

# HYBRIGENICS

Société Anonyme au capital de 1 736 334,70 €

Siège social :  
3-5, Impasse Reille  
75 014 PARIS

RCS de Paris : 415.121.854

## Document de Référence 2011



En application de son Règlement général, notamment de l'article 212-13, l'Autorité des marchés financiers a enregistré le présent document de référence le 6 juillet 2012 sous le numéro R.12 – 036. Ce document ne peut être utilisé à l'appui d'une opération financière que s'il est complété d'une note d'opération visée par l'Autorité des marchés financiers.

Ce document de référence a été établi par l'émetteur et engage la responsabilité de ses signataires. Son enregistrement, conformément aux dispositions de l'article L 621-8-1-I du Code Monétaire et Financier, a été effectué après que l'Autorité des marchés financiers a vérifié « si le document est complet et compréhensible, et si les informations qu'il contient sont cohérentes ». Il n'implique pas l'authentification par l'Autorité des marchés financiers des éléments comptables et financiers présentés.

Des exemplaires du présent Document de Référence sont disponibles sans frais :

- au siège social de la Société HYBRIGENICS ; ainsi que
- sur le site Internet de l'Autorité des marchés financiers ([www.amf-france.org](http://www.amf-france.org)).

## NOTE

En application de l'article 28 du règlement (CE) n° 8 09/2004 de la Commission Européenne, les informations suivantes sont incluses par référence dans le présent document de référence :

- les comptes annuels et les rapports des commissaires aux comptes pour l'exercice 2009 figurant à la section 20.1 et 20.4 du document de référence de l'exercice 2009 déposé auprès de l'AMF en date du 12 janvier 2011 sous le numéro R.11 – 001.
- les comptes consolidés et les rapports des commissaires aux comptes pour l'exercice 2010 figurant à la section 20.1 et 20.4 du document de référence de l'exercice 2010 déposé auprès de l'AMF en date du 28 juillet 2011 sous le numéro R.11 – 048.

Ces documents de référence 2009 et 2010 sont disponibles sur le site Internet de la Société ([www.hybrigenics.com](http://www.hybrigenics.com), rubrique Corporate \ Relations investisseurs \ Documentation \ Documents de référence).

## SOMMAIRE

<b>1. PERSONNES RESPONSABLES</b>	7
1.1. Responsable du document de référence	7
1.2. Attestation du responsable du document de référence	7
<b>2. CONTROLEURS DES COMPTES</b>	8
2.1. Commissaire aux comptes titulaire	8
2.2. Commissaire aux comptes suppléant	8
2.3. Commissaires aux comptes ayant démissionné, ayant été écartés ou n'ayant pas été renouvelés	8
<b>3. INFORMATIONS FINANCIERES SELECTIONNEES</b>	9
3.1. Informations financières sélectionnées	9
3.2. Marché des instruments financiers	10
<b>4. FACTEURS DE RISQUE</b>	11
4.1. Risques liés à l'activité de la Société	11
4.1.1. Possibilité d'échec commercial	11
4.1.2. Risques fournisseurs et d'approvisionnement	11
4.1.3. Risques liés à la concurrence	12
4.1.4. Risques clients	12
4.1.5. Risques industriels et liés à l'environnement	14
4.2. Risques liés à la propriété intellectuelle	14
4.2.1. Risques liés aux marques et/ou aux brevets	14
4.2.2. Risques liés aux contrats de licences	15
4.2.3. Risques liés aux données, procédés, savoir-faire non brevetables ou non brevetés	16
4.3. Risques liés à la réglementation applicable et à son évolution	16
4.3.1. Cadre réglementaire applicable aux activités de la Société	16
4.3.2. Risques liés aux essais pré-cliniques	19
4.3.3. Risques liés aux essais cliniques	19
4.4. Risques liés à l'organisation de la société	20
4.4.1. Risques humains et dépendances à l'égard des dirigeants et des collaborateurs clés	20
4.4.2. Risques liés à l'absence de ressources de vente, de marketing et de moyens de distribution	20
4.4.3. Risques liés au recours à l'externalisation des essais cliniques	20
4.4.4. Risques liés aux partenariats	21
4.5. Risques liés à l'absence de bénéfices générés par la Société	21
4.5.1. La Société est déficitaire et pourrait ne jamais réaliser de bénéfices	21
4.5.2. La Société pourrait ne pas être en mesure de générer une capacité d'autofinancement suffisante ou de trouver des financements adéquats pour financer son développement et sa stratégie	22
4.6. Risque de dilution	22
4.7. Risques financiers	23
4.7.1. Risques de liquidité	23
4.7.2. Risques de taux d'intérêt	24
4.7.3. Risques de change	24
4.7.4. Risques sur actions	24
4.8. Assurances et couverture des risques	24
4.9. Risques liés à l'absence de distributions de dividendes	26
4.10. Faits exceptionnels et litiges	26
<b>5. INFORMATIONS CONCERNANT L'EMETTEUR</b>	27
5.1. Histoire et évolution de la société	27
5.1.1. Raison sociale et siège social de l'émetteur	27
5.1.2. Lieu et numéro d'enregistrement de l'émetteur	27
5.1.3. Date de constitution et durée de vie de la société	27
5.1.4. Forme juridique et législation régissant ses activités (article 1 des statuts) et exercice social	27
5.1.5. Historique de la Société et de ses propriétés et faits marquants	27
5.2. Investissements	30
5.2.1. Principaux investissements réalisés durant la période couverte :	30
5.2.2. Principaux investissements en cours	31
5.2.3. Politique future d'investissements	31
<b>6. APERCU DES ACTIVITES</b>	33
6.1. Présentation de la Société et de ses activités	33

6.1.1.	<i>Présentation générale d'HYBRIGENICS</i>	33
6.1.2.	<i>HYBRIGENICS Pharma : la découverte et le développement de nouveaux médicaments</i>	34
6.1.3.	<i>HYBRIGENICS Services</i>	50
6.1.4.	<i>Le capital humain : un atout majeur de la Société</i>	58
6.2	Événements exceptionnels	59
6.3	Dépendance à l'égard de brevets ou licences, de contrats ou de nouveaux procédés de fabrication	59
<b>7.</b>	<b>ORGANIGRAMME</b>	60
7.1	Description du Groupe	60
7.2	Principales filiales de l'émetteur	60
7.3	Principaux flux intra-groupe	60
<b>8.</b>	<b>PROPRIETES IMMOBILIERES, USINES ET EQUIPEMENTS</b>	61
8.1	Propriétés immobilières louées	61
8.2	Actifs opérationnels liés à l'activité de la Société	61
8.2.1.	<i>Description des laboratoires de Recherche</i>	61
8.2.2.	<i>Description des laboratoires de Production</i>	62
8.3	Question environnementale	62
<b>9.</b>	<b>EXAMEN DE LA SITUATION FINANCIERE ET DU RESULTAT</b>	63
9.1	Situation financière	63
9.1.1	<i>Chiffre d'affaires et autres produits d'exploitation</i>	63
9.1.2	<i>Charges opérationnelles courantes et résultats d'exploitation</i>	65
9.1.3	<i>Résultat financier et résultat exceptionnel</i>	66
9.1.4	<i>Résultat net</i>	66
9.2	Facteurs de nature gouvernementale, économique, budgétaire, monétaire ou politique pouvant influencer sensiblement les opérations de la Société	66
<b>10.</b>	<b>TRESORERIE ET CAPITAUX</b>	67
10.1	Informations sur les capitaux, liquidité et sources de financement du groupe	67
10.2	Sources et montants de flux de trésorerie	69
10.3	Conditions d'emprunts et structure de financement	71
10.4	Restrictions éventuelles à l'utilisation des capitaux	71
10.5	Sources de financement attendues, nécessaires pour honorer les engagements	71
<b>11.</b>	<b>RECHERCHE ET DEVELOPPEMENT, BREVETS ET LICENCES</b>	72
11.1	Activité de recherche et développement	72
11.2	Frais de recherche et développement	72
11.3	Brevets et licences concédées	72
11.4	Accords de licences au profit de la Société	74
11.5	Autres droits de propriété intellectuelle : Marques et Noms de domaines	76
<b>12.</b>	<b>INFORMATIONS SUR LES TENDANCES</b>	77
12.1	Tendances ayant affecté les activités de l'émetteur depuis le 31 décembre 2011	77
12.2	Éléments susceptibles d'influencer les perspectives de l'émetteur	77
<b>13.</b>	<b>PREVISIONS OU ESTIMATIONS DE BENEFICES</b>	78
<b>14.</b>	<b>ORGANES D'ADMINISTRATION ET DE DIRECTION GENERALE</b>	79
14.1	Informations générales relatives aux dirigeants et administrateurs	79
14.2	Conflits d'intérêts au niveau des organes d'administration, de direction et de surveillance et de la direction générale	81
<b>15.</b>	<b>REMUNERATION ET AVANTAGES</b>	82
15.1	Rémunérations, avantages en nature, options et actions gratuites attribués aux mandataires sociaux	82
15.2	Prêts et garanties accordés ou constitués en faveur des membres des organes d'administration, de direction ou de surveillance de la Société	85
15.3	Sommes provisionnées ou constatées par la Société aux fins de versement de pensions, de retraite ou d'autres avantages	85
<b>16.</b>	<b>FONCTIONNEMENT DES ORGANES D'ADMINISTRATION ET DE DIRECTION</b>	86

16.1	Direction de la Société	86
16.2	Contrats de services entre les membres des organes de direction et d'administration et la Société	86
16.3	Comités spécialisés	86
16.3.1	<i>Comité des rémunérations</i>	87
16.3.2	<i>Comité d'Audit</i>	87
16.4	Gouvernement d'entreprise	87
17.	<b>SALARIES</b>	89
17.1	Effectifs et ressources humaines au 31 décembre 2011	89
17.2	Intéressement des salariés	91
17.2.1	<i>Contrats d'intéressement et de participation</i>	91
17.2.2	<i>Options de souscription et d'achat d'actions consenties aux salariés non mandataires sociaux</i>	91
17.2.3	<i>Attribution d'actions gratuites</i>	92
17.2.4	<i>Bons de souscription d'actions et bons de souscriptions de parts de créateurs d'entreprise</i>	93
18.	<b>PRINCIPAUX ACTIONNAIRES</b>	94
18.1	Répartition du capital et des droits de vote	94
18.2	Droits de vote des principaux actionnaires	95
18.3	Contrôle de l'émetteur	95
18.4	Pacte d'actionnaires et actions de concert	95
18.5	Contrat de liquidité	95
19.	<b>OPERATIONS AVEC DES APPARENTES</b>	96
19.1	Conventions réglementées	96
19.2	Rapport des commissaires aux comptes sur les conventions réglementées de l'exercice clos le 31 décembre 2011	96
20.	<b>INFORMATIONS FINANCIERES CONCERNANT LE PATRIMOINE, LA SITUATION FINANCIERE ET LES RESULTATS DE L'EMETTEUR</b>	98
20.1	Etats financiers consolidés au 31 décembre 2011	98
20.2	Informations financières pro forma	126
20.3	Informations financières historiques relatives aux comptes sociaux 2010	126
20.4	Vérification des informations financières historiques	126
20.5	Date des dernières informations financières	128
20.6	Informations financières intermédiaires	128
20.7	Politique de distribution des dividendes	128
20.8	Procédures judiciaires et d'arbitrage	128
20.9	Changement significatif de la situation financière ou commerciale	128
21.	<b>INFORMATIONS COMPLEMENTAIRES</b>	129
21.1	Capital Social	129
21.1.1	<i>Capital Social et des droits attachés aux actions (articles 6 et 9 des statuts)</i>	129
21.1.2	<i>Titres non représentatifs du capital</i>	132
21.1.3	<i>Acquisition par la Société de ses propres actions</i>	132
21.1.4	<i>Autres titres donnant accès au capital</i>	132
21.1.5	<i>Droit d'acquisition et/ou obligations attachés au capital émis mais non libéré et engagement d'augmentation de capital</i>	134
21.1.6	<i>Capital de la Société faisant l'objet d'une option ou d'un accord conditionnel ou inconditionnel prévoyant de la placer sous option</i>	134
21.1.7	<i>Évolution du capital social depuis le prospectus d'introduction en bourse (décembre 2007)</i>	135
21.2	Acte constitutif et statuts	136
21.2.1	<i>Objet social (nouvel article 3 des statuts suite à l'AGE du 26/11/2008)</i>	136
21.2.2	<i>Dispositions statutaires relatives aux membres des organes d'administration, de direction et de surveillance (articles 11 à 15 des statuts)</i>	136
21.2.3	<i>Droits, privilèges et restrictions attachés aux actions de la Société</i>	139
21.2.4	<i>Assemblées générales</i>	140
21.2.5	<i>Dispositions statutaires susceptibles d'avoir une incidence sur le contrôle de la Société</i>	141
21.2.6	<i>Franchissements de seuils statutaires</i>	141
21.2.7	<i>Nantissements, garanties, sûretés sur les actifs</i>	141
22.	<b>CONTRATS IMPORTANTS</b>	142

<b>23. INFORMATIONS PROVENANT DE TIERS, DECLARATIONS D'EXPERTS ET DECLARATION D'INTERETS</b>	142
<b>24. DOCUMENTS ACCESSIBLES AU PUBLIC</b>	142
<b>25. INFORMATIONS SUR LES PARTICIPATIONS</b>	142

# **1. PERSONNES RESPONSABLES**

## **1.1. Responsable du document de référence**

Monsieur Rémi DELANSORNE, Directeur général.

## **1.2. Attestation du responsable du document de référence**

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

Monsieur Rémi Delansorne  
Directeur général

## 2. CONTROLEURS DES COMPTES

### 2.1. Commissaire aux comptes titulaire

**ERNST&YOUNG AUDIT**  
Représenté par Monsieur Denis THIBON  
Tour First  
1, place des Saisons  
92400 COURBEVOIE

*Date de 1<sup>ère</sup> nomination* : Assemblée Générale du 28 juin 2007

*Durée du mandat en cours* : 6 exercices

*Expiration du présent mandat* : Assemblée Générale approuvant les comptes de l'exercice clos le 31 décembre 2012

### 2.2. Commissaire aux comptes suppléant

**AUDITEX**  
Tour First  
1, place des Saisons  
92400 COURBEVOIE

*Date de 1<sup>ère</sup> nomination* : Assemblée Générale du 28 juin 2007

*Durée du mandat en cours* : 6 exercices

*Expiration du présent mandat* : Assemblée Générale approuvant les comptes de l'exercice clos le 31 décembre 2012

### 2.3. Commissaires aux comptes ayant démissionné, ayant été écartés ou n'ayant pas été renouvelés

Lors de l'Assemblée Générale du 25 juin 2010, il a été décidé de ne pas renouveler:

- le mandat de co-commissaires aux comptes de la société Union Fiduciaire de Paris ;
- le mandat de co-commissaires aux comptes suppléant de Madame Elyane Ferron.

En effet, la Société établit des comptes consolidés sur une base volontaire, elle n'est pas soumise à l'obligation de nommer deux commissaires aux comptes. Il a donc été décidé de ne pas renouveler le mandat de co-commissariat de la société Union Fiduciaire de Paris, ainsi que son suppléant.



### 3. INFORMATIONS FINANCIERES SELECTIONNEES

Remarque générale : dans le document présent, l'expression « la Société » ou « HYBRIGENICS » désigne le Groupe Hybrigenics.

#### 3.1. Informations financières sélectionnées

L'examen de la situation financière de la Société se base sur les états financiers correspondant, d'une part, aux comptes sociaux d'HYBRIGENICS, réalisés sur 12 mois, au titre de l'exercice clos au 31 décembre 2009, et d'autre part, aux comptes consolidés, réalisés sur 12 mois, arrêtés au 31 décembre 2010 et au 31 décembre 2011.

