en acides aspartiques
Dégradation enzymatique	La dégradation d'une protéine consiste en la destruction des liaisons intramoléculaires de cette protéine et généralement, en l'obtention de molécules plus petites. Les enzymes, qui sont elles aussi des protéines, ont pour fonction d'accélérer le phénomène naturel de dégradation des protéines au sein de l'organisme
Dermite	Réaction cutanée à l'exposition à des substances allergènes ou irritantes
Dystrophie musculaire	Dégénérescence progressive des muscles du corps
EMA	European Medicines Agency. Cette agence évalue et supervise le développement de nouveaux médicaments à usage humain et vétérinaire dans l'Union européenne
Erysipèle	Infection non nécrosante du derme ou de l'épiderme
Escarre	Lésion cutanée due à une diminution de l'irrigation sanguine suite à un processus ischémique
Excipient	Toute substance autre que le principe actif dans un médicament
Facteur de croissance	Protéine nécessaire à la croissance ou à la régénération d'un tissu ou d'un organe
Fasciite nécrosante	Infection causée par le streptocoque de groupe A
FDA	Food and Drug Administration. Agence fédérale qui autorise la mise sur le marché des médicaments et des dispositifs médicaux aux Etats-Unis
Fibre nerveuse (ou axone)	Prolongement unique émergeant du corps cellulaire du neurone dont la fonction est de transporter l'influx nerveux
Glycorégulation	Régulation du taux de glucose sanguin ou glycémie par le système hormonal
Granulation	Tissu provisoire de recouvrement de la plaie au cours du phénomène de cicatrisation
Greffon	Partie d'une molécule rattachée au cœur de cette dernière
Groupe anionique	Groupe d'ions de charges électriques négatives (anions)
Héparine	Substance anticoagulante présente dans l'organisme
Hypoxie musculaire	Oxygénation insuffisante des tissus musculaires
Îlots de Langerhans	Situés dans le pancréas, ils contiennent trois types de cellules sécrétant chacune une hormone spécifique, l'insuline, en charge de l'abaissement du taux de glucose dans le sang, le glucagon en charge de l'augmentation du taux de glucose dans le sang et la gastrine gérant le processus digestif

ICH	International Conference of Harmonisation. Organisme international regroupant les autorités de santé américaines, européennes et asiatiques ainsi que les sociétés de l'industrie pharmaceutique
Immunogénicité	Capacité de l'anticorps d'induire une réaction immunitaire
Incidence	Nombre de nouveaux cas d'une pathologie observée pendant une période et pour une population déterminée
Ischémie	Désigne la diminution de l'apport sanguin à un membre ou un organe
KDa (kilodalton)	Unité de mesure utilisée pour mesurer la masse des molécules et des atomes. La valeur de un dalton étant équivalente à la masse de l'atome d'hydrogène.
Lésion ostéoarticulaire	Lésion touchant à la fois les os et les articulations
Leucémie	Cancer des cellules de la moelle osseuse
Ligand	Désigne, en chimie, un atome, un ion ou une molécule ayant la capacité de lier à un ou plusieurs atomes ou ions centraux
Lymphome	Tumeur maligne développée à partir du système lymphatique
Maladie de Crohn	Maladie inflammatoire chronique du système digestif
Médecine régénérative	Consiste à utiliser des cellules humaines afin de réparer ou d'améliorer les fonctions d'un organe endommagé
Neuropathie	Désigne toute atteinte du système nerveux
Pancréas	Glande proche de l'estomac
Pansement primaire	Pansement qui recouvre directement la plaie sous différentes formes : plaques découpables, pâtes, poudres, maintient un milieu chaud et humide et permet l'absorption des exsudats
Pharmacocinétique	Etude du devenir du médicament dans l'organisme et de l'influence de ce dernier sur le médicament. La pharmacocinétique d'un médicament peut se décomposer en quatre temps : l'absorption, la diffusion dans l'organisme, le métabolisme du médicament et son élimination par l'organisme
Pharmacodynamie	Etude des effets du médicament sur l'organisme et notamment, de l'interaction entre récepteur cellulaire et principe thérapeutique
Pharmacopée européenne	Recueil des exigences en matière de contrôle de la qualité des médicaments rédigées par la Direction Européenne de la Qualité du Médicament & Soins de Santé qui est une organisation du Conseil de l'Europe
Plaie chronique	Perte significative des couches superficielles de la peau (derme et épiderme) qui se caractérise généralement par une absence de cicatrisation après un délai de 6 semaines à partir de son apparition et ce, quelles que soient les conditions de prise en charge

Polyarthrite rhumatoïde	Maladie dégénérative inflammatoire chronique caractérisée par l'inflammation de plusieurs articulations
Polymère	Substance chimique formée de molécules caractérisées par la répétition d'un ou plusieurs atomes ou groupes d'atomes
Polysaccharide	Sucre complexe constitué de plusieurs sucres simples appartenant à la famille des polymères
Preuve du concept	Démonstration de faisabilité et d'efficacité d'un produit thérapeutique
Prévalence	Mesure de l'état de santé d'une population à un instant donné calculée en rapportant à cette population totale, le nombre de cas de maladies
Procédure UDRP	Uniform Dispute Resolution Policy. Principes édictés par l'Internet Corporation for Assigned Names and Numbers (ICANN) pour permettre le règlement de litiges relatifs au nom de domaine.
Protéine	Macromolécule composée d'acides aminés reliés par des liaisons peptidiques qui assurent de multiples fonctions au sein de l'organisme
Sanie	Matière purulente fétide mélangée de sang
Sclérose en plaques	Maladie qui touche le système nerveux central, en particulier le cerveau, les nerfs optiques et la moelle épinière
Sorbitol	Sucre-alcool
SOP	Standard Operating Procedures. Procédures écrites détaillées conçues pour assurer la comparabilité et l'uniformité des études de performance d'un produit pharmaceutique spécifique
Stase	Diminution ou arrêt de la circulation d'un liquide
Streptocoque	Bactéries dont certaines espèces sont sources d'infections
Transgénèse	Ensemble des techniques visant à introduire un gène étranger dans le génome d'un organisme, en vue d'obtenir un organisme génétiquement modifié
Tryptophane	Acide aminé constituant des protéines. Il est essentiel car il ne peut être synthétisé par l'organisme et doit être apporté par l'alimentation
UI	Unité Internationale. En pharmacologie, unité de mesure pour la quantité d'une substance basée sur son activité biologique. 1 UI d'insuline est l'équivalent biologique d'environ 45,5 µg d'insuline cristalline pure
United States Pharmacopeia – National Formulary	Recueil des exigences en matière de contrôle de la qualité notamment des médicaments, des excipients et des dispositifs médicaux édictées par la United States Pharmacopeial Convention. La FDA a la charge de veiller au respect de ces exigences sur le territoire des Etats-Unis. Ces normes sont développées et appliquées dans plus de 130 pays dans le monde

ANNEXE I - RAPPORT DU PRESIDENT SUR LE CONTROLE INTERNE

ADOCIA

Société anonyme au capital de 619.787,60 euros
Siège social : 115 avenue Lacassagne - 69003 Lyon
487 647 737 R.C.S. Lyon

RAPPORT DU PRESIDENT DU CONSEIL D'ADMINISTRATION SUR LE GOUVERNEMENT D'ENTREPRISE, LE CONTROLE INTERNE ET LA GESTION DES RISQUES

Mesdames, Messieurs,

Conformément aux dispositions de l'article L. 225-37 du code de commerce, j'ai l'honneur de vous rendre compte dans le présent rapport, en ma qualité de président du conseil d'administration, de la composition, des conditions de préparation et d'organisation des travaux de ce conseil au cours de l'exercice 2012 ainsi que des procédures de contrôle interne et de gestion des risques mises en place par la Société.

Ce rapport, préparé par la direction administrative et financière de la Société, a été soumis au comité d'audit puis approuvé par le conseil d'administration lors de sa réunion du 15 mars 2013.

1. Gouvernement d'entreprise

Jusqu'au 24 octobre 2011, ADOCIA était constituée sous forme de société par actions simplifiée. Dans le cadre de son introduction en bourse, la Société a été transformée, le 24 octobre 2011, en société anonyme à conseil d'administration et a adopté de nouvelles règles de gouvernance. Les actionnaires ont nommé un conseil d'administration composé de six membres, dont cinq membres étaient déjà membres du conseil d'administration de la Société sous son ancienne forme de société par actions simplifiée.

Le conseil d'administration, lors de sa séance du 24 octobre 2011, s'est doté d'un règlement intérieur qui précise notamment, le rôle et la composition du conseil, les principes de conduite et les obligations des membres du conseil d'administration de la Société et les modalités de fonctionnement du conseil d'administration et des comités et précise les règles de détermination de la rémunération de leurs membres. Le règlement intérieur du conseil est disponible sur le site de la Société (www.adocia.fr).