<i>En k€</i>	<b>Comptes sociaux au 31/12/2009 (12 mois)</b>	<b>Comptes consolidés au 31/12/2010 (12 mois)</b>	<b>Comptes consolidés au 31/12/2011 (12 mois)</b>
Capitaux Propres	2 719	-315	-399
Avances conditionnées	2 319	3 190	3 130
Endettement financier	72	241	801
Trésorerie	3 625	2 365	2 650
Total Bilan	8 341	6 974	7 213
Total Actif Immobilisé	2 527	1 950	1 313
Chiffre d'affaires net	4 169	3 735	5 722
Autres produits d'exploitation	429	840	873
Charges d'exploitation	9 520	9 440	9 315
Résultat d'exploitation	-4 922	-4 864	-2 720
Résultat financier	-24	-62	-4
Résultat exceptionnel	33	-74	81
Résultat net	-4 194	-4 558	-2 063

<i>En k€</i>	<b>Comptes consolidés au 31/12/2009 (12 mois)</b>	<b>Comptes consolidés au 31/12/2010 (12 mois)</b>	<b>Comptes consolidés au 31/12/2011 (12 mois)</b>
CAF après impôts	-3 130	-3 555	-1 358
Var BFR exploitation	1 916	-47	-720
Flux de trésorerie opérationnels	-1 214	-3 602	-2 077
Flux d'investissements	-348	-77	-104
Flux de financement	2 795	2 406	2 479
Variation de trésorerie	1 233	-1 273	298
Trésorerie & équivalents, clôture	3 569	2 353	2 650

Ces tableaux doivent être lus en parallèle avec les données historiques de la Société et leurs annexes respectives fournies aux paragraphes 9, 10 et 20 du présent document de référence.

### 3.2. Marché des instruments financiers

A la date du présent document, les actions HYBRIGENICS sont admises à la cotation sur le marché Alternext de NYSE Euronext Paris, sous le code ISIN FR0004153930 (mnémonique ALHYG).

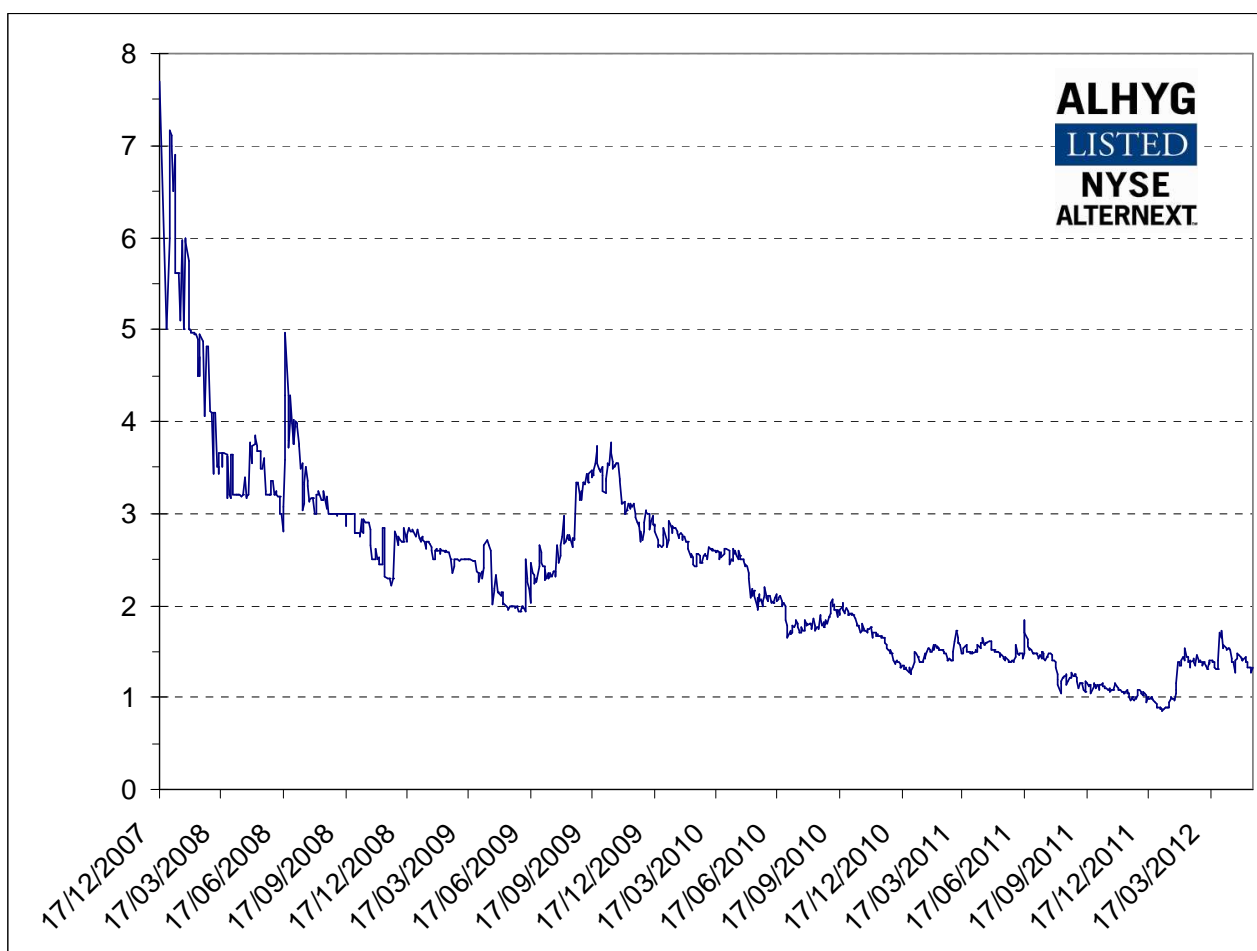
Les données boursières relatives aux actions HYBRIGENICS depuis les débuts de la cotation et jusqu'au 18 mai 2012 sont les suivantes :

Cours le plus haut : 7,70 € le 17 décembre 2007 (cours d'introduction)

Cours le plus bas : 0,85 € le 6 janvier 2012

La capitalisation boursière s'élève ainsi, au 18 mai 2012, à 23 millions d'euros.

Évolution du cours de bourse de l'action depuis le 17 décembre 2007 et ce jusqu'au 18 mai 2012 :



Source : NYSE Euronext

## 4. FACTEURS DE RISQUE

*Les investisseurs sont invités à prendre en considération l'ensemble des informations figurant dans le présent document, y compris les risques décrits dans le présent chapitre, avant de se décider à acquérir ou à souscrire des actions de la Société. Les risques présentés dans le présent chapitre sont ceux que la Société considère, à la date du présent rapport, comme étant susceptibles d'avoir un effet défavorable significatif sur la Société, son activité, sa situation financière, ses résultats ou son développement. La Société considère qu'il n'y a pas d'autres risques significatifs hormis ceux présentés, toutefois, la Société ne peut exclure, que d'autres risques puissent se matérialiser à l'avenir et avoir un effet défavorable significatif sur la Société, son activité, sa situation financière, ses résultats ou son développement.*

### 4.1. Risques liés à l'activité de la Société

#### 4.1.1. Possibilité d'échec commercial

En novembre 2005, la Société a fait l'acquisition d'une licence mondiale exclusive pour toutes les indications thérapeutiques de l'inécalcitol, un analogue synthétique de la vitamine D. HYBRIGENICS se concentre depuis sur une formulation orale de l'inécalcitol pour des indications thérapeutiques innovantes contre les maladies prolifératives, cancéreuses ou non-cancéreuses. L'inécalcitol a été testé notamment dans le cancer de la prostate au stade réfractaire aux thérapeutiques hormonales, en 2008-2010, tandis qu'une autre étude clinique dans le psoriasis modéré à sévère est actuellement en cours. La société étudie également l'opportunité d'une nouvelle étude dans la leucémie lymphoïde chronique. L'inécalcitol constitue le seul candidat médicament de la Société au stade de développement clinique.

La durée résiduelle de développement de l'inécalcitol, préalable à sa première commercialisation, peut être évaluée à ce jour à 4 années au minimum.

La Société ne souhaite pas elle-même franchir toutes les étapes nécessaires à la mise sur le marché de l'inécalcitol, mais projette d'accroître ses revenus à moyen terme grâce à la signature de partenariats de développement clinique. Cependant, malgré l'excellente tolérance observée dans l'essai de Phase IIa et en dépit de la présomption d'efficacité résultant du fort taux de réponse au traitement, le dossier en l'état actuel pourrait ne pas réussir à convaincre les éventuels contacts pharmaceutiques ou biotechnologiques à nouer de telles relations de partenariat avec la Société. Ses revenus s'en trouveraient donc limités et le développement futur de l'inécalcitol dépendrait donc de nouveaux financements propres à la société.

Par ailleurs, si la Société ne parvenait pas à commercialiser l'inécalcitol avec succès, celle-ci pourrait, compte tenu du stade précoce de ses autres projets, se trouver dans l'incapacité de mettre sur le marché d'autres produits pendant plusieurs années et ses revenus s'en trouveraient diminués ou retardés.

#### 4.1.2. Risques fournisseurs et d'approvisionnement

La Société ne dispose ni de l'infrastructure, ni de l'expérience requises pour fabriquer des produits en vue de tests cliniques sur une grande échelle ou en quantités industrielles en vue de leur commercialisation. Elle a donc recours aujourd'hui, pour l'essentiel de ses lots cliniques, à des sous-traitants spécialisés.

La Société éprouve cette dépendance en particulier en ce qui concerne le développement de l'inécalcitol. Ainsi, la Société HYBRIGENICS reste aujourd'hui particulièrement dépendante quant à la fourniture de l'inécalcitol.

De manière générale, la production d'analogues de vitamine D est en effet une spécialité chimique que peu de fournisseurs au monde maîtrisent et commercialisent. Au cas particulier, l'inécalcitol est aujourd'hui produit conformément à un savoir faire spécifique et selon un procédé exclusif de synthèse breveté par Théramex.

Aux termes de deux contrats de licence conclus avec Théramex, respectivement en 2005 et 2007, Hybrigenics a acquis les droits exclusifs mondiaux non seulement sur le savoir faire spécifique développé par Théramex mais également sur les brevets protégeant un procédé de synthèse chimique de l'inécalcitol.

A la suite du rachat de Théramex par la société TEVA, Hybrigenics a accéléré la sélection d'un autre site de production, et choisi Sigma Aldrich Fine Chemicals (SAFC), basé à Madison, dans le Wisconsin aux Etats-Unis. Théramex ayant finalement fermé l'usine qui produisait l'inécalcitol, SAFC est devenu à ce jour l'unique fournisseur d'inécalcitol pour Hybrigenics. Les relations sont à ce jour cordiales, toutefois, une dégradation de ces relations ou une évolution des conditions de fabrication ou d'approvisionnement de l'inécalcitol pourrait être de nature à entraîner des retards dans les programmes de développement d'HYBRIGENICS basés sur cette molécule.

Toutefois, dans l'avenir, la Société pourrait se trouver dans l'incapacité de conclure, à des conditions favorables, de nouveaux accords de sous-traitance pour la future fourniture de l'inécalcitol, ce qui pourrait affecter les activités de la Société, sa situation financière, ses résultats et son développement.

Enfin, dans le cadre d'une commercialisation à grande échelle de ses produits, la Société devra de plus en plus faire appel à la sous-traitance. Dans ce cadre, il se peut que la Société ne soit pas en mesure de maintenir les contrats de sous-traitance en cours ou de conclure de nouveaux contrats lorsque ses besoins augmenteront. De nombreuses sociétés pharmaceutiques sont en concurrence les unes avec les autres auprès de ces sociétés spécialisées et celles-ci pourraient augmenter leurs prix, ce qui pourrait affecter les activités de la Société, sa situation financière, ses résultats et son développement.

Cette dépendance vis-à-vis de fabricants tiers pourrait entraîner des risques complémentaires en ce qui concerne l'éventuelle non-conformité du sous-traitant aux normes réglementaires et de contrôle qualité. En effet, la fabrication de produits pharmaceutiques doit respecter les règles dites de Bonnes Pratiques de Fabrication (BPF), qui sont complexes et dont la mise en œuvre est longue, coûteuse et doit être validée auprès des autorités compétentes et des organismes de certification. La Société ne peut pas garantir que ses sous-traitants respecteront toujours ces réglementations, autorisations, normes et bonnes pratiques, leur violation pouvant entraîner l'interruption de la fabrication de ses produits, voire engager sa responsabilité. Il se peut donc que la production des éventuels produits de la Société ne soit pas conforme aux spécifications édictées par la Société pour des raisons en dehors du contrôle de la Société. Auquel cas, la Société pourrait se voir imposer des sanctions (amendes, injonctions, refus des instances réglementaires d'accorder l'AMM sur le produit de la Société, etc), ce qui pourrait avoir un impact défavorable significatif sur les activités de la Société, sa situation financière, ses résultats et son développement.

#### **4.1.3. Risques liés à la concurrence**

Les marchés de biotechnologies et de l'industrie pharmaceutique sur lesquels la Société opère se caractérisent par une évolution très rapide et une concurrence intense. Que ce soit son pôle Services ou son pôle Pharma, les activités d'HYBRIGENICS se trouvent en concurrence avec différentes autres sociétés ou instituts.

La Société est en concurrence avec des sociétés pharmaceutiques ou biotechnologiques qui développent des méthodes de traitement pour les mêmes maladies que celles visées par l'inécalcitol en développement par HYBRIGENICS. Il existe une pression concurrentielle exercée par d'autres traitements, qui ont pour objectif de traiter le cancer de la prostate ou le psoriasis. Une liste détaillée figure au paragraphe 6.1.2 du présent document.

De telles sociétés, en développant leurs propres candidats médicaments, sont également susceptibles d'empêcher la Société de commercialiser ses produits avec succès, en réduisant ainsi l'intérêt que pourrait représenter les développements réalisés par HYBRIGENICS auprès des partenaires éventuels de la Société. En outre, certaines des sociétés en concurrence avec HYBRIGENICS disposent de ressources plus élevées que celles de la Société, ce qui pourrait leur permettre de réussir à développer des produits ou obtenir des autorisations plus rapidement. Bien que la Société s'efforce de rester compétitive, les activités de recherche et développement menées par des établissements concurrents sont susceptibles de rendre obsolètes ses produits ou traitements en offrant de meilleurs produits ou traitements que ceux proposés par la Société.

Concernant l'activité d'HYBRIGENICS Services, il s'agit d'un marché de niche, sur lequel une concurrence importante s'exerce, qu'elle provienne :

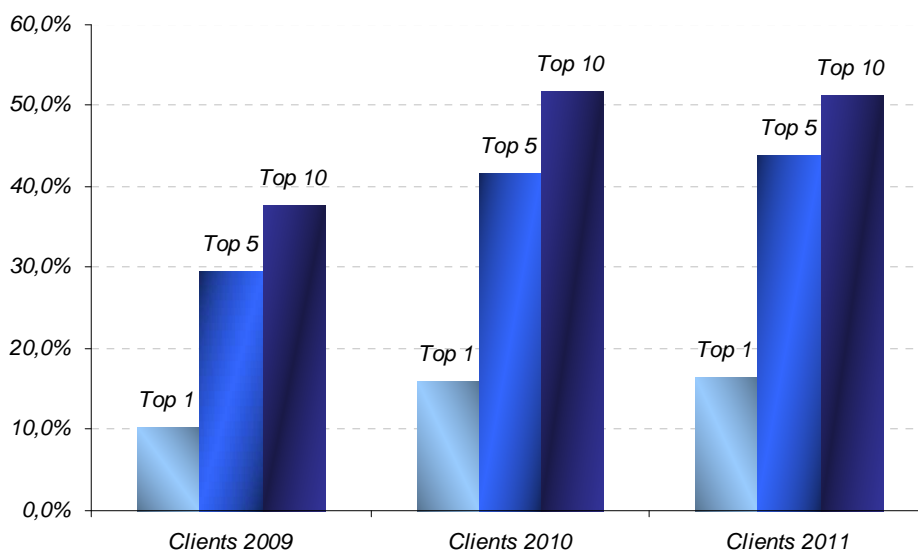
- des chercheurs, qui réalisent eux-mêmes leurs criblages double-hybride à partir de kits achetés auprès de différents fournisseurs ;
- d'instituts académiques ayant développé leur propre plateforme (en Allemagne notamment, pour un marché essentiellement local)
- de sociétés ayant développé des plateformes double-hybride qu'elles commercialisent auprès de la même clientèle cible que celle de la Société (en Suisse, aux Etats-Unis).

#### **4.1.4. Risques clients**

##### **✓ Risque de défaillance d'un client**

En ce qui concerne le pôle HYBRIGENICS Services, dédié à la prestation de services au travers de la commercialisation de cribles double-hybride, les principaux clients sont des groupes académiques ou des grands groupes industriels, généralement de taille importante. Compte tenu de la nature de ces principaux clients, la Société estime que le risque de défaillance de ces derniers est très faible.

### ✓ **Concentration clientèle**



Le graphique ci-dessus montre qu'aucun client d'HYBRIGENICS Services ne dispose d'une position dominante qui pourrait mettre en danger la Société s'il venait à rompre sa relation avec elle.

Sur l'année 2011, on constate que :

- le premier client représente 16 % du volume total des commandes
- les cinq premiers clients représentent 44 % du volume total des commandes
- les dix premiers clients représentent 51 % du volume total des commandes.

### ✓ **Fidélisation clientèle**

Une part croissante des clients d'Hybrigenics Services fait de nouveau appel à nos services, typiquement entre 1 et 2 ans après la première commande. Il s'agit soit d'identifier les partenaires de nouvelles protéines, soit de compléter les résultats du premier criblage, par exemple en utilisant un autre domaine de la protéine d'intérêt ou une forme mutée. En 2011, les nouvelles commandes d'anciens clients représentaient 63% du total des commandes (61% en 2010).

Tout client étant donc susceptible de recommander, il y a peu de risques d'une perte de la clientèle qui serait liée à une « saturation » de ses besoins.

### ✓ **Risque lié à la perte d'un client**

Il est à noter que dans le cadre de ses activités HYBRIGENICS Services, la Société a choisi de se positionner sur une activité haut de gamme grâce au développement et à la commercialisation d'une plateforme performante. A l'heure actuelle, la Société dispose d'une base de clients stable et renouvelée : en effet, de par la qualité des services fournis, la Société a réussi, en moins de cinq ans, à développer son portefeuille de clients tout en amenant ces derniers à utiliser les différentes gammes de services proposées.

Toutefois, la perte d'un ou plusieurs clients pourrait être préjudiciable à la Société, notamment en ce qui concerne sa notoriété. Afin de minimiser ce risque, la Société a mis en place un suivi de sa clientèle, notamment par le biais de questionnaires de satisfaction. Ainsi, l'indice cumulé de la satisfaction globale des clients est égal à 92%, sur la période 2004-2011. Cette grande satisfaction des clients de la Société représente un réel avantage, ceux-ci devenant des prescripteurs (environ 40 % des nouveaux clients font appel à HYBRIGENICS sur recommandations). Par ailleurs, la mise en place de ces procédures de suivi permet également à la Société d'apprécier au mieux la perception de ses clients par rapport à ses prestations et d'en améliorer au maximum la qualité. Grâce à ces retours clients, la Société est en outre capable d'améliorer encore davantage sa qualité de prestations (délais de réalisation du crible, synthèse et communication des résultats fournis). Ces études de satisfaction permettent enfin à la Société d'appréhender au mieux les besoins de ses clients et de constituer une veille stratégique à l'éventuelle mise en place de prestations complémentaires et de produits nouveaux.

Enfin, l'activité de recherche a un seul client, les laboratoires Servier, avec lequel HYBRIGENICS a conclu tous les ans de 2006 à 2011 un contrat de sous-traitance. En septembre 2011, la Société a signé un accord de collaboration de recherche d'une durée initiale de 3 ans, sécurisant ainsi une partie de ses revenus. Toutefois, les laboratoires Servier faisant l'objet de poursuites judiciaires, l'issue de ces procédures pourrait dans l'absolu avoir comme conséquence une éventuelle renégociation de l'accord en cours.

#### **4.1.5. Risques industriels et liés à l'environnement**

Les activités de recherche et développement d'HYBRIGENICS, et notamment dans le cadre d'applications de biologie moléculaire, impliquent le stockage, l'utilisation et l'élimination en faibles quantités (quelques litres par an seulement) de produits chimiques dangereux tels que des solvants ou des agents liant l'ADN.

Dans ce cadre, la Société est soumise à des lois et à des réglementations relatives à l'usage, au stockage, à la manipulation et à l'élimination de substances dangereuses. En France, elle est tenue de se conformer à de nombreuses dispositions législatives ou réglementaires nationales, régionales et locales concernant les matières dangereuses.

La Société dispose d'une politique adaptée à ce type de risques traditionnellement identifiés dans les laboratoires de recherche. Bien que les activités de la Société soient contrôlées et qu'elles n'impliquent que de faibles quantités de produits dangereux, elles peuvent constituer un risque notamment pour les salariés de la Société. Pour prévenir ces risques, HYBRIGENICS se conforme à la réglementation applicable et a mis en place un certain nombre de procédures en matière d'hygiène et de sécurité (utilisation d'écrans de protection, port de lunettes, de gants, de blouses, de masques). La Société ne peut cependant prévenir le risque lié à une défaillance humaine ou technique.

En ce qui concerne les risques liés à l'environnement (stockage et élimination des produits dangereux), la Société fait appel à une société spécialisée chargée de stocker, enlever et retraiter lesdits produits.

En cas exceptionnel de non-respect des réglementations en vigueur, la Société pourrait se voir infliger des amendes et devoir suspendre l'une ou plusieurs de ses activités. Le respect et l'évolution des législations relatives à l'environnement, à la santé et à la sécurité, pourraient imposer à la Société d'engager des dépenses significatives supplémentaires afin de se conformer aux législations futures en matière d'environnement et ce, le cas échéant, dans chacun des pays où elle pourrait être amenée à exercer. Ces investissements complémentaires, aujourd'hui non budgétisés par la Société, pourraient avoir un impact négatif significatif sur la situation financière et le résultat d'exploitation d'HYBRIGENICS.

Dans le cadre de ses activités, la Société est amenée à utiliser des organismes génétiquement modifiés tels que des souches de laboratoire de bactéries et de levures ainsi que des lignées cellulaires de mammifères ou d'insectes. De ce fait, la Société est soumise à des réglementations concernant l'utilisation et la manipulation d'organismes génétiquement modifiés dans le cadre de la loi française. La France permet l'utilisation d'organismes génétiquement modifiés sous condition de respecter des mesures de confinement ainsi que des procédures opératoires destinées à protéger l'homme et l'environnement. Par conséquent, conformément à l'article L. 532-3 du Code de l'environnement, la Société demande, pour chaque nouveau programme de recherche et développement comprenant la manipulation d'organismes génétiquement modifiés, l'autorisation d'utiliser de tels organismes. Cet agrément est délivré par la Commission de Génie Génétique qui valide non seulement le programme mais également le site dans lequel ce programme doit être réalisé. Pour délivrer cet agrément, la Commission, sur proposition de la Société, opère un classement de l'organisme utilisé. En fonction de ce classement, celle-ci vérifie que le site où cet organisme est manipulé répond aux normes de confinement applicables. A ce titre, HYBRIGENICS a reçu les autorisations nécessaires de la Commission de Génie Génétique.

## **4.2. Risques liés à la propriété intellectuelle**

### **4.2.1. Risques liés aux marques et/ou aux brevets**

Les activités de la Société nécessitent la mise en place et le dépôt de brevets protégeant les nouvelles molécules découvertes, les savoir-faire ou les technologies (voir également paragraphes 11.3, 11.4 et 11.5 du présent document). La détention et la protection de droits de propriété intellectuelle, notamment des marques et des brevets, sont des atouts majeurs pour le développement de la Société.

Toutefois, il n'existe aucune certitude que les marques, les brevets ou les noms de domaine déposés par la Société et actuellement en cours d'examen par les Offices concernés seront finalement enregistrés ou délivrés, ou qu'une fois accordés, ils ne seront pas contestés, invalidés ou contournés, ou qu'ils procureront une protection efficace face à la concurrence et aux droits de tiers.

De même, malgré les moyens mis en œuvre par la Société, il ne peut être exclu que :

- les brevets déjà accordés ou concédés en licence soient contestés, considérés comme non valables ou que la Société ne puisse pas les faire respecter,
- des tiers ne revendiquent des droits sur des brevets, des marques ou d'autres droits de propriété intellectuelle détenus par la Société ou pour lesquels elle bénéficie d'une licence,
- les droits de la Société sur des brevets ou des marques ne confèrent pas la protection attendue contre la concurrence,

- les brevets, marques ou autre droit de propriété intellectuelle de la Société ne soient considérés comme une contrefaçon, ou ne soient accusés de contrefaire, des droits appartenant à des tiers.

HYBRIGENICS pourrait être amenée à introduire des procédures afin de protéger, de faire respecter ou de déterminer la validité et l'étendue des brevets, marques ou autres droits de propriété intellectuelle qu'elle détient ou sera susceptible de détenir dans le futur. Par ailleurs, des contentieux pourraient être initiés par des tiers pour tenter de contester ou de revendiquer des droits sur les éléments de propriété intellectuelle de la Société.

En matière de brevet, les contentieux pourraient notamment concerner la reconnaissance de la paternité ou de la priorité de l'invention (lorsque plusieurs déposants de brevets revendiquent simultanément une même invention), ou encore la contestation de sa validité. Ce type de procédures pourrait alors aboutir à la révocation d'un brevet ou à la limitation de sa portée. Pour les brevets détenus conjointement avec une autre société commerciale, ou avec un organisme de recherche public ou privé, des litiges peuvent intervenir avec les co-proprétaires concernés.

Par ailleurs, s'agissant des brevets exploités en licence par la Société, notamment ceux portant sur l'inécalcitol, leur contestation par un tiers, leur expiration ou un défaut d'octroi de protection complémentaire pourrait entraîner une cessation des droits de la Société sur ces brevets. Les inventions en découlant seraient alors susceptibles d'être exploitées par des tiers. Afin de pallier ce risque, la Société tente de renforcer la protection de l'inécalcitol en déposant de nouveaux brevets notamment concernant l'utilisation thérapeutique de fortes doses, son administration ou ses procédés de fabrication.

S'agissant des marques, des tiers pourraient notamment s'opposer à leur enregistrement ou revendiquer des droits antérieurs qui pourraient empêcher l'exploitation ou limiter l'utilisation des marques concernées ou obliger HYBRIGENICS à conclure une licence à des conditions défavorables.

Si la Société devait se voir impliquée dans ce type de procédure, et que le résultat lui soit défavorable, cela pourrait la priver de protection sur l'un de ses brevets, de l'une de ses technologies, ou de l'une de ses marques et ses activités, sa situation financière, ses résultats ou son développement pourrait s'en trouver affectés. En effet, la Société pourrait se voir dans l'obligation d'obtenir, éventuellement, des licences auprès des tiers détenant la priorité des droits, voire de concevoir des technologies alternatives ou d'abandonner certaines de ses activités.

Les contentieux en matière de protection des droits de propriété intellectuelle étant généralement complexes (notamment si plusieurs pays sont concernés), longs et coûteux, ils pourraient entraîner des dépenses considérables, réduire d'éventuels bénéfices réalisés par la Société et ne pas lui apporter la protection recherchée.

#### **4.2.2. Risques liés aux contrats de licences**

Dans le cadre de ses activités de Services ou de R&D et d'exploitation Pharma, la Société a obtenu la concession d'accords de licence (voir paragraphe 11.4 « Accords de licences au profit de la Société » du présent document) lui permettant d'utiliser des produits, technologies, savoir-faire et autres droits de propriété intellectuelle.

Il ne peut être exclu que les concédants de ces licences décident de résilier les accords intervenus notamment dans le cas où la Société ne respecterait pas ses obligations contractuelles. Ainsi, dans le cadre de certains accords de licences, la Société s'est engagée à faire ses meilleurs efforts afin de respecter et suivre des plans de développement de certains produits. Si tel n'était pas le cas, le concédant pourrait être amené à demander la résiliation de la licence, ce qui pourrait affecter ses projets de développement.

Les droits de la Société sur l'utilisation des produits, technologies, savoir-faire et autres droits de propriété intellectuelle, notamment ceux portant sur l'inécalcitol, cesseront également à l'expiration des contrats de licence concernés (cf. 11.4. ci-après), ce qui pourrait être dommageable pour l'activité de la Société dans la mesure où des tiers seraient susceptibles d'exploiter ces droits.

En outre, la conclusion de nouvelles licences pourra éventuellement être nécessaire afin de développer des produits ou des technologies protégées par des tiers. Si ces licences ne pouvaient être obtenues à des conditions acceptables, la Société serait freinée dans ses projets de développement.

Ainsi, la résiliation d'une licence ou la non obtention d'une licence pourrait avoir un effet défavorable significatif sur l'activité de la Société.

Par ailleurs, les accords de licences conclus par la Société comprennent des dispositions qui doivent être respectées par les concédants notamment concernant l'exclusivité éventuelle octroyée. Dans l'hypothèse d'une violation de ces dispositions, il ne peut être exclu que des litiges surviennent entre les parties. En outre, en cas de contrefaçon par un tiers d'un brevet concédé en licence, le concédant peut ne pas souhaiter engager une procédure pour défendre son brevet. La Société est autorisée à se substituer au concédant pour défendre le brevet dont elle détient une licence exclusive, mais le coût et les délais entraînés dans l'éventualité d'un tel litige peuvent porter préjudice à la bonne

marche de l'activité concernée. De plus, le résultat de la défense d'un brevet n'est jamais totalement certain et la portée de la licence consentie pourrait s'en trouver réduite.

Certains accords de licence conclus par la Société ne comportent pas de clause d'exclusivité : c'est le cas avec la fondation de recherche de la « State University of New-York » pour le principe de la technologie double-hybride, et avec le CNRS pour l'utilisation de matériel biologique issu de cellules adipocytaires. Ces licences doivent être considérées comme des droits d'utilisation et non pas comme des protections absolues contre des compétiteurs éventuels qui peuvent négocier le même type de licence non exclusive pour les mêmes brevets avec SUNY, ou pour le même matériel biologique adipocytaire avec le CNRS.

Dans le cas de la technologie double-hybride, le risque de contrefaçon exacte de la plate-forme mise en œuvre par la Société est toutefois notablement réduit par l'accord de licence exclusive avec le brevet de l'Institut Pasteur portant sur le procédé à haut-débit obtenu par des vecteurs spécifiques. Dans ce cas, les risques sont de même nature générale que ceux exposés dans le paragraphe 4.2.1 ci-dessus.

#### **4.2.3. Risques liés aux données, procédés, savoir-faire non brevetables ou non brevetés**

La Société dispose de produits, prototypes, modèles, technologies, savoir-faire, secrets commerciaux et données confidentielles non brevetables ou non encore brevetés dont elle assure la protection par le biais d'accords de confidentialité (« CDA ») ou de transfert de matériel (« MTA ») conclus avec ses salariés, consultants, prestataires, ou partenaires éventuels préalablement à toute transmission ou échange d'informations ou de matériels propriétaires. En outre, afin de dater les connaissances scientifiques et technologiques, données et procédés innovants, les chercheurs et salariés des laboratoires d'HYBRIGENICS complètent des cahiers de laboratoires.

La Société n'est toutefois pas assurée que ces données, procédés et technologies ne seront pas divulgués. Dans ce cas, la réparation du dommage causé à la Société pourrait être difficile à obtenir ou à évaluer.

La Société fournit occasionnellement des informations et des produits à des chercheurs travaillant au sein d'institutions universitaires ou d'autres entités publiques ou privées ou leur demande de conduire certains tests, et, dans les deux cas, elle conclut des accords de confidentialité et de transfert de matériel appropriés avec chacune de ces entités et un contrat de recherche lui attribuant les droits afférents à toute nouvelle invention. La Société ne peut garantir que ces entités ne revendiqueront pas des droits de propriété intellectuelle similaires en ce qui concerne les résultats des tests conduits par leurs chercheurs. En outre, l'absence de brevet sur ses éléments secrets (savoir-faire, technologies, procédés) n'empêche pas des sociétés concurrentes de breveter et d'exploiter des savoir-faire similaires.

### **4.3. Risques liés à la réglementation applicable et à son évolution**

Les travaux de recherche et développement, les études pré-cliniques, les études cliniques, la fabrication et la commercialisation des médicaments sont encadrés et régis très strictement par des dispositions réglementaires et législatives définies par chacune des autorités réglementaires locales.