La Société a choisi de se référer, pour organiser sa gouvernance, au code de gouvernement d'entreprise pour les valeurs moyennes et petites tel qu'il a été publié en décembre 2009 par MiddleNext et validé en tant que code de référence par l'Autorité des marchés financiers (le « Code MiddleNext »). Le conseil d'administration, lors de sa séance du 11 octobre 2011, après avoir pris connaissance des éléments présentés dans la rubrique « points de vigilance » du Code MiddleNext, a ainsi décidé d'adopter ce code comme code de référence de gouvernement d'entreprise.

1.1. Composition du Conseil d'administration

En vertu des dispositions légales et statutaires, le conseil d'administration est composé de trois administrateurs au moins et de dix-huit au plus, nommés par l'assemblée générale des actionnaires pour une durée de trois ans et rééligibles au terme de leur mandat. En cas de vacance, les administrateurs peuvent être cooptés dans les conditions prévues par la loi et les règlements applicables.

Conformément à son règlement intérieur, le conseil d'administration s'engage à faire ses meilleurs efforts afin de compter en son sein au moins deux administrateurs indépendants au sens du Code MiddleNext. Sont réputés avoir la qualité de membres indépendants les membres du Conseil qui n'entretiennent aucune relation avec la Société, son groupe ou sa direction, susceptible de compromettre l'exercice de leur liberté de jugement.

La Société dispose, en la personne de Mme Dominique Takizawa, d'un administrateur indépendant au sens des dispositions du Code MiddleNext.

Le recrutement d'un ou plusieurs autres administrateurs indépendants est envisagé par la Société dans le cadre de l'amélioration de sa gouvernance d'entreprise.

L'indépendance des membres du conseil est examinée par ce dernier sur la base des critères suivants édictés par le Code MiddleNext :

- n'être ni salarié ou mandataire social dirigeant de la Société, ni salarié ou mandataire social dirigeant de l'une de ses filiales et ne pas l'avoir été au cours des trois dernières années ;
- ne pas être client, fournisseur ou banquier significatif de la Société ou de son groupe, ou non significatif dont la Société ou son groupe représente une part significative de l'activité ;
- ne pas être actionnaire de référence de la Société ;
- ne pas avoir de lien familial proche avec un mandataire social ou un actionnaire de référence de la Société; et
- ne pas avoir été auditeur de la Société au cours des trois dernières années.

Au moins un des membres indépendants doit, en outre, avoir des compétences particulières en matière financière ou comptable pour pouvoir être nommé au comité d'audit.

Au 31 décembre 2012, le conseil d'administration de la Société était constitué de six administrateurs et d'un censeur.

Les mandats des administrateurs et du censeur arriveront à échéance à l'issue de l'assemblée générale des actionnaires qui statuera sur les comptes de l'exercice clos le 31 décembre 2013.

Nom ou dénomination sociale	Fonctions
Gérard Soula	Président du conseil d'administration et directeur général
Olivier Soula	Administrateur et directeur général délégué
Olivier Martinez	Administrateur
Kurma Life Sciences Partners représenté par Thierry Laugel	Administrateur
CDC Entreprises représenté par Laurent Arthaud	Administrateur

Dominique Takizawa	Administrateur indépendant
--------------------	----------------------------

Viveris Management représenté par Jérôme Féraud	Censeur
----------------------------------------------------	---------

La liste des autres mandats exercés par les administrateurs de la Société figure au paragraphe 14.1.2. du document de référence.

En date du 24 octobre 2011, le conseil d'administration a décidé de nommer Monsieur Gérard Soula en qualité de président du conseil d'administration et de directeur général. En sa qualité de président, il est chargé de l'organisation et de la direction des travaux du conseil d'administration, dont il rend compte à l'assemblée générale, et de veiller au bon fonctionnement des organes de la Société. En sa qualité de directeur général, il assure, sous sa responsabilité, la direction générale de la Société, représente la Société dans ses rapports avec les tiers, est investi des pouvoirs qui lui sont conférés par la loi pour agir en toute circonstance au nom de la Société.

En date du 19 décembre 2012, le conseil d'administration a décidé de nommer Monsieur Olivier Soula en qualité de directeur général délégué. Le directeur général délégué dispose à l'égard des tiers des mêmes pouvoirs que le directeur général.

1.2. Missions du conseil d'administration

Le conseil est soumis aux dispositions du code de commerce, des articles 11 à 13 des statuts de la Société et du règlement intérieur qu'il a adopté.

Ce règlement est disponible sur le site internet d'Adocia (www.adocia.fr).

Le conseil est chargé notamment :

- de déterminer les orientations de l'activité de la Société et de veiller à leur mise en œuvre. Sous réserve des pouvoirs expressément attribués aux assemblées d'actionnaires et dans la limite de l'objet social, il se saisit de toute question intéressant la bonne marche de la société et règle par ses délibérations les affaires qui la concernent,
- de nommer le président du conseil, le directeur général et les directeurs généraux délégués et de fixer leur rémunération,
- d'autoriser les conventions et engagements visés aux articles L. 225-38 et L. 225-42-1 du code de commerce, et
- d'approuver le rapport du président du conseil sur le gouvernement d'entreprise et le contrôle interne.