Pour obtenir des autorités des autorisations de mise sur le marché (AMM), la Société doit préalablement réaliser une série d'essais pré-cliniques et cliniques lui permettant de démontrer l'efficacité et l'innocuité de ses produits. Ces essais pré-cliniques et études cliniques s'échelonnent sur plusieurs années et sont très coûteux pour la Société.

Ci-dessous en préambule introductif quelques éléments concernant la réglementation applicable aux activités de la Société.

#### **4.3.1. Cadre réglementaire applicable aux activités de la Société**

La Food and Drug Administration aux Etats-Unis (FDA), l'Agence Nationale de Sécurité du Médicament (ANSM) et l'Agence Européenne pour l'Evaluation des Médicaments (EMA) ainsi que leurs homologues dans d'autres pays, réglementent, entre autres, la recherche et le développement, les tests précliniques, les essais cliniques, la fabrication, l'innocuité, l'efficacité, l'archivage, l'étiquetage, la commercialisation et la distribution des produits thérapeutiques. Cette réglementation sur les principaux marchés où la Société exerce ses activités repose sur les procédures définies par l'International Conference on Harmonisation of Technical Requirements for Registration of Pharmaceuticals for Human Use (ICH).

La procédure d'approbation réglementaire des produits pharmaceutiques est longue. Il faut en général de six mois à plusieurs années, à compter de la date du dépôt de la demande, pour obtenir une autorisation de mise sur le marché de tels produits et rien ne garantit son obtention. Bien que les procédures diffèrent d'un pays à l'autre, le développement des produits pharmaceutiques est soumis, pour l'essentiel, aux mêmes exigences réglementaires dans l'ensemble des pays développés, à savoir la démonstration de la qualité, de la sécurité et de l'efficacité du produit. Le développement



d'un nouveau médicament, depuis la recherche fondamentale jusqu'à sa commercialisation, suit généralement cinq étapes :

- recherche,
- recherche et essais pré-cliniques,
- essais cliniques sur l'Homme,
- approbation réglementaire,
- commercialisation.

Le processus réglementaire d'autorisation des nouveaux produits thérapeutiques impose à la Société de soumettre un dossier de demande qui comprend l'ensemble des caractéristiques chimiques pharmaceutiques, pharmacologiques, toxicologiques et cliniques du produit, celles du processus de fabrication et de contrôle, ainsi que toute information permettant d'établir l'innocuité, l'efficacité thérapeutique du produit et à en évaluer sa tolérance et à en préciser la posologie (dose, voie et rythme d'administration), et ce pour chaque indication thérapeutique ciblée.

Il est par ailleurs à noter que les organismes réglementant les activités d'HYBRIGENICS sont susceptibles d'exiger de façon continue des études post-commercialisation, ainsi que des contrôles relatifs à la qualité de la fabrication des produits. Les produits de la Société ne peuvent être mis en vente dans une zone géographique sans l'obtention préalable d'une autorisation de mise sur le marché (AMM).

Les principales dispositions réglementaires applicables en Europe et aux Etats-Unis sont détaillées ci-après.

#### *4.3.1.1. Réglementation applicable au sein de l'Union Européenne*

##### *✓ Les différentes étapes pour l'obtention d'une autorisation de mise sur le marché*

De manière générale les étapes suivantes s'appliquent avant toute autorisation éventuelle de mise sur le marché d'un médicament au sein de l'Union Européenne :

##### *1) Modèles et tests pré-cliniques en laboratoire ;*

Les études pré-cliniques comprennent des évaluations en laboratoire du candidat médicament et des études sur des modèles animaux visant à établir sa sécurité et son efficacité.

Si elles sont concluantes, les phases pré-cliniques permettent d'obtenir l'autorisation d'essayer un nouveau traitement sur des êtres humains. Il faut, préalablement, pouvoir démontrer la valeur ajoutée du candidat médicament sur les modèles in vitro (sur des cellules en culture de patients atteints de la maladie ciblée lorsque cela est possible) et in vivo (sur une espèce rongeur et une espèce non rongeur).

##### *2) Remise d'un protocole d'essais cliniques qui doit être approuvé avant le début des essais ;*

Les résultats des études pré-cliniques, les informations concernant la fabrication et les données analytiques sont soumis à l'autorité compétente du pays membre de l'Union Européenne où l'étude doit se dérouler. Les essais cliniques ne peuvent débuter qu'après avis favorable d'un comité d'éthique compétent tel que le Comité de Protection des Personnes dans la recherche (CPP), émis après évaluation d'un document de synthèse (IMPD) qui regroupe, d'une part, des informations sur l'évaluation du médicament et, d'autre part, les données prévues par la directive européenne sur les essais cliniques (directive n°2001/20/CE) comme par d'autres documents contenant des instructions détaillées.

##### *3) Mise en œuvre d'essais cliniques sur l'Homme, adaptés et rigoureusement contrôlés afin d'établir la sécurité et l'efficacité du médicament ;*

Les essais cliniques consistent à administrer le médicament à des sujets volontaires sains ou à des patients, sous la supervision d'un investigateur principal qualifié.

Les essais cliniques comprennent en général trois phases avant toute demande d'AMM. En Europe, la réalisation des essais cliniques de Phase I, Phase II, Phase III est largement contrôlée par les autorités compétentes du ou des pays dans lesquels la recherche est menée. Les autorités réglementaires peuvent bloquer les protocoles d'études cliniques proposés par les sociétés qui demandent à tester des produits, les suspendre ou exiger des modifications importantes. En outre, chaque comité d'éthique ayant autorité sur un site clinique peut retarder voire interrompre momentanément ou définitivement des essais cliniques s'il estime que la sécurité des patients est en danger ou en cas de non-respect des dispositions réglementaires. Toutes les études cliniques sont soumises à des dispositions législatives et réglementaires définies par les autorités publiques. En France, c'est la loi n°88-1138 du 20 décembre 1988, dite loi Huriet, modifiée par la loi n°2004-806 du 9 août 2004, qui les réglemente.

Ces phases, susceptibles de se chevaucher, sont en général les suivantes :

**Phase I.** Les essais cliniques de phase I consistent à administrer le médicament expérimental à des sujets, en général, volontaires et sains. Les volontaires sains reçoivent des doses croissantes de la nouvelle molécule pour identifier d'éventuels effets indésirables et mesurer les propriétés pharmaco-cinétiques et pharmaco-dynamiques chez l'homme. Le principal objectif est de vérifier que les résultats concernant la toxicité potentielle et la pharmaco-cinétique obtenus lors du développement pré-clinique chez les animaux de laboratoire, sont similaires à ceux observés chez l'homme.

**Phase II.** Ces essais cliniques portent sur une population limitée de patients porteurs de la maladie ciblée pour déterminer l'efficacité préliminaire et la posologie optimale afin d'accroître la précision du profil de tolérance. Dans le domaine de la cancérologie, la posologie optimale est souvent la plus forte qui n'engendre pas d'effets indésirables inacceptables. On parle de dose maximale tolérée. Dans les domaines autres que la cancérologie, on cherche ensuite à déterminer la dose minimale efficace.

**Phase III.** La Phase III a pour objectif de démontrer l'efficacité du médicament en comparaison avec les traitements existants ou un placebo, et ce au cours d'essais à grande échelle sur plusieurs centaines ou milliers de malades. Ce grand nombre de patients permet d'obtenir des résultats d'efficacité et de tolérance statistiquement significatifs, seuls recevables par les autorités réglementaires pour délivrer une AMM. Les études de Phase III conçues pour l'obtenir sont couramment appelées « études pivots ». En cancérologie, les exigences réglementaires permettant de mettre en évidence un bénéfice thérapeutique reposent de plus en plus fréquemment sur le critère de survie sans progression du cancer, voire même de survie globale, ce qui impose des « études pivots » plus longues que dans certains autres domaines thérapeutiques.

Des essais cliniques effectués après la commercialisation des produits pour expliquer certains effets secondaires, explorer un effet pharmacologique spécifique ou obtenir des données complémentaires plus précises, peuvent être parfois nécessaires ; on peut alors évoquer l'idée d'essais cliniques de phase IV.

#### 4) *Remise à l'EMA d'une demande d'autorisation de mise sur le marché d'un nouveau médicament*

Les résultats des études pré-cliniques et des essais cliniques ainsi que des informations détaillées sur la fabrication et la composition du médicament sont regroupées au sein d'un dossier de demande d'autorisation de mise sur le marché. La préparation du dossier et son examen par l'autorité compétente sont des processus coûteux qui peuvent prendre plusieurs années. En Europe, les demandes sont faites soit à l'autorité réglementaire d'un Etat Membre de l'Union Européenne (Etat de référence), pour être reconnues dans le cadre de la procédure de reconnaissance mutuelle dans les autres Etats Membres, soit pour certains produits, directement à l'EMA dans le cadre d'une procédure dite centralisée.

#### 5) *L'EMA inspecte des installations de fabrication du médicament pour confirmer le respect des bonnes pratiques de mise sur le marché*

L'EMA inspecte les sites de fabrication, qu'ils appartiennent à la Société ou à un tiers sous-traitant. Ces derniers doivent être aux normes GMP (Good Manufacturing Practices).

### 4.3.1.2. *Réglementation applicables aux Etats-Unis*

Les essais pré-cliniques et études cliniques, la fabrication, la posologie, la publicité, la promotion, la distribution, l'exportation et la commercialisation des candidats médicaments sont soumis à une réglementation étendue aux Etats-Unis. La loi « Federal Food, Drug and Cosmetic Act » confie à la FDA la mission de réglementer les médicaments aux Etats-Unis.

#### ✓ **Approbation des essais cliniques**

De manière similaire à ce qui se pratique en Europe, une autorisation préalable par la FDA est nécessaire. Ainsi, les résultats des études pré-cliniques, les informations concernant la fabrication et les données analytiques sont soumises à la FDA avec le protocole d'essais cliniques (IND – Investigational New Drug), dont l'approbation est obligatoire avant tout lancement des essais cliniques.

De manière générale les étapes suivantes s'appliquent avant toute autorisation éventuelle de mise sur le marché d'un médicament aux Etats-Unis.

Chaque essai clinique doit être évalué et approuvé par un comité de revue indépendante (IRB – Institutional Review Board), faisant partie de l'institution où l'essai clinique se déroule, ou ayant compétence au regard de l'institution en question. L'IRB prend en compte, notamment, des considérations d'éthique, la sécurité des sujets ou des patients participant aux essais et le risque de mise en jeu de la responsabilité de l'institution.

La Société, la FDA ou l'IRB peuvent suspendre les essais cliniques à tout moment notamment s'il apparaît que les sujets ou les patients sont exposés à un risque inacceptable.

✓ **Autorisation de mise sur le marché**

Ces étapes et démarches sont également similaires à celles appliquées en Europe.

Les résultats des études pré-cliniques et des essais cliniques ainsi que des informations détaillées sur la fabrication et la composition du médicament sont soumis, par ailleurs, à l'avis de la FDA. Cette démarche s'effectue sous la forme d'une demande d'approbation d'un nouveau médicament (NDA) servant de demande d'autorisation de mise sur le marché. La FDA dispose d'une grande latitude pour exiger du demandeur qu'il produise des données pré-cliniques ou cliniques supplémentaires concernant la sécurité et l'efficacité du candidat médicament.

La FDA inspecte, également, les sites de fabrication qu'ils appartiennent à la Société ou à un tiers sous-traitant. Ces derniers doivent être soumis aux normes GMP (Good Manufacturing Practices), exactement comme en Europe.

Une fois que le dépôt de la NDA a été accepté, la FDA entame le processus d'examen des données, afin de fournir une réponse au demandeur. De manière générale, ce processus dure environ un an. La FDA pourra retirer toute approbation accordée, notamment en cas de non respect des exigences antérieures ou postérieures à la mise sur le marché, du non respect des conditions d'approbation, ou pour des raisons de Santé publique après la mise du médicament sur le marché. La FDA peut exiger des études après mise sur le marché afin d'effectuer un suivi de la tolérance des médicaments autorisés, ce qui peut donc être assimilé à des études de phase IV. Même après autorisation éventuelle de mise sur le marché, la FDA procède à des inspections périodiques et suit en permanence le médicament commercialisé, son fabricant et les sites de fabrication, afin de s'assurer du respect des normes GMP et des autres exigences réglementaires.

#### **4.3.2. Risques liés aux essais pré-cliniques**

Les phases pré-cliniques, lorsqu'elles sont concluantes, permettent d'obtenir l'autorisation de débiter les essais cliniques et d'essayer un nouveau traitement sur des êtres humains. Pour obtenir une telle autorisation, il faut avant tout pouvoir démontrer la pertinence scientifique du produit sur les modèles *in vitro* (sur des cellules en culture de patients atteints de la maladie ciblée lorsque cela est possible) et évaluer sa toxicité *in vivo* (sur une espèce rongeur et une espèce non rongeur).

Les risques liés à ces essais pré-cliniques sont davantage liés à un surcoût ou à un retard non envisagés par la Société.

Il est à noter, qu'à ce jour, la Société a finalisé les études pré-cliniques sur l'inécalcitol. Les données issues de ces études pourraient néanmoins donner lieu à des interprétations divergentes de nature à retarder, limiter ou empêcher l'autorisation de mise sur le marché.

#### **4.3.3. Risques liés aux essais cliniques**

Les phases cliniques concernent les essais menés sur des êtres humains. Tout au long de ces essais cliniques, qui se déroulent généralement en trois phases, la Société doit pouvoir démontrer la qualité du traitement et le fait qu'il ne présente aucun risque d'effets secondaires lourds et dangereux pour les êtres humains. Dans la plupart des cas, un essai de Phase I est mené sur un nombre limité de volontaires sains afin de démontrer la non-toxicité du traitement. Puis, au cours de la Phase II, cette absence de toxicité sera démontrée sur des patients atteints de la maladie ciblée. Ensuite et toujours dans cette Phase II, l'effet relatif du traitement sera démontré sur des patients de la maladie ciblée à petite échelle. Enfin des essais plus larges seront menés en Phase III afin de démontrer à une échelle statistiquement pertinente l'efficacité relative du traitement en comparaison d'un traitement disponible sur le marché ou, en l'absence de tout traitement pour la maladie ciblée (placebo).

La Société ne peut être assurée qu'elle sera autorisée à réaliser l'ensemble des essais cliniques nécessaires avant l'obtention de l'AMM sur ses produits et dans les pays visés. La réalisation des essais cliniques dépend effectivement de l'indication thérapeutique visée, de la taille de la population affectée, de la nature du protocole clinique, de la proximité des patients et des sites cliniques, de critères d'éligibilité aux essais, de la concurrence pour le recrutement des patients et de la conformité aux normes réglementaires. L'incapacité de la Société à mener à bien ses essais cliniques pourrait avoir un effet défavorable significatif sur ses activités, sa situation financière, ses résultats et son développement.

En outre, les données issues des essais cliniques peuvent donner lieu à des interprétations divergentes de nature à retarder, limiter ou empêcher l'AMM.

Enfin, il est à noter qu'à chaque étape d'avancement d'un produit dans les essais cliniques, il existe un risque important d'échec susceptible d'empêcher la poursuite du développement du candidat médicament (mauvaise tolérance du produit, bénéfice thérapeutique insuffisant, effets secondaires, etc.).

A noter par ailleurs que la Société externalise la conduite de la totalité de ses essais cliniques à des entreprises spécialisées (voir également paragraphe 4.4.3 du présent document « Risques liés au recours à l'externalisation des essais cliniques »). Au titre de l'exercice clos au 31 décembre 2011 le montant des dépenses de sous-traitance liées aux essais cliniques s'élevait à 595 milliers d'euros, contre 910 millions d'euros au titre de l'exercice clos au 31 décembre 2010. Ce montant de dépenses de sous-traitance liées aux essais cliniques pourrait augmenter dans les années à venir, notamment avec le développement de la Société et de ses candidats médicaments.

A ce titre, il convient de noter une certaine concurrence des différents programmes de recherche menés dans le domaine médical auprès des différents acteurs susceptibles de participer, pour le compte de la Société, à des essais cliniques. La Société et ses sous-traitants pourraient de fait connaître certaines difficultés dans la conduite des essais cliniques souhaités par HYBRIGENICS. Il convient toutefois de relativiser ce risque compte tenu du positionnement de la Société sur des pathologies malheureusement relativement courantes (grand nombre de personnes atteintes par le cancer de la prostate ou du psoriasis) et du manque cruel de médicament aujourd'hui pertinent pour traiter ces patients (le seul espoir de ces patients étant de participer à la recherche de médicaments dans le domaine).

Conformément au Code de la santé publique, la Société a souscrit à un contrat d'assurance relatif à la conduite de ses essais cliniques de Phase II concernant l'inécalcitol et couvrant sa responsabilité civile : cf paragraphe 4.8 du présent document.

#### **4.4. Risques liés à l'organisation de la société**

##### **4.4.1. Risques humains et dépendances à l'égard des dirigeants et des collaborateurs clés**

Le capital humain de la Société est un élément essentiel pour la Société HYBRIGENICS.

L'activité de la Société est fortement dépendante de la qualité et du niveau d'expertise de son équipe scientifique ainsi que de son personnel d'encadrement. La poursuite de la croissance de la Société dépend ainsi de sa capacité à attirer, motiver et conserver un personnel hautement qualifié. Ainsi, dans les prochaines années, la Société devra accélérer son recrutement, afin de disposer d'un personnel capable de mener des activités de recherche et développement ou des activités commerciales à haute valeur ajoutée.

Pour y parvenir, la Société passe par des recruteurs spécialisés, et propose des postes offrant des perspectives de développement intéressantes. En effet, la Société est une petite structure qui permet d'accélérer les prises de responsabilités, et qui favorise l'autonomie. Enfin, la rémunération est ajustée régulièrement par rapport au marché du travail, via notamment une enquête annuelle des salaires réalisée par France Biotech. La Société dispose également d'outils financiers pour intéresser et fidéliser son personnel, tels que des actions gratuites, comme indiqué au paragraphe 6.1.4 du présent document.

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

##### **4.4.2. Risques liés à l'absence de ressources de vente, de marketing et de moyens de distribution**

La Société ne dispose pas à ce jour de structure de commercialisation devant soutenir l'activité issue de la vente des produits en cours de développement au sein de l'entité HYBRIGENICS Pharma. Pour permettre le succès de la vente à grande échelle de ses nouveaux produits, la Société devra s'entourer de partenaires stratégiques pour permettre leur commercialisation. La dépendance de la Société vis-à-vis de tiers pouvant remplir cette fonction de commercialisation pourrait affecter sa capacité à réaliser cette étape dans des délais raisonnables et de manière compétitive.

Par ailleurs, la Société ne peut garantir qu'elle parvienne à conclure ce type de partenariats pour la vente et le marketing de l'inécalcitol ou d'un autre futur produit, et ce dans des conditions économiquement acceptables. En outre, si la Société est amenée à conclure des accords de vente et de marketing avec d'autres sociétés partenaires, ses revenus éventuels dépendront des conditions de ces accords.

##### **4.4.3. Risques liés au recours à l'externalisation des essais cliniques**

Afin d'obtenir les autorisations réglementaires nécessaires à la commercialisation d'un candidat médicament, la Société doit conduire des essais pré-cliniques et des études cliniques afin d'en démontrer la sécurité et l'efficacité.

HYBRIGENICS Pharma, qui correspond à la partie recherche et développement de la Société, a pour missions principales le développement clinique et la recherche de partenariats pharmaceutiques. La Société ne dispose pas en interne des ressources nécessaires pour lui permettre de conduire des essais cliniques elle-même. Par conséquent, elle a externalisé ses essais cliniques auprès d'entreprises spécialisées (*Contract Research Organizations* ou «CROs »).

La réalisation d'un essai clinique comporte un certain nombre d'étapes et de tâches :

1<sup>ère</sup> étape : Conception et préparation de l'étude : Conception de l'étude, rédaction du protocole de l'étude, formalités administratives.

2<sup>ème</sup> étape : Conduite de l'étude : monitoring de l'étude, pharmacovigilance (gestion administrative des effets indésirables), data management (enregistrement des données dans une base informatique), analyse statistique et rédaction du rapport d'étude.

Pour mener à bien ses programmes de développement clinique, HYBRIGENICS pilote ses projets au travers d'une équipe de recherche et développement clinique interne légère et fait largement appel à l'externalisation auprès de sociétés spécialisées (CRO) pour la conduite des études.

Ainsi, en ce qui concerne la phase II de l'inécalcitol qu'HYBRIGENICS est en train de mener, la conception de l'étude, la rédaction du protocole de l'étude et les formalités administratives ont été réalisées en interne, l'ensemble des autres tâches étant externalisées.

Les sociétés pharmaceutiques telles qu'HYBRIGENICS sont en concurrence pour recruter les services de ces entreprises et la Société ne peut pas garantir qu'elle sera en mesure de conclure de nouveaux contrats de sous-traitance ou de renouveler ses relations existantes avec ces entreprises spécialisées à des conditions commerciales et de délais satisfaisantes. Les contrats conclus par la Société avec ces entreprises contiennent habituellement des clauses limitatives de responsabilité en leur faveur, ce qui signifie qu'il sera difficile pour la Société d'obtenir un dédommagement du manque à gagner éventuel qu'elle risquerait de subir en cas de violation de ses engagements par l'entreprise concernée.

Ainsi, de manière générale, la dépendance de la Société vis-à-vis de tiers devant assumer ces phases de développement pourrait affecter sa capacité à développer ses produits dans des délais raisonnables. En outre, il est précisé que cette dépendance devrait s'accroître, les dépenses de sous-traitance de la Société relatives aux essais cliniques devant augmenter dans les années à venir au fur et à mesure du développement de la Société et de ses produits.

Enfin, il est possible que les résultats de ces essais réalisés par des tiers ne soient pas satisfaisants ou concluants pour la Société. Dans cette hypothèse, HYBRIGENICS pourrait être amenée à devoir choisir entre l'abandon du programme, entraînant la perte de l'investissement réalisé jusqu'à cette date, ou sa poursuite, sans garantie que les dépenses supplémentaires alors engagées permettent d'aboutir.

#### **4.4.4. Risques liés aux partenariats**

La signature de partenariats et de collaborations avec des sociétés commerciales ou des institutions académiques pour la recherche, le développement ou la commercialisation de produits ou de services fait partie intégrante de la stratégie de la Société.

Le développement et la commercialisation de certains produits de la Société pourraient être affectés si celle-ci n'était pas en mesure de conclure les partenariats nécessaires à des conditions acceptables, ou de maintenir le ou les accords existants.

Certains de ces partenaires pourraient, de façon indépendante, développer des technologies concurrentes à celles de la Société ou nouer des accords avec des concurrents de la Société. Si les partenaires obtiennent des droits sur des produits concurrents, ils pourraient se désengager des efforts de recherche, de développement ou de commercialisation menés avec la Société. Par ailleurs, la Société pourrait, dans le futur, être en désaccord avec ses partenaires quant à la propriété des droits sur les technologies développées avec un partenaire concerné. Ceci pourrait entraîner des retards dans les efforts de recherche et développement communs et dans la commercialisation des produits et services issus de telles collaborations et avoir un impact négatif sur les activités de la Société et ses résultats.

### **4.5. Risques liés à l'absence de bénéfices générés par la Société**

#### **4.5.1. La Société est déficitaire et pourrait ne jamais réaliser de bénéfices**

La Société est déficitaire depuis qu'elle a débuté ses activités en 1997. Au 31 décembre 2011, le déficit de la Société s'est élevé à 2 063 milliers d'euros. Après affectation de ce résultat, le report à nouveau au 1er janvier 2012 est négatif à hauteur de 61 793 milliers d'euros.

Ces déficits traduisent le fait que, depuis sa création, la Société a enregistré des dépenses d'exploitation supérieures à son chiffre d'affaires, même si celui-ci a progressé depuis 2003, notamment avec le lancement des activités de services de criblage double hybride. Ses dépenses d'exploitation concernent l'activité de criblage double hybride et la commercialisation de ce service, mais également l'activité de recherche et développement qui ne génère aujourd'hui qu'un très faible chiffre d'affaires au travers d'un accord de collaboration de recherche. Ainsi, les résultats de la Société demeurent globalement déficitaires.

Dans les prochaines années, les dépenses d'exploitation devraient continuer de croître, notamment du fait :

- de la mise en place des essais cliniques de Phase II concernant l'inécalcitol ;
- de l'augmentation des besoins d'approvisionnement en inécalcitol compte tenu de la mise en place des essais cliniques ;
- de l'éventuel développement de son portefeuille de brevets, et de l'entretien des brevets existants ;
- de la volonté de la Société d'accroître son portefeuille de produits.

Ainsi, en dépit d'un chiffre d'affaires de 5,7 millions d'euros réalisé au titre de l'exercice clos au 31 décembre 2011 (et 3,7 millions d'euros sur l'exercice 2010), la Société ne peut assurer qu'elle deviendra profitable à court ou moyen terme.

#### **4.5.2. La Société pourrait ne pas être en mesure de générer une capacité d'autofinancement suffisante ou de trouver des financements adéquats pour financer son développement et sa stratégie**

Depuis qu'elle a débuté ses activités, la Société a enregistré des dépenses d'exploitation importantes. Ainsi, au cours des trois derniers exercices, elle a dégagé des flux de trésorerie liés à ses activités d'exploitation négatifs, respectivement, de 1 214 milliers d'euros, de 3 602 milliers d'euros et de 2 077 milliers d'euros au titre des exercices clos les 31 décembre 2009, 31 décembre 2010 et 31 décembre 2011.

De plus, pour les années à venir, les besoins en capitaux de la Société devraient s'accroître notamment afin de financer la poursuite de ses travaux de recherche et de développement. Les besoins financiers de la Société dépendront de nombreux facteurs (amplitude des programmes de recherche et développement, résultats des études cliniques sur l'inécalcitol, délais et coûts nécessaires pour l'obtention des autorisations réglementaires adéquates, sa capacité de conclure des accords de partenariats, les coûts de préparation, de dépôt, et de maintien de ses demandes concernant ses brevets et autres droits de propriété intellectuelle), et la Société ne peut garantir qu'elle parviendra à générer les flux de trésorerie escomptés ou qu'elle disposera des fonds nécessaires aux moments opportuns pour financer ces besoins.

Dans une telle situation, la Société devrait recourir à d'autres sources de financement, en particulier à de nouvelles augmentations du capital dilutives pour les actionnaires qui n'y souscriraient pas, ou encore à des accords de partenariats, permettant de percevoir des fonds sous forme de paiements initial et d'étapes, puis de redevances.

Dans l'hypothèse où la Société ne serait pas en mesure d'obtenir les financements nécessaires, elle pourrait être obligée de retarder, réduire ou abandonner certains programmes de recherche et de développement, de céder certains éléments d'actifs, voire le cas échéant d'envisager la cessation totale de ses activités.

La survenance d'un ou plusieurs de ces risques pourrait avoir un effet défavorable significatif sur les activités, la situation financière, les résultats ou le développement de la Société, ainsi que sur la situation de ses actionnaires.

#### **4.6. Risque de dilution**

Dans le cadre de sa politique d'intéressement et de motivation de ses dirigeants, employés et consultants, la Société a procédé à l'émission d'options de souscription d'actions et à l'attribution d'actions gratuites.

Les instruments actuellement mis en œuvre représentent une dilution potentielle de 3,7%, comme détaillé dans le premier tableau du paragraphe 21.1.4.

De plus, la ligne de crédit payable en actions mise en place auprès de Yorkville génère une dilution à chaque tirage, avec une décote fixée selon les modalités exposées au paragraphe 21.1.1.

La Société pourrait enfin procéder à l'avenir à l'émission ou à l'attribution d'instruments donnant accès au capital (voir également le paragraphe 21.1.1 du présent document sur le capital autorisé non émis), notamment dans un souci de motivation de ses dirigeants et salariés.

L'exercice de ces instruments donnant accès au capital, ainsi que toutes émissions ou attributions nouvelles, entraîneraient une dilution significative des actionnaires de la Société.

La participation des actionnaires de la Société serait également diluée si la Société devait lever des capitaux par émission de titres de capital ou de valeurs mobilières donnant accès au capital (voir également le paragraphe 21.1.1 du présent document sur le capital autorisé non émis).

## 4.7. Risques financiers

### 4.7.1. Risques de liquidité

Historiquement, la Société a financé sa croissance par un renforcement de ses fonds propres par voie d'augmentation de capital. Elle a eu recours à un emprunt bancaire pour la première fois en 2011, sous la forme d'un prêt à taux zéro de 650 000 euros accordé par Oséo dans le cadre du programme d'étude clinique de l'inecalcitol dans le traitement du psoriasis modéré à sévère.

En conséquence, la Société est exposée à des risques de liquidité résultant de l'obligation de rembourser le capital d'un emprunt aux échéances prévues.

Enfin, la Société dispose également d'autres ressources, que sont le crédit d'impôt recherche et les avances remboursables d'organismes publics (Oseo, Coface). Le premier est désormais récupérable dès l'année suivante de sa naissance, tandis que les avances ne sont remboursées qu'en cas de succès, suivant un calendrier préétabli, souvent avec plusieurs années de décalage.

Dans ce domaine, la Société a reçu en Octobre 2010 le versement par Oseo du solde d'une avance remboursable, pour un montant de 800 000 euros, ce qui porte l'avance totale perçue à 1,4 millions d'euros. A la suite du dépôt d'un rapport de fin de programme, qui portait sur l'utilisation de l'inecalcitol dans le cancer de la prostate, et qui reconnaît le succès de l'étude, cette avance devient remboursable selon un calendrier défini par le contrat signé avec Oséo, ce qui expose la Société à des risques de liquidité résultant de cette obligation de remboursement.

Une autre avance remboursable, conclue avec le Ministère de l'Industrie en 2002, fait actuellement l'objet d'une discussion entre la Société et les services du Ministère quant à la reconnaissance de l'échec partiel du programme. Le programme scientifique sur lequel repose cette convention n'ayant pas généré de débouchés commerciaux, la Société a demandé un constat d'échec partiel du programme et considère ne pas devoir rembourser cette avance. Au cours du 2ème trimestre 2012, un comité doit se réunir au Ministère afin de statuer sur ce dossier. Un remboursement, même partiel de cette avance, pourrait entraîner un risque de liquidité supplémentaire pour Hybrigenics.

Afin de mieux appréhender le risque de liquidité de la Société, le tableau ci-dessous présente un échéancier des paiements contractuels au titre des passifs financiers présentés au bilan :

	Solde au	Remboursements					
	31/12/2011	31/12/2012	31/12/2013	31/12/2014	31/12/2015	31/12/2016	31/12/2017
Emprunts bancaires (a)	650 000	81 250	162 500	162 500	162 500	81 250	0
Avances remboursables (b)	1 400 000	280 000	280 000	340 000	500 000	0	0
Dettes de location financement	73 054	53 980	19 074	0	0	0	0
<b>Total</b>	<b>2 123 054</b>	<b>415 230</b>	<b>461 574</b>	<b>502 500</b>	<b>662 500</b>	<b>81 250</b>	<b>0</b>

(a) Aucun intérêt n'est dû, l'emprunt bancaire étant un prêt à taux zéro.

(b) Le poste « Avances remboursables » s'élève au bilan à 3 130 k€, mais seuls les 1,4 million font l'objet d'un échéancier de remboursement précis. Le remboursement des autres avances est en cours de discussion, à la suite des constats d'échec déposés par la Société : cf tableau du paragraphe 5.7 de l'annexe des comptes annuels, page 119 du présent document.

La Société a procédé à une revue spécifique de son risque de liquidité et elle considère être en mesure de faire face à ses échéances à venir.

En effet, une augmentation de capital sous forme d'un placement privé a été effectuée en mars 2012 pour 3,3 millions d'euros, et vient conforter cette opinion.