Il veille à la qualité de l'information fournie aux actionnaires ainsi qu'aux marchés.

1.3. Conditions de préparation et d'organisation des travaux du conseil

Pour participer efficacement aux travaux et aux délibérations du conseil, chaque membre se fait communiquer les documents qu'il estime utiles. Les demandes à cet effet sont formulées auprès du président ou, le cas échéant, auprès de tout dirigeant de la Société (directeur général ou directeur général délégué).

Chaque membre du conseil est autorisé à rencontrer les principaux dirigeants de l'entreprise, à condition d'en informer préalablement le président du conseil et le directeur général.

Le conseil est régulièrement informé par le directeur général de la situation financière, de la trésorerie, des engagements financiers et des événements significatifs de la Société et du groupe.

Enfin, tout nouveau membre du conseil peut demander à bénéficier d'une formation sur les spécificités de la Société et de son groupe, leurs métiers et leurs secteurs d'activités.

Les membres du conseil sont convoqués par tout moyen, même verbalement.

Sont adressés, remis ou mis à disposition des membres du conseil, dans un délai raisonnable préalable à la réunion, tous les documents ou projets de documents, de nature à les informer sur l'ordre du jour et sur toutes questions qui sont soumises à l'examen du conseil.

Un dossier détaillant le contenu des sujets à l'ordre du jour, préparé par la Direction générale, est remis à chaque administrateur en séance.

Chaque réunion fait l'objet d'un procès-verbal dont le projet est transmis aux administrateurs pour recueillir leurs observations. Le procès-verbal définitif est approuvé lors de la séance suivante et signé par le président et un autre administrateur du conseil ayant participé à la réunion. Les représentants du comité d'entreprise assistent aux réunions ainsi que les commissaires aux comptes de la Société à l'occasion des conseils d'arrêté annuel et semestriel des comptes. Le conseil d'administration est assisté de trois comités permanents dont les attributions et le mode de fonctionnement sont précisés par le règlement intérieur : le comité d'audit, le comité des rémunérations et le comité scientifique. Le règlement intérieur prévoit également la possibilité de créer tout autre comité dont il fixe la composition et les attributions aussi souvent que l'intérêt social l'exige.

Conformément aux dispositions de la recommandation 15 du Code MiddleNext, le conseil est invité à s'interroger annuellement sur son fonctionnement. Le conseil d'administration, nommé le 24 octobre 2011, a fixé dans son règlement intérieur les modalités selon lesquelles il procède à cette évaluation.

1.4. Compte-rendu de l'activité du Conseil au cours de l'exercice 2012

Au cours de l'exercice écoulé, le conseil d'administration de la Société s'est réuni à onze reprises, les 23 janvier, 14 et 17 février, les 7, 14 et 30 mars, le 22 mai, le 15 juin, les 3 et 26 septembre et le 19 décembre. Le président du conseil a présidé ces onze réunions, le taux de participation de l'ensemble des membres étant de 86%.

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

- Réunions pour l'admission des actions de la Société sur le marché réglementé de NYSE Euronext à Paris.
- Update du business et avancement des projets.
- Points financiers :
 - Révisés trimestriels
 - Plan à 3 ans 2013-2015
 - Présentation et approbation du budget 2013.
- Approbation des rémunérations.
- Acquisition définitive d'actions gratuites.

1.5. Comité d'audit

Le conseil d'administration de la Société sous son ancienne forme de société par actions simplifiée avait mis en place un comité d'audit. Le conseil d'administration de la Société sous sa nouvelle forme de société anonyme a, lors de sa séance du 24 octobre 2011, décidé de maintenir ce comité d'audit précédemment mis en place.

La mission du comité d'audit est, avec indépendance par rapport aux dirigeants de la Société, d'assister le conseil d'administration et veiller à la sincérité des états financiers, à la qualité du contrôle interne, à la pertinence de l'information fournie ainsi qu'au bon exercice par les commissaires aux comptes de leur mission.

Le comité d'audit est chargé notamment :

- d'assurer le suivi du processus d'élaboration de l'information financière ;
- d'assurer le suivi de l'efficacité des systèmes de contrôle interne et de gestion des risques ;
- d'assurer le suivi du contrôle légal des comptes annuels et des comptes consolidés par les commissaires aux comptes ;
- d'émettre une recommandation sur les commissaires aux comptes dont la nomination proposée à l'assemblée générale et de revoir les conditions de leur rémunération ;
- d'assurer le suivi de l'indépendance des commissaires aux comptes ;
- d'examiner les conditions d'utilisation éventuelle des produits dérivés ;
- de prendre connaissance périodiquement de l'état des contentieux importants ; et
- de manière générale, d'apporter tout conseil et formuler toute recommandation appropriée dans les domaines ci-dessus au conseil d'administration.

Le comité d'audit est, si possible, composé au minimum de deux membres nommés par le conseil d'administration. La durée des fonctions des membres du comité d'audit coïncide avec celle de leur mandat de membre du conseil d'administration. Les membres du comité d'audit sont choisis parmi les membres du conseil d'administration et, dans la mesure du possible, deux tiers d'entre eux sont des membres indépendants, dont un disposant de compétences particulières en matière financière ou comptable, étant précisé que tous les membres possèdent des compétences minimales en matière financière et comptable.

Les membres du comité d'audit sont :

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

Madame Dominique Takizawa assure la présidence de ce comité.

Il est précisé que Madame Takizawa est le membre du Conseil « ayant des compétences spécifiques en matière financière ou comptable », du fait de son expérience de près de 25 ans dans l'industrie pharmaceutique et des postes de direction générale qu'elle a tenus auprès de Sanofi Pasteur, Biomérieux et Institut Mérieux.

Ce nombre de deux a été jugé suffisant en l'état eu égard au nombre total d'administrateurs de la Société. Le règlement intérieur du comité d'audit, adopté le 24 octobre 2011 après approbation par le conseil d'administration, précise les missions du comité d'audit ainsi que ses modalités d'organisation, notamment le nombre minimum de réunions annuelles du comité. Il précise également que le comité peut entendre tout membre du conseil d'administration de la Société et procéder à la réalisation de tout audit interne ou externe sur tout sujet qu'il estime relever de sa mission. Le président du comité d'audit en informe au préalable le conseil d'administration. En particulier, le comité d'audit a la faculté de procéder à l'audition des personnes qui participent à l'élaboration des comptes ou à leur contrôle (vice-président finance, directeur administratif et financier et principaux responsables de la direction financière). Il dispose d'un droit de consultation directe, indépendant et confidentiel, des commissaires aux comptes.

Le comité d'audit s'est réuni deux fois au cours de l'exercice 2012, les 28 février et 3 septembre 2012.

1.6. Comité des rémunérations

Le conseil d'administration de la Société sous son ancienne forme de société par actions simplifiée avait mis en place un comité des rémunérations. Le conseil d'administration de la Société sous sa nouvelle forme de société anonyme a, lors de sa séance du 24 octobre 2011, décidé de maintenir ce comité.

Le comité des rémunérations est notamment chargé :

- d'examiner les principaux objectifs proposés par la direction générale en matière de rémunération des dirigeants non mandataires sociaux de la Société, y compris les plans d'actions gratuites et d'options de souscription ou d'achat d'actions ;
- d'examiner la rémunération des dirigeants non mandataires sociaux, y compris les plans d'actions gratuites et d'options de souscription ou d'achat d'actions, les régimes de retraite et de prévoyance et les avantages en nature ;
- de formuler, auprès du conseil d'administration, des recommandations et propositions concernant :
 - la rémunération, le régime de retraite et de prévoyance, les avantages en nature, les autres droits pécuniaires, y compris en cas de cessation d'activité, des membres du conseil d'administration. Le comité propose des montants et des structures de rémunération et, notamment, des règles de fixation de la part variable prenant en

compte la stratégie, les objectifs et les résultats de la Société ainsi que les pratiques du marché, et

- les plans d'actions gratuites, d'options de souscription ou d'achat d'actions et tout autre mécanisme similaire d'intéressement et, en particulier, les attributions nominatives aux membres du conseil d'administration,
- d'examiner le montant total des jetons de présence et leur système de répartition entre les membres du conseil d'administration, ainsi que les conditions de remboursement des frais éventuellement exposés par les membres du conseil d'administration,
- de préparer et de présenter les rapports le cas échéant prévus par le règlement intérieur du conseil d'administration, et
- de préparer toute autre recommandation qui pourrait lui être demandée par le conseil d'administration en matière de rémunération.

De manière générale, le comité apporte tout conseil et formule toute recommandation appropriée dans les domaines ci-dessus.

Le Comité des rémunérations est, si possible, composé au minimum de deux membres nommés par le conseil d'administration étant précisé qu'aucun membre du conseil d'administration exerçant des fonctions de direction au sein de la Société ne peut être membre du comité. La durée des fonctions des membres du comité des rémunérations coïncide avec celle de leur mandat de membre du conseil d'administration.