De plus, la Société bénéficie d'un contrat de financement original signé avec la société Yorkville, qui lui garantit l'accès à un financement modéré, mais régulier. La nature de ce contrat s'assimile à une ligne de crédit payable en actions. Dans un premier contrat, signé le 10 septembre 2009, Yorkville s'est engagé à mettre 5 millions d'euros à la disposition d'Hybrigenics, sur une durée de 3 ans. Ces fonds sont mis à disposition par tirages successifs, en contrepartie desquels Hybrigenics émet des actions ordinaires réservées à Yorkville, en vertu d'une délégation décidée en assemblée générale le 23 octobre 2009.

Pour le détail des modalités de fixation du prix de souscription des actions émises dans le cadre des tirages, le lecteur peut se reporter au paragraphe 21.1.1 du présent document. Yorkville peut ensuite librement revendre ces titres sur le marché, aucune durée de détention particulière ne lui étant imposée.

Le 15 novembre 2010, ce contrat a été étendu lors d'une assemblée générale extraordinaire, au cours de laquelle le financement total a été porté à la somme de 12 millions d'euros, tandis que la durée était prolongée d'un an. Les autres conditions n'ont pas changé, les tirages fonctionnant toujours selon le même principe. Cette faculté de disposer à tout

moment d'un financement rapide et peu dilutif pour nos actionnaires, procure un confort important à Hybrigenics, qui peut ainsi ajuster à tout moment sa trésorerie en fonction de ses prévisions.

Le risque associé à ce contrat est qu'il nécessite, pour fonctionner correctement, un certain niveau de liquidité sur le titre, ce qui à ce jour ne pose pas de problème, l'action Hybrigenics étant échangée dans des volumes satisfaisants : presque 76 000 échanges quotidiens sur l'année 2011.

Au 30 avril 2012, sur un total initial de 12 millions d'euros, la ligne de crédit a été utilisée à hauteur de 3,830 millions d'euros, il reste donc 8,170 millions d'euros disponibles, jusqu'en septembre 2013.

En ce qui concerne ses projets futurs de développement, notamment les études cliniques de phase II dans le cancer de la prostate, dans le psoriasis et dans la leucémie lymphoïde chronique, les besoins de financement sont importants (plusieurs millions d'euros) et ne sauraient être engagés sans avoir auparavant sécurisé le financement correspondant. (augmentation de capital, partenariat : cf paragraphe 4.5.2).

#### **4.7.2. Risques de taux d'intérêt**

La Société n'est pas soumise à ce risque en ce qui concerne les éléments de passif, le seul emprunt souscrit étant à taux zéro.

En ce qui concerne les actifs susceptibles d'être affectés par une éventuelle évolution des taux d'intérêt, la trésorerie de la Société est placée en SICAV monétaires, le reste étant en compte courant. Une baisse des taux d'intérêt n'aurait ainsi aucune conséquence pour la trésorerie de la Société.

#### **4.7.3. Risques de change**

La Société dispose d'une large base de clientèle au niveau géographique. Elle réalise donc des facturations en dollar américain et en livre sterling, ses clients de la zone asiatique étant facturés au travers de son distributeur japonais en euros. Les achats, charges d'exploitation, dépenses d'investissement, actifs et passifs sont comptabilisés en euros. Certains paiements se font en dollars, et parfois en livre sterling.

Pour certains contrats importants, la Société dispose d'instruments de couverture de change (vente de devises à terme) qu'elle peut mettre en place à tout moment.

#### **4.7.4. Risques sur actions**

La trésorerie disponible de la Société est détenue sur comptes courants, ou placée dans des instruments financiers sans risque (compte à terme garanti, SICAV monétaires).

La Société n'est donc pas exposée à un risque sur actions.

### **4.8. Assurances et couverture des risques**

HYBRIGENICS estime que les polices d'assurances qu'elle a souscrites couvrent de manière adaptée les risques inhérents à ses activités et que sa politique d'assurance est cohérente avec les pratiques appliquées dans son secteur d'activité. Les polices d'assurance souscrites par la Société l'ont été auprès de compagnies bénéficiant d'une bonne notation financière et choisies pour leur capacité à accompagner le développement de la Société.

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 son activité.

L'occurrence d'un ou de plusieurs sinistres importants, même s'ils étaient couverts par ses polices d'assurances, pourrait sérieusement affecter son activité et sa situation financière compte tenu de l'interruption de ses activités pouvant résulter d'un tel sinistre, des délais de remboursements par les compagnies d'assurances, des dépassements de plafonds de garantie et enfin du renchérissement des primes qui s'en suivrait.

Les assurances en cours couvrent les multirisques industriels, les locaux, la responsabilité civile et pénale des dirigeants, la responsabilité civile professionnelle et d'exploitation, les essais cliniques, les véhicules des collaborateurs pendant leurs déplacements professionnels, l'assistance des personnes en cas de maladies ou blessures graves ou bien même de décès selon des conditions habituellement appliquées dans la profession.



A noter par ailleurs que la Société, afin de couvrir tout risque technique informatique, réalise des sauvegardes informatiques journalières de chacun de ses serveurs informatiques, ces sauvegardes étant externalisées mensuellement auprès d'une société spécialisée.

**Polices en vigueur à la date du présent document**

Nature de la police d'assurance	Assureur Courtier	Objet	Montant de la couverture
Responsabilité des dirigeants	AIG	- Responsabilité civile des dirigeants, remboursement de la société souscriptrice, défense civile et défense pénales des dirigeants.	Garantie : 5.000.000 €
Multirisques industriels	Generali Assurance	<b>Multirisques industriels couvrent :</b> - agencements et embellissements - mobilier et matériel	4.104.963 € 2.385.435 €
Assurance professionnelle des véhicules lors de déplacements professionnels	AGF	Assurance professionnelle des véhicules, Responsabilité Civile Automobile, Protection juridique automobile, Dommage tous accidents, Vol & Incendie, Bris de glaces, Catastrophes naturelles, Attentats	Dommages corporels : Sans limitation Dommages matériels et immatériels : 100.000.000 €
Responsabilité civile	Generali Assurance	<b>TOUS DOMMAGES CONFONDUS</b> Ce plafond englobe les limites particulières suivantes :	7.622.450 € non indexés par sinistre
		1. Dommages corporels garantis et dommages immatériels qui en résultent	1.524.490 € / sinistre 1.000.000 € / année d'assurance
		2. Dommages matériels garantis et dommages immatériels qui en résultent	1.524.490 € / sinistre
		3. Dommages immatériels et non consécutifs à un dommage corporel ou matériel ET dommages immatériels consécutifs à un dommage corporel ou matériel non garanti	1.524.490 € / sinistre
		4. Atteintes à l'environnement d'origine accidentelle causant des dommages corporels, matériels et immatériels en résultant directement	304.900 € / période d'assurance
Assistance aux personnes (maladie, assistance en cas de décès, assistance voyage)	Europ Assistance	<b>Assistance si maladie ou blessure</b>	Frais réels 152.500 €
		<b>Assistance en cas de décès</b>	Frais réels 2.300 €
		<b>Assistance voyage</b>	30.500 €
Responsabilité civile exploitation et professionnelle	Generali Assurance	TOUS DOMMAGES CONFONDUS	3.048.980 € / période d'assurance
Assurance RC Promoteur de recherche médicale	Gerling France	Etude d'efficacité de l'inécalcitol par voie orale chez des patients avec un psoriasis modéré à sévère.	6.000.000 € / protocole 1.000.000 € / victime

### ***Vie des polices***

Ces polices sont annuelles et généralement reconduites d'année en année à l'exception des assurances RC "promoteur de recherche médicale" qui couvrent la durée de l'étude clinique concernée. La Société estime que la nature des risques couverts par ces assurances est conforme à la pratique retenue dans son secteur d'activité.

Au titre de l'exercice 2011, le montant des primes d'assurance versées par la Société, compte tenu des contrats précisés ci-dessus, s'élevait à 51 milliers d'euros hors taxes.

### **4.9. Risques liés à l'absence de distributions de dividendes**

La Société n'a, compte tenu de ses pertes, jamais procédé à une distribution de dividendes.

Dans l'intérêt de ses actionnaires, la Société compte consacrer l'ensemble de ses ressources financières à l'augmentation de la valeur d'entreprise. La Société n'envisage donc pas de distribution de dividendes au cours des trois années à venir. Pour les exercices suivants, la politique de distribution de dividendes dépendra des résultats dégagés et de l'appréciation des moyens nécessaires pour assurer le développement de la Société.

### **4.10. Faits exceptionnels et litiges**

A la connaissance de la Société, il n'existe pas de litige, fait exceptionnel ou risque juridique susceptible d'avoir ou ayant eu dans le passé récent une incidence significative sur la situation financière, le résultat, l'activité et le patrimoine de la Société et du Groupe.

## 5. INFORMATIONS CONCERNANT L'EMETTEUR

### 5.1. Histoire et évolution de la société

#### 5.1.1. Raison sociale et siège social de l'émetteur

##### 5.1.1.1. Dénomination sociale (article 2 des statuts)

La dénomination de la Société est HYBRIGENICS.

##### 5.1.1.2. Siège Social (article 4 des statuts)

Le siège social est fixé au :  
3-5 Impasse Reille  
75014 PARIS

Tel : +33 1 58 10 38 00  
Fax : +33 1 58 10 38 49

#### 5.1.2. Lieu et numéro d'enregistrement de l'émetteur

La Société est enregistrée au Registre du Commerce et des Sociétés de Paris, sous le numéro 415.121.854.

#### 5.1.3. Date de constitution et durée de vie de la société

##### 5.1.3.1. Date de constitution

La Société HYBRIGENICS S.A a été constituée le 29 décembre 1997.

##### 5.1.3.2. Durée de vie (article 5 des statuts)

La durée de la Société est fixée à quatre-vingt-dix-neuf années, à compter de la date de son immatriculation au Registre du Commerce et des Sociétés, sauf prorogation décidée dans les conditions prévues par les statuts et sauf les cas de dissolution anticipée prévus par la loi.

#### 5.1.4. Forme juridique et législation régissant ses activités (article 1 des statuts) et exercice social

La Société est une société anonyme à Conseil d'Administration. Son pays d'origine est la France.

Elle est régie par les dispositions législatives et réglementaires en vigueur et à venir, notamment par le Code de commerce, ainsi que par ses statuts.

Elle est régie par le droit français.

L'exercice social débute le 1<sup>er</sup> janvier pour se terminer le 31 décembre de chaque année.

#### 5.1.5. Historique de la Société et de ses propriétés et faits marquants

##### 1998 : Lancement de l'activité

- Une collaboration entre les chercheurs de l'Institut Pasteur, de l'Institut Cochin et de l'Institut Curie est à l'origine de la création d'HYBRIGENICS en décembre 1997. Ces chercheurs s'étaient donnés un objectif commun : l'exploitation d'une nouvelle technologie de biologie moléculaire permettant l'étude à grande échelle des réseaux d'interactions entre protéines : le criblage « double-hybride » en levure. Ces chercheurs ont donc réuni leurs compétences pour ainsi fonder une plateforme technologique compétitive.

### **1997 - 2002 : Levées de fonds et recherche de partenaires financiers**

- De sa date de création à avril 2002, HYBRIGENICS lève 47 millions d'euros, au cours de trois tours de table, notamment au travers d'émissions d'actions à bons de souscription d'actions.
- En avril 2002, les partenaires financiers de la Société sont les suivants : Advent Management, Alafi Capital, Apax Partners, Auriga Partners, HealthCap, Avida Group, Kimed, La Compagnie Financière Edmond de Rothschild, Life Sciences Partners, Lombard Odier Darier Hentsch, Medicis KG and Rendex NV.

### **2003 : Une stratégie de développement autour de deux pôles d'activités distincts : Pharma et Services**

- Après cinq années de développement, d'industrialisation et de constitution d'une base de données expérimentales d'interactions protéine-protéine, HYBRIGENICS adopte, à partir du mois de septembre 2003, une stratégie reposant sur la commercialisation systématique de cribles double-hybride en direction de tous les acteurs potentiels des sciences de la vie. Grâce à ce service, la Société offre à ses clients la possibilité d'identifier les protéines qui interagissent avec leur protéine-cible d'intérêt. De plus, HYBRIGENICS fournit les domaines réels concernés par ces interactions et les données statistiques liées à cette protéine, ce qui permet d'évaluer la qualité des résultats. HYBRIGENICS propose également à ses clients un outil informatique appelé le PIMRider® conçu par le département bioinformatique de la Société pour leur permettre de visualiser leurs résultats sous la forme d'une carte d'interactions entre protéines. Il s'agit d'une plate-forme bioinformatique hébergée chez HYBRIGENICS, interrogeable à distance selon une connexion sécurisée et ne nécessitant aucune installation préalable chez les clients de la Société.
- En parallèle, le choix stratégique est fait de focaliser la recherche et le développement internes d'HYBRIGENICS sur l'obtention de candidats médicaments, à partir de l'identification de cibles grâce à la plate-forme double-hybride, mais également en saisissant les opportunités extérieures d'accélérer la constitution d'un portefeuille de projets/produits pharmaceutiques.  
Dans ce cadre, en avril 2003, HYBRIGENICS fait l'acquisition, auprès de la société de capital risque Life Sciences Partners, également actionnaire d'HYBRIGENICS, de la société Semaia Pharmaceuticals Holding BV, entreprise hollandaise de biotechnologie. Cette société a été valorisée 5 millions d'euros et le paiement s'est effectué en actions. Les principales activités de Semaia étaient focalisées dans la recherche et le développement de petites molécules thérapeutiques capables de moduler spécifiquement certaines voies de signalisation impliquées dans le cancer et le diabète.  
Dans le même temps, les recherches internes d'HYBRIGENICS se concentrent sur la régulation de la dégradation des protéines impliquées dans le cancer, un domaine directement lié à l'expertise de la Société en matière de protéines.
- Ainsi, avec ces deux orientations majeures, se dessinent les deux pôles d'activités de la Société : HYBRIGENICS Services et HYBRIGENICS Pharma.

### **2004 : HYBRIGENICS Pharma se concentre sur l'oncologie : de nouvelles approches pour le traitement du cancer**

- Dans le courant de l'année 2004, les petites molécules potentiellement anti-diabétiques de Semaia sont testées chez l'animal de laboratoire mais ne confirment pas leur potentiel thérapeutique. De même, une famille de composés anti-cancéreux présente, après évaluation approfondie, un rapport puissance/spécificité insuffisant par rapport à la concurrence. Par conséquent, deux des quatre projets de la société Semaia sont arrêtés.  
En 2004, dans le même temps, les scientifiques de la Société progressent sur la relation entre dégradation des protéines et cancer, en établissant une liste de priorité parmi une classe de cibles très innovantes : les protéases spécifiques de l'ubiquitine. Considérant le potentiel de création de valeur et la situation du portefeuille R&D désormais exclusivement constitué de projets anticancéreux, HYBRIGENICS décide de retenir la cancérologie comme unique aire thérapeutique pour son activité Pharma.

### **2005 : HYBRIGENICS acquiert les droits mondiaux de l'inécalcitol**

- En mai 2005, HYBRIGENICS annonce l'obtention de certifications mondiales pour ses Services de protéomique : ISO 9001-2000 pour l'Europe, QMI (Quality Management Institute) pour les Etats-Unis et JQA (Japan Quality Insurance) au Japon.
- En novembre 2005, HYBRIGENICS fait l'acquisition des droits mondiaux de l'inécalcitol, un analogue à la vitamine D pour toutes les indications thérapeutiques. Les analogues de la vitamine D sont réputés pour leurs propriétés antiprolifératives sur les cellules de la peau atteinte de psoriasis, mais aussi sur une large variété de cellules cancéreuses. L'inécalcitol a été découvert par une équipe de scientifiques belges de l'Université Catholique de Louvain dirigés par le Professeur R. BOUILLON, et de l'Université de Gand dirigés par les Professeurs M. VANDEWALLE et P. DE CLERCQ.

### **2006 : Croissance et développement**

- En 2006, HYBRIGENICS poursuit activement son programme de recherche axé sur les Ubiquitin Specific Proteases (USPs). Des séries de molécules inhibitrices d'USPs ont été découvertes et des demandes de brevets déposées pour les protéger. La Société a également mené à bien une étude pilote sur le programme USP à la demande des Laboratoires Servier.