Les membres du comité des rémunérations sont :

- Madame Dominique Takizawa
- Monsieur Laurent Arthaud
- Monsieur Thierry Laugel, et

Monsieur Thierry Laugel assure la présidence de ce comité.

Dans le cadre de sa mission, le comité peut demander au président du conseil d'administration à bénéficier de l'assistance de tout cadre dirigeant de la Société dont les compétences pourraient faciliter le traitement d'un point à l'ordre du jour.

Le comité s'est réuni une fois au cours de l'exercice 2012.

1.8. Principes et règles qui déterminent la rémunération des mandataires sociaux

La Société applique l'ensemble des recommandations du Code MiddleNext relatives à la rémunération des dirigeants mandataires sociaux et à celle des administrateurs non dirigeants.

Les informations détaillées relatives à ces rémunérations et leur présentation figurent au chapitre 15 du document de référence établi au titre de l'année 2012.

Pour l'exercice 2012, la partie variable de la rémunération du directeur général et du directeur général délégué était fonction de certains objectifs qualitatifs liés à la maîtrise de la gestion financière, au développement des collaborations, au lancement de certains essais cliniques, à la signature de contrats de faisabilité et l'intensification du développement de l'activité de la Société.

Le conseil d'administration a évalué le degré de réalisation de ces objectifs lors de sa réunion du 19 décembre 2012 et a décidé, sur proposition du comité des rémunérations, du montant des rémunérations attribuées au titre de l'exercice.

1.9. Autres éléments de gouvernance

Les dispositions relatives à la participation aux assemblées figurent à l'article 19 des statuts disponibles sur le site de la Société. Les informations visées à l'article L. 225-100-3 du Code de commerce, susceptibles d'avoir une incidence en cas d'offre publique, sont détaillées dans le document de référence.

2. Procédures de gestion des risques et de contrôle interne mises en place par la Société

Pour la rédaction de cette partie de son rapport, la Société s'est appuyée sur le guide de mise en œuvre du cadre de référence sur le contrôle interne adapté aux valeurs moyennes et petites mis à jour et publié par l'AMF le 22 juillet 2010.

2.1. Principes généraux de gestion des risques

A) Définition

ADOCIA poursuit la formalisation de sa démarche de gestion des risques. Cette démarche vise à identifier l'ensemble des risques et facteurs de risque pouvant affecter les activités et processus de l'entreprise et à définir les moyens permettant de gérer ces risques et de les maintenir ou de les ramener à un niveau acceptable pour la Société. Elle a pour vocation à englober toutes les typologies de risques et à s'appliquer à toutes les activités de la Société et du Groupe.

B) Les objectifs de la gestion des risques

ADOCIA adopte la définition de la gestion des risques proposée par l'Autorité des marchés financiers⁷¹, selon laquelle la gestion des risques est un levier de management de la Société qui contribue à :

- créer et préserver la valeur, les actifs et la réputation de la Société ;
- sécuriser la prise de décision et les processus de la Société pour favoriser l'atteinte des objectifs ;

⁷¹ Guide de mise en œuvre du cadre de référence sur le contrôle interne adapté aux valeurs moyennes et petites mis à jour le 22 juillet 2010

- favoriser la cohérence des actions avec les valeurs de la Société ;
- mobiliser les collaborateurs autour d'une vision commune des principaux risques de la Société.

C) Composantes du dispositif de gestion des risques

Les facteurs de risques identifiés à ce jour par la Société sont présentés au chapitre 4 du document de référence 2012.

2.2. Articulation entre la gestion des risques et le contrôle interne

La gestion des risques vise à identifier et analyser les principaux risques et facteurs de risque pouvant affecter les activités, processus et objectifs de l'entreprise et à définir les moyens permettant de maintenir ces risques à un niveau acceptable, notamment en mettant en place des mesures préventives et des contrôles qui relèvent du dispositif de contrôle interne.

Parallèlement, le dispositif de contrôle interne s'appuie notamment sur la gestion des risques pour identifier les principaux risques à maîtriser. Historiquement, la Société a élaboré et développé un dispositif de contrôle interne depuis l'origine de la Société, alors que la formalisation de la démarche de gestion des risques est plus récente. La Société s'engage maintenant dans une démarche d'articulation des deux dispositifs, qui vise notamment à identifier les modalités de contrôles dont doivent faire l'objet les processus clés de l'entreprise susceptibles d'être affectés par des risques analysés comme « majeurs ».

2.3. Principes généraux de contrôle interne

A) Définition

ADOCIA adopte la définition du contrôle interne proposée par l'Autorité des marchés financiers⁷², selon laquelle le contrôle interne est un dispositif mis en œuvre par la Société qui vise à assurer :

- la conformité aux lois et règlements ;
- l'application des instructions et orientations fixées par la direction générale ;
- le bon fonctionnement des processus internes de la Société ;
- la fiabilité des informations financières ; et

d'une façon générale, contribue à la maîtrise de ses activités, à l'efficacité de ses opérations et à l'utilisation efficiente de ses ressources.

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

B) Les composantes et acteurs du contrôle interne

Organisation

Le dispositif de contrôle interne repose sur une organisation claire des responsabilités, des référentiels, des ressources et des procédures mises en œuvre. Depuis l'origine, la Société s'est dotée d'un système d'assurance de qualité. Les processus de l'ensemble des domaines d'activité

⁷² Guide de mise en œuvre du cadre de référence sur le contrôle interne adapté aux valeurs moyennes et petites mis à jour le 22 juillet 2010

sont décrits par des procédures (*Procédures Opératoires Standards ou POS*), des modes opératoires, des notices et des formulaires. Ces documents écrits retracent le déroulement des activités, définissent les moyens et les responsabilités des intervenants, précisent le savoir-faire de la Société et donnent des instructions précises pour effectuer une opération donnée.

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

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

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

Par ailleurs, la Société a mis en place dès 2006 un comité scientifique qui a pour mission de revoir les grandes orientations scientifiques de la Société. Il propose des méthodes et des stratégies pour l'atteinte des objectifs scientifiques de la Société. Il évalue les travaux menés par la Société et les résultats obtenus.

Le comité scientifique se réunit une à deux fois par an. Les travaux du département scientifique de la Société lui sont présentés lors de ces réunions. Sur la base des données présentées, les membres du Comité formulent des recommandations au Directeur de la Recherche et Développement, Monsieur Olivier Soula.

Les membres externes du comité scientifique sont Monsieur Jean Marie Lehn et Monsieur Bernard Cabane.

Les procédures relatives aux processus opérationnels

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

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

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

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

C) Les procédures relatives à l'information financière

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

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

Surveillance du dispositif de contrôle interne, revues régulières

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

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

Ces revues se font tout d'abord au sein du « CODIR », le Comité de Direction de la société qui est composé du Président directeur général, du Directeur de la R&D, du Directeur Administratif et Financier, et du Directeur du Business Développement. Ce comité se réunit au minimum une fois par semaine. Il revoit les données et vérifie les pièces justificatives qui les documentent ainsi que les procédures qui ont été utilisées. Ces revues ont pour objet d'assurer que les informations relatives à chacun des éléments du champ d'application reflètent avec sincérité l'activité et la situation du Groupe.

Des revues des informations clés relatives à chaque activité sont également organisées lors du Comité Opérationnel (« COMOP ») qui se réunit toutes les 3 semaines, et qui regroupe les membres du CODIR et l'ensemble des chefs de services de la société.

D'une manière générale, l'ensemble des options comptables de la société est défini par le Directeur Financier, discuté avec la Direction générale et les Commissaires aux Comptes puis présenté au Comité d'Audit et débattu avec ce dernier. Ceci permet d'assurer une parfaite conformité des pratiques de la Société avec les normes françaises et internationales (IFRS) ainsi qu'une cohérence dans la présentation des comptes.

En fin de chaque année, un budget détaillé est préparé pour l'exercice suivant par le Directeur Financier et validé par la Direction générale. Ce budget est présenté au Conseil d'administration. A

la fin de chaque trimestre, les équipes comptables mettent en œuvre une clôture des comptes sociaux des sociétés du Groupe.

Des revues budgétaires organisées avec l'ensemble des responsables opérationnels permettent d'assurer une validation analytique des écritures et une revue de l'ensemble des dépenses, et un *reporting* est préparé par le Directeur Financier à l'attention de la Direction générale et des administrateurs. Ce *reporting* est présenté et discuté périodiquement lors de séances du Conseil d'administration.

Toutefois, il est précisé que le contrôle interne mis en place au sein de la Société ne peut fournir une garantie absolue que les objectifs de la société seront atteints.

Acteurs du contrôle interne

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

Depuis la création de la Société, la Direction générale a exercé un rôle moteur pour définir et impulser le dispositif de contrôle interne puis la gestion des risques.

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

En 2013, la Société va s'attacher à faire vivre le système de gestion des risques et à améliorer le suivi des plans d'action identifiés. Parallèlement, la Société va travailler à actualiser son dispositif de contrôle interne en prenant en compte l'évolution de son organisation interne et de son activité ainsi qu'une plus grande articulation avec le processus de gestion des risques.