Le développement de l'inécalcitol a consisté à réaliser les essais pré-cliniques réglementaires pour lancer, le 19 décembre 2006, la première étude clinique de phase I de l'inécalcitol chez des volontaires sains par voie orale. L'objectif est de développer l'inécalcitol par voie orale dans l'indication du cancer de la prostate.

- A la fin de l'année 2006, et après seulement trois années de commercialisation, HYBRIGENICS Services a offert ses prestations à plus de 450 clients provenant de 29 pays différents.

### **2007 : Essai clinique de Phase I et de phase II de l'inécalcitol et introduction en bourse**

- La phase I de l'inécalcitol chez le volontaire sain de décembre 2006 à juillet 2007 montre que la prise unique même à forte dose (320 µg) d'inécalcitol par voie orale est très bien tolérée et autorise la réalisation de l'étape suivante du développement de l'inécalcitol.

La Phase II de tolérance clinique de l'inécalcitol a été engagée en novembre 2007 chez des patients atteints de cancer de la prostate hormono-résistant dans 5 centres spécialisés en France. Ils ont reçu l'inécalcitol par voie orale en association avec le docetaxel, traitement chimiothérapeutique de référence dans cette indication thérapeutique.

- Au mois de juin 2007, la dissolution de Semaia et de ses filiales est décidée, après la cession de ses deux derniers projets à Kiadis Pharma, car jugés moins intéressants que l'inécalcitol ou les USPs. Le 16 août 2007, Semaia Pharmaceuticals Holdings BV. et ses filiales ont été mises en liquidation.
- En décembre 2007, dans un contexte de marché difficile, la Société est introduite en bourse sur le marché Alternext de NYSE Euronext Paris après être parvenue à lever environ 6,2 millions d'euros sous la forme d'une émission d'actions à bons de souscription d'actions. La première cotation a lieu le 17 décembre 2007.

### **2008 - 2009 : Essai clinique de Phase II de l'inécalcitol et croissance de l'activité de services scientifiques**

- L'étude clinique de Phase II de tolérance de l'inécalcitol menée chez des patients souffrant de cancer de la prostate réfractaire aux traitements anti-hormonaux s'est poursuivie à un rythme soutenu, avec un total de 48 patients inclus à fin décembre 2009. Le fait remarquable est l'excellente tolérance à l'administration quotidienne de fortes doses d'inécalcitol, le dernier palier atteignant la dose de 2 mg par jour pendant 18 semaines en association avec la chimiothérapie de référence à base de Taxotere® (sanofi-aventis). Une indication préliminaire de présomption d'efficacité a de plus été observée avec un taux de réponse au traitement combiné très élevé (83 % des 42 premiers patients ayant terminé leurs cycles de traitement).
- L'ensemble du dossier pharmaceutique et préclinique ainsi que le plan de développement clinique de l'inécalcitol ont été soumis à la "Food and Drug Administration" (agence du médicament américaine) qui les a revus et approuvés en février 2009.
- HYBRIGENICS a vu deux de ses propres brevets d'inhibiteurs à large spectre de protéases spécifiques de l'ubiquitine délivrés de manière définitive en Europe et aux États-unis (fin 2008 et début 2009) et a déposé un nouveau brevet d'inhibiteurs spécifiques de la protéase spécifique de l'ubiquitine n°7.
- Deux événements survenus en fin d'année 2009 permettent de sécuriser les besoins de financement de la Société : d'une part une augmentation de capital par placement privé est réalisée en décembre, qui permet de lever 2,81 millions d'euros, et d'autre part, une ligne de crédit, payable en actions, est signée en septembre auprès du fonds d'investissement américain Yorkville, qui met ainsi à notre disposition, et sans obligation, une somme de 5 millions d'euros, disponible par tranches de 200 000 euros.

### **2010 : Fin de l'essai clinique de Phase II de l'inécalcitol et filialisation de l'activité de services scientifiques**

- Dès le mois de mai, la Société est en mesure de communiquer la dose maximale tolérée de l'inécalcitol, fixée à 4 mg par jour. En septembre 2010, après 54 patients traités, les résultats définitifs de l'étude de Phase IIa sont annoncés : l'excellente tolérance clinique et le fort taux de réponse permettent, d'une part, la poursuite du développement de l'inécalcitol dans le cancer de la prostate hormono-résistant, et d'autre part, l'élargissement de ses applications thérapeutiques potentielles au cancer de la prostate hormono-dépendant, à l'hyperparathyroïdisme et au psoriasis étendu.

- Le protocole de l'étude de phase 2b de l'inécalcitol dans le cancer de la prostate hormono-résistant a également été validé par l'Agence Européenne du Médicament (EMA) dans le cadre d'une procédure d'avis scientifique en janvier 2010.
- L'Assemblée Générale Mixte du 25 juin 2010 officialise le transfert des activités de services scientifiques au sein d'une filiale dédiée, et détenue à 100% par Hybrigenics SA. La clôture des comptes fait la démonstration de la rentabilité de cette activité.

#### **2011 : accord de licence et de collaboration ; démarrage d'une nouvelle étude clinique**

- En Janvier, la Société annonce la notification officielle par l'Office Européen des Brevets de son intention de délivrer, selon la procédure accélérée, le brevet d'Hybrigenics portant sur l'utilisation thérapeutique de fortes doses d'inécalcitol.
- Hybrigenics signe un accord de licence et de collaboration de recherche avec Servier dans le domaine des enzymes de dé-ubiquitination. Cet accord de licence et de collaboration prévoit le versement à Hybrigenics d'un paiement initial et de dotations de recherche pour un montant total de 4 millions d'euros sur 3 ans. En fonction de l'atteinte de succès prédéfinis de recherche, de développement et d'enregistrement, cet accord prévoit par ailleurs des versements complémentaires au profit d'Hybrigenics, à hauteur de 9,5 millions d'euros au total pour chacune des cibles aboutissant à la mise sur le marché d'un nouveau médicament, ainsi que des redevances sur les ventes de kits de diagnostic « compagnon ».
- En novembre, Hybrigenics démarre un nouvel essai clinique de Phase II testant l'inécalcitol chez des patients souffrant de psoriasis modéré à sévère. Il s'agit d'un essai en double aveugle comparant l'inécalcitol chez 40 patients à un placebo chez 20 patients. L'inécalcitol est administré à la dose de 4 milligrammes par jour pendant 16 semaines. Les résultats sont prévus pour la mi-2012.

#### **2012 : opérations de financement et nouvelle piste de développement pour l'inécalcitol**

- En mars, la Société a procédé à deux augmentations de capital successives, sous forme de placements privés. La somme totale de 3,3 millions d'euros a ainsi été levée auprès d'investisseurs institutionnels, avec en contrepartie l'émission de 2 948 513 actions nouvelles.
- En mars également, la Société a obtenu l'autorisation de l'Agence Nationale de Sécurité du Médicament pour réaliser une étude clinique de Phase II de l'inécalcitol dans la leucémie lymphoïde chronique.
- Début juin, la Société annonce les premiers résultats de l'étude de l'inécalcitol dans le psoriasis modéré à sévère. Une diminution de plus de la moitié du score PASI (pour « Psoriasis Area Severity Index ») a été observée chez deux patients sur trois traités par inécalcitol contre un sur trois recevant le placebo, mais cette différence n'atteint pas le seuil de signification statistique. De plus, un fort effet placebo chez les 8 femmes du groupe placebo (jusqu'à la guérison spontanée presque totale chez trois d'entre elles) ne permet aucune conclusion définitive quant à l'efficacité du produit au seuil de réduction de 75% du PASI. Les résultats de dosages de bio-marqueurs de l'inflammation et de biopsie cutanée chez 18 patients l'ayant acceptée, sont attendus au cours du troisième trimestre 2012.

## **5.2. Investissements**

### **5.2.1. Principaux investissements réalisés durant la période couverte :**

Le tableau ci-dessous indique les investissements nets réalisés par HYBRIGENICS sur les exercices 2009, 2010, et 2011 :

<i>En k€</i>	<b>31/12/2009</b> <i>(12 mois)</i>	<b>31/12/2010</b> <i>(12 mois)</i>	<b>31/12/2011</b> <i>(12 mois)</i>
Investissements incorporels	84	52	2
Investissements corporels	136	282	82
Investissement financiers	0	18	24
<b>TOTAL</b>	<b>220</b>	<b>352</b>	<b>108</b>

La majorité de l'actif immobilisé de la Société concerne les immobilisations incorporelles relatives aux brevets et licences détenus par la Société.

Ainsi, en 2005, la Société a procédé à l'acquisition des droits relatifs à l'inécalcitol pour un million d'euros auprès de la société Thérax et de l'Université de Louvain. Au cours des exercices 2006 et 2007, des versements complémentaires

relatifs aux droits acquis sur l'inécalcitol ont été effectués pour 1,1 million d'euros, correspondant à l'entrée en Phase Clinique 1 en décembre 2006 et à l'entrée en Phase Clinique 2 en novembre 2007 de l'inécalcitol. La Société a en outre procédé au versement de 125 milliers d'euros dans le cadre de la signature d'un nouvel accord de licence avec Théraxem concernant les méthodes de synthèse de l'inécalcitol.

Les autres investissements incorporels concernent le poste Logiciels, dont notamment la mise en place début 2009 d'un logiciel de CRM (Customer Relationship Management), afin d'améliorer l'efficacité de la force commerciale.

En 2010, les 282 k€ d'investissements corporels proviennent principalement (à hauteur de 227 k€) du retraitement d'un contrat de crédit-bail, dans le cadre de la publication de comptes consolidés. Un contrat a été signé sur 3 ans pour la mise en place d'une nouvelle infrastructure informatique (virtualisation des serveurs et sauvegarde des données) en remplacement de l'ancienne, devenue obsolète. L'investissement représenté par ce contrat est passé en immobilisation, tandis que sa contrepartie figure en dette au passif du bilan. Enfin, les loyers sont remplacés par des dotations aux amortissements, et des charges financières.

Les principaux investissements sur 2011 sont des investissements corporels et concernent l'activité de Services (matériel de laboratoire, maintien et développement de sa plateforme de criblage double-hybride, matériel informatique) pour 82 milliers d'euros, essentiellement au titre du renouvellement des matériels existants.

### 5.2.2. Principaux investissements en cours

Les investissements en cours concernent principalement la poursuite des programmes de développement par la Société, financés par fonds propres.

### 5.2.3. Politique future d'investissements

HYBRIGENICS ne prévoit pas, pour le moment, de réaliser d'investissements significatifs, en dehors de ses programmes de recherche actuels, pour les années à venir et pour lesquels les organes de direction de la Société ont pris des engagements fermes.

Les besoins en capitaux de la Société devraient continuer à augmenter au fur et à mesure que ses investissements dans les candidats médicaments augmenteront.

La Société pourrait avoir besoin de lever des fonds supplémentaires importants en raison de nombreux facteurs, tels que :

- les progrès et l'ampleur des programmes de développement des candidats médicaments ou l'acquisition de technologies ou d'autres activités ;
- les délais et les coûts élevés liés au développement des candidats médicaments, ainsi que l'obtention des autorisations réglementaires ;
- les coûts liés au maintien des brevets et autres droits de propriété intellectuelle ;
- les coûts liés à une montée en puissance de la fabrication suivant l'évolution des phases cliniques des candidats médicaments de la Société ;
- l'incertitude relative à la capacité de la Société à établir, maintenir et honorer les futurs accords de collaboration

Enfin, la Société est liée par un certain nombre d'engagements, dont le détail figure dans l'annexe des comptes consolidés annuels, à la section 20.1 du présent document.

Le tableau ci-dessous récapitule leurs montants, et leurs échéances :

<i>En k€</i>	<b>Total des engagements</b>	<b>Engagements à moins d'un an</b>
Redevances de crédit-bail	85	65
Indemnités de départ à la retraite	130	0
Engagements hors bilan		
Loyer	2 640	880
Paiements d'étape *	1 900	0

\* Ces paiements d'étape sont prévus dans le cadre de la prise de licence en 2005 de l'inécalcitol auprès de l'Université de Louvain, d'une part, et de Théraxem, d'autre part. Ces engagements sont par nature incertains, car ils sont conditionnés à des franchissements d'étapes scientifiques successifs, tels que le premier patient démarrant une étude clinique de phase III ou le premier enregistrement du médicament.





## 6. APERCU DES ACTIVITES

### 6.1. Présentation de la Société et de ses activités

#### 6.1.1. Présentation générale d'HYBRIGENICS

HYBRIGENICS est une société cotée sur le marché Alternext (NYSE-Euronext) à Paris, qui présente deux pôles d'activités :

- la recherche et le développement de nouveaux médicaments,
- la commercialisation et la réalisation d'études scientifiques pour identifier, valider et inhiber les interactions entre protéines.

##### 6.1.1.1. HYBRIGENICS Services

La prestation de services scientifiques résulte directement de l'exploitation de la plateforme technologique ayant suscité la création d'HYBRIGENICS en 1997. La technologie utilisée, issue de l'Institut Pasteur, repose sur le "criblage double-hybride en levure" appliqué à grande échelle. Cette technologie intéresse tous les chercheurs en sciences de la vie, qu'elle soit animale, végétale ou microbiologique : dès qu'un génome d'une nouvelle espèce vivante est déchiffré, ou même juste défriché, le criblage double-hybride peut s'appliquer pour étudier les interactions entre les protéines de cette même espèce.

Les protéines sont les produits de l'expression des gènes et représentent donc les constituants finaux du monde vivant. Les gènes portent et perpétuent l'information biologique mais n'accomplissent aucune autre tâche que celle d'être exprimés en protéines. Ce sont ces protéines qui remplissent concrètement *in fine* les fonctions biologiques les plus variées, comme la multiplication cellulaire, la contraction musculaire, la digestion et l'absorption des aliments, la sécrétion des hormones, la calcification des os, la coloration de la peau, etc... En revanche, les protéines sont incapables de se renouveler par elles-mêmes : elles sont dégradées de manière plus ou moins rapide, inéluctablement, et seule une nouvelle synthèse à partir de leur gène propre permet de les régénérer.

A une époque où l'étude du génome et de ses mutations, la « génomique », était, et demeure encore dans une large mesure, le sujet principal des recherches biologiques, l'originalité d'HYBRIGENICS a donc consisté à se positionner d'emblée sur les questions que posent et continueront de poser les découvertes génomiques, à savoir comment celles-ci se traduisent concrètement au niveau des fonctions biologiques des protéines, c'est-à-dire sur la « protéomique fonctionnelle ».

La technologie "double-hybride" industrialisée par HYBRIGENICS répond à des normes strictes de maîtrise de faux positifs et de faux négatifs, de reproductibilité et de prédiction de pertinence biologique. L'ensemble de la chaîne allant de la commercialisation à la facturation en passant par les expérimentations en laboratoire et la gestion des projets avec les clients est certifiée ISO 9001-2000 depuis 2004. Trois gammes sont proposées aux clients : Discover, pour découvrir de nouvelles interactions entre protéines, Validate, pour caractériser une interaction existante, et Inhibit pour inhiber une interaction entre deux protéines. Cette activité a généré un chiffre d'affaires de 3,4 millions d'euros en 2011, en croissance continue depuis 2007 à chaque exercice. La qualité des prestations a satisfait 91 % des quelques 1000 clients servis à ce jour depuis le lancement de l'activité à des fins commerciales en 2003. Ces clients proviennent des laboratoires de recherche publique ou privée, des universités ou des instituts de recherche ou des industries pharmaceutique, cosmétique ou agronomique, tant en France qu'à l'Étranger. En 2011, 37 % du chiffre d'affaires a été réalisé en France, 22 % dans le reste de l'Europe, 34 % en Amérique du Nord et 7 % en Asie-Pacifique.

##### 6.1.1.2. Recherche et Développement pharmaceutique

La R&D pharmaceutique d'HYBRIGENICS est spécialisée contre les maladies prolifératives, avec un programme de développement clinique basé sur l'inécalcitol et un programme de recherche de pointe sur les protéases spécifiques de l'ubiquitine spécialement impliquées dans les processus prolifératifs.