Le conseil d'administration approuve les termes du présent rapport qui sera présenté à l'assemblée générale des actionnaires qui statuera sur les comptes de l'exercice 2012.

3. Représentation des femmes et des hommes au conseil d'administration

Conformément aux dispositions de la loi n°2011-103, du 27 janvier 2011 relative à la représentation équilibrée des femmes et des hommes au sein des conseils d'administration et de surveillance et à l'égalité professionnelle, à ce jour le conseil d'administration comprend une femme sur les six membres composant le conseil, en la personne de Madame Dominique Takizawa.

Le président du conseil d'administration

**ANNEXE II - RAPPORT DES COMMISSAIRES AUX COMPTES SUR LE RAPPORT
DU PRESIDENT**

ODICEO

ERNST & YOUNG et Autres

Adocia
Exercice clos le 31 décembre 2012

Rapport des commissaires aux comptes, établi en application de l'article L. 225-
235 du Code de commerce, sur le rapport du président du conseil
d'administration de la société Adocia

ODICEO
115, boulevard de Stalingrad
B.P. 52038
69616 Villeurbanne Cedex
S.A. au capital de € 275.000

Commissaire aux Comptes
Membre de la compagnie
régionale de Lyon

ERNST & YOUNG et Autres
Tour Oxygène
10-12 boulevard Marius Vivier Merle
69393 Lyon cedex 03
S.A.S. à capital variable

Commissaire aux Comptes
Membre de la compagnie
régionale de Versailles

Adocia

Exercice clos le 31 décembre 2012

Rapport des commissaires aux comptes, établi en application de l'article L. 225-235 du Code de commerce, sur le rapport du président du conseil d'administration de la société Adocia

Aux Actionnaires,

En notre qualité de commissaires aux comptes de la société Adocia et en application des dispositions de l'article L. 225-235 du Code de commerce, nous vous présentons notre rapport sur le rapport établi par le président de votre société conformément aux dispositions de l'article L. 225-37 du Code de commerce au titre de l'exercice clos le 31 décembre 2012.

Il appartient au président d'établir et de soumettre à l'approbation du conseil d'administration un rapport rendant compte des procédures de contrôle interne et de gestion des risques mises en place au sein de la société et donnant les autres informations requises par l'article L. 225-37 du Code de commerce relatives notamment au dispositif en matière de gouvernement d'entreprise.

Il nous appartient :

- de vous communiquer les observations qu'appellent de notre part les informations contenues dans le rapport du président, concernant les procédures de contrôle interne et de gestion des risques relatives à l'élaboration et au traitement de l'information comptable et financière, et
- d'attester que ce rapport comporte les autres informations requises par l'article L. 225-37 du Code de commerce, étant précisé qu'il ne nous appartient pas de vérifier la sincérité de ces autres informations.

Nous avons effectué nos travaux conformément aux normes d'exercice professionnel applicables en France.

Informations concernant les procédures de contrôle interne et de gestion des risques relatives à l'élaboration et au traitement de l'information comptable et financière

Les normes d'exercice professionnel requièrent la mise en œuvre de diligences destinées à apprécier la sincérité des informations concernant les procédures de contrôle interne et de gestion des risques relatives à l'élaboration et au traitement de l'information comptable et financière contenues dans le rapport du président. Ces diligences consistent notamment à :

- prendre connaissance des procédures de contrôle interne et de gestion des risques relatives à l'élaboration et au traitement de l'information comptable et financière sous-tendant les informations présentées dans le rapport du président ainsi que de la documentation existante ;

- prendre connaissance des travaux ayant permis d'élaborer ces informations et de la documentation existante ;
- déterminer si les déficiences majeures du contrôle interne relatif à l'élaboration et au traitement de l'information comptable et financière que nous aurions relevées dans le cadre de notre mission font l'objet d'une information appropriée dans le rapport du président.

Sur la base de ces travaux, nous n'avons pas d'observation à formuler sur les informations concernant les procédures de contrôle interne et de gestion des risques de la société relatives à l'élaboration et au traitement de l'information comptable et financière contenues dans le rapport du président du conseil d'administration, établi en application des dispositions de l'article L. 225-37 du Code de commerce.

Autres informations

Nous attestons que le rapport du président du conseil d'administration comporte les autres informations requises à l'article L. 225-37 du Code de commerce.

Villeurbanne et Lyon, le 27 mars 2013

Les Commissaires aux Comptes

ODICEO

ERNST & YOUNG et Autres

Sylvain Boccon-Gibod

Sylvain Lauria