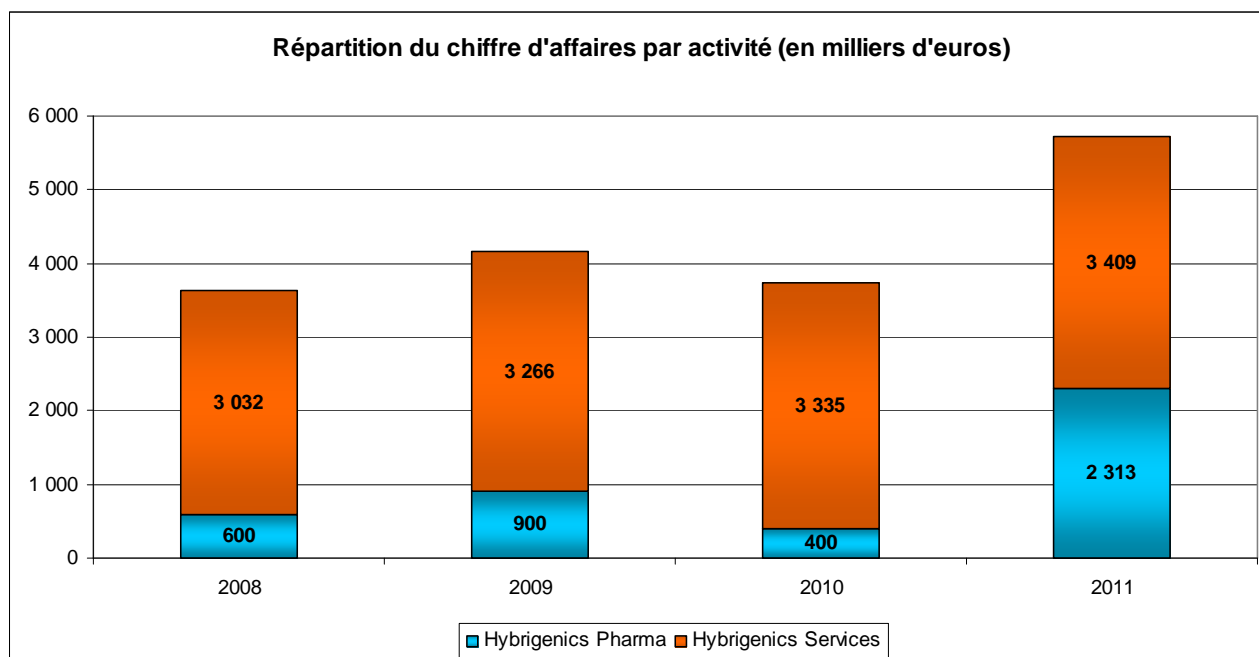
L'inécalcitol est un puissant agoniste du récepteur de la vitamine D, optimisé chimiquement pour accroître la puissance des effets antiprolifératifs sur la multiplication des cellules cancéreuses, mais aussi sur la prolifération anormalement élevée des cellules non cancéreuses, de la peau par exemple. Les modifications chimiques ayant abouti à l'inécalcitol ont également réussi à diminuer considérablement les effets potentiellement toxiques sur le calcium sanguin.

HYBRIGENICS a acquis les droits exclusifs mondiaux pour toutes les indications thérapeutiques potentielles de l'inécalcitol. Pour le moment, l'inécalcitol est développé par voie orale dans deux indications différentes : contre le cancer de la prostate au stade avancé, réfractaire aux traitements antihormonaux, en association avec la chimiothérapie de référence ayant recours au Taxotere® (Sanofi), et contre le psoriasis modéré à sévère.

A plus long terme, l'ajout du potentiel cytostatique de l'inécalcitol aux traitements déjà bien établis d'autres cancers, à base de dérivés des taxanes ou du platine notamment, représente une perspective de développement tout indiquée.

Les protéases spécifiques de l'ubiquitine (USP, pour "ubiquitin specific proteases") sont des enzymes responsables du recyclage des protéines en général. Dans le cas des onco-protéines, c'est-à-dire les protéines responsables des processus cancéreux, ce recyclage est néfaste et l'inhibition des USP le catalysant est une stratégie anticancéreuse judicieuse. Des familles de brevets d'inhibiteurs d'USPs ont été déposées et pour certains déjà délivrés. L'expertise spécifique d'HYBRIGENICS dans le domaine des USPs a convaincu les Laboratoires Servier à signer fin 2011 un accord de licence et de collaboration de recherche dans le domaine des enzymes de dé-ubiquitination (DUBs) appliqué à l'oncologie, la neurologie, la psychiatrie, la rhumatologie, l'ophtalmologie, le diabète et aux maladies cardiovasculaires pour une durée de 3 ans.

L'ensemble de ces activités génère le chiffre d'affaires suivant :



### 6.1.1.3. Stratégie de la Société

La stratégie d'HYBRIGENICS consiste à capitaliser sur chacun des deux pôles d'activités : services et R&D pharmaceutique.

La création de valeur maximale repose à moyen et long terme sur les succès cliniques de l'inécalcitol suscitant d'abord des partenariats de co-développement, avec des paiements d'étapes, puis le partage des revenus sous forme de royalties correspondant à sa commercialisation. L'ambition est identique pour les inhibiteurs d'USP issus de la recherche HYBRIGENICS Pharma : amener un candidat médicament aux phases précoces du développement clinique afin de percevoir les paiements d'étapes correspondants.

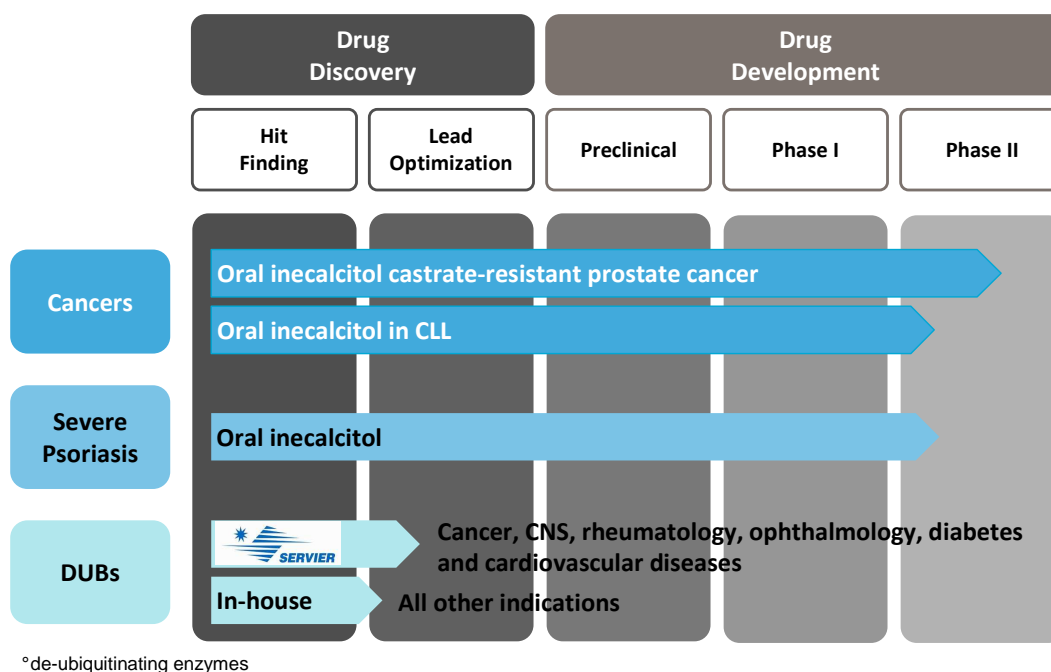
A court terme, les revenus récurrents des activités de services vont continuer à être optimisés à la fois en termes de croissance organique et de rentabilité propre, au sein de la filiale Hybrigenics Services SAS, détenue à 100%. Des opérations de croissance externe ou de consolidation pourraient accélérer l'atteinte d'une masse critique pour cette filiale.

Le développement de l'inécalcitol est arrivé en 2010 au terme d'une phase clinique ayant permis de déterminer la dose maximale tolérée par les patients atteints de cancer de la prostate. En 2011, une autre étude clinique a débuté, visant à tester l'inécalcitol dans le traitement du psoriasis modéré à sévère. Enfin, une troisième indication est actuellement envisagée pour l'inécalcitol : la leucémie lymphoïde chronique. La société a obtenu l'autorisation de l'Agence Nationale de Sécurité du Médicament de mener un essai clinique dans cette indication.

La création de valeur repose en priorité sur le paiement initial ("upfront") et les paiements d'étapes ("milestones") découlant d'un accord de co-développement de l'inécalcitol avec un partenaire pharmaceutique.

## 6.1.2. HYBRIGENICS Pharma : la découverte et le développement de nouveaux médicaments

### 6.1.2.1. Pipeline de recherche et développement d'HYBRIGENICS Pharma



HYBRIGENICS Pharma dispose actuellement d'un programme de développement clinique mettant en œuvre l'inécalcitol, un puissant agoniste des récepteurs de la vitamine D, dans les indications du cancer de la prostate, de la leucémie lymphoïde chronique et du psoriasis modéré à sévère.

L'inécalcitol est développé pour une utilisation par voie orale. L'étude clinique de Phase I a été réalisée en 2006 et 2007 et demeure valide pour toutes les indications actuelles et futures de l'inécalcitol par cette même voie orale.

La recherche de la dose orale maximale tolérée de l'inécalcitol s'est effectuée par escalade de doses entre 2007 et 2010 chez des patients souffrant de cancer de la prostate résistant aux traitements hormonaux, en association avec la chimiothérapie de référence dans cette indication : le Taxotere® de Sanofi. Cette étude clinique de Phase IIa a permis de fixer à 4 mg par jour la dose orale maximale tolérée de l'inécalcitol.

Compte tenu de l'excellente tolérance observée avec l'inécalcitol par voie orale, et du fait que l'inécalcitol a été développé à l'origine comme un traitement local en pommade contre le psoriasis (hyperprolifération de cellules normales de la peau), HYBRIGENICS a souhaité exploiter tout le potentiel antiprolifératif de l'inécalcitol en le testant par voie orale contre le psoriasis modéré à sévère. Une étude pilote de phase II s'est achevée fin mai 2012 ; ses résultats sont décrits en page du présent document.

Le programme de recherche d'HYBRIGENICS Pharma s'appuie sur l'expertise de ses scientifiques pour ce qui a trait aux protéines et, en l'occurrence, sur la régulation de leur dégradation. C'est un mécanisme complexe de compréhension récente, ayant fait l'objet du prix Nobel 2004, qui comporte entre autres éléments clés, des enzymes de déubiquitination (DUBs) qui recyclent des protéines impliquées dans divers processus physio-pathologiques. Les applications potentielles sont multiples et variées et font l'objet de recherches et de découvertes nombreuses ces derniers temps. Il s'agit donc d'un champ d'investigation d'actualité et en plein devenir. C'est la raison pour laquelle les laboratoires Servier ont souhaité s'assurer l'expertise exclusive d'Hybrigenics en matière de DUBs dans six domaines thérapeutiques : cancer, système nerveux central, rhumatologie, ophtalmologie, diabète et maladies cardio-vasculaires. Hybrigenics reste libre de mener ses propres recherches sur les DUBs dans tous les autres domaines comme l'inflammation ou la virologie par exemple.

#### 6.1.2.2. La recherche au cœur des activités de la société

Depuis quelques années, la Recherche d'HYBRIGENICS est complètement orientée vers la découverte de médicaments contre le cancer. Pour cela, un programme de 'Drug Discovery' axé sur le système ubiquitine-protéasome est en cours de développement.

La cancérologie présente des besoins médicaux non satisfaits de première importance, tant en termes de prolongation de la survie des malades que de tolérance aux différents traitements déjà existants. Comme l'équipe R&D dispose d'une réelle expertise et d'un important savoir-faire dans ce domaine, l'entreprise focalise ses efforts de recherche sur des projets anti-cancéreux.

Le programme de recherche d'HYBRIGENICS Pharma s'appuie sur l'expertise de toute l'entreprise pour ce qui a trait aux protéines et, en l'occurrence, sur la régulation de leur dégradation. Mécanisme complexe de compréhension

récente, ayant fait l'objet du prix Nobel 2004, cette régulation comporte entre autres éléments clés, des enzymes appelées « Ubiquitin-Specific Proteases » (USP) qui recyclent des protéines impliquées dans la genèse et l'évolution des cancers : les onco-protéines.

- *Introduction*

Les traitements anti-cancéreux les plus prometteurs sont les traitements dits ciblés. Ces traitements, à la différence des chimiothérapies classiques, agissent spécifiquement sur les protéines responsables des cancers. Comme ils sont ciblés, ils épargnent les cellules saines et sont donc plus efficaces et mieux tolérés par les patients.

C'est tout naturellement qu'HYBRIGENICS, en sa qualité de spécialiste du fonctionnement des protéines, a axé son principal programme de recherche interne sur les onco-protéines, c'est-à-dire sur l'une des familles de protéines impliquées dans le cancer.

Plus précisément, la recherche d'HYBRIGENICS s'est concentrée sur la façon dont les onco-protéines étaient dégradées par les cellules. Le mécanisme de dégradation des protéines est notamment régulé par une famille de protéines appelées les USP (pour Ubiquitin Specific Proteases). Dans les cellules, certaines USP empêchent la dégradation des onco-protéines.

Donc, l'une des stratégies pour combattre le cancer est de neutraliser les USP, c'est-à-dire les inhiber. L'une des façons de les inhiber est de développer une molécule chimique possédant ces propriétés ; celle-ci sera appelée un inhibiteur d'USP, et constituera en fait le futur médicament.

En résumé, HYBRIGENICS recherche des médicaments anti-cancéreux qui ont pour vocation d'inhiber les USP. Il existe 60 USP dans le corps humain et les travaux de la société ont conduit à privilégier deux d'entre elles : USP7 et USP8. HYBRIGENICS a découvert à ce jour plusieurs séries de molécules chimiques qui inhibent USP7 et USP8.

A ce stade du chapitre précisons que la dégradation des protéines dans toutes les cellules du corps humain est effectuée par un ensemble d'enzymes appelé le système ubiquitine-protéasome. Ainsi, le système ubiquitine-protéasome sera fréquemment évoqué au cours de ce chapitre. Il n'est autre que la machinerie cellulaire responsable de la dégradation des protéines, soit, pour prendre une image plus parlante, l'usine de tri sélectif et de recyclage des protéines de la cellule.

Notre programme de recherche se positionne comme une stratégie thérapeutique anticancéreuse innovante, dans la lignée du Velcade® (Millenium Pharmaceuticals), premier médicament anticancéreux ciblant la voie de dégradation des protéines. Le Velcade® neutralise un ensemble d'activités enzymatiques (dénommé le protéasome) responsable de la dégradation de la quasi-totalité des protéines cellulaires.

Les inhibiteurs d'USP développés par HYBRIGENICS agissent sur cette même voie de dégradation des protéines, mais à un niveau différent, plus amont. Ce mode d'action permet de contrôler de manière plus sélective la dégradation des onco-protéines et devrait donc se traduire par une action ciblée sur les cellules cancéreuses et donc une tolérance accrue par rapport au Velcade®.

Autre point essentiel : les USP appartiennent à la famille des protéases, une classe de cibles thérapeutiques pour laquelle des médicaments ont été développés avec succès (inhibiteurs de l'enzyme de conversion de l'angiotensine, de la protéase d'HIV-1,...).

- *Rationnel scientifique et origine du programme*

Une réflexion menée dans la société dès 2003 avec, notamment, le Dr. Richard Benarous, co-fondateur d'HYBRIGENICS et expert mondial de la voie ubiquitine-protéasome, a conduit à l'hypothèse suivante : l'une des alternatives à l'inhibition du protéasome pourrait consister à cibler d'autres acteurs de cette voie agissant en amont du protéasome et notamment les protéases spécifiques de l'ubiquitine (ou USP). En effet, à l'instar du protéasome responsable de la dégradation de la plupart des protéines cellulaires, chacune des différentes USP ne prennent en charge que quelques protéines. De ce fait, les USP offrent des cibles beaucoup plus spécifiques pour contrôler la stabilité des onco-protéines et permettraient de s'affranchir, ou tout au moins de réduire, les effets toxiques du Velcade®. Actuellement, cette classe de cibles suscite un intérêt grandissant de la part de nombreuses sociétés biopharmaceutiques.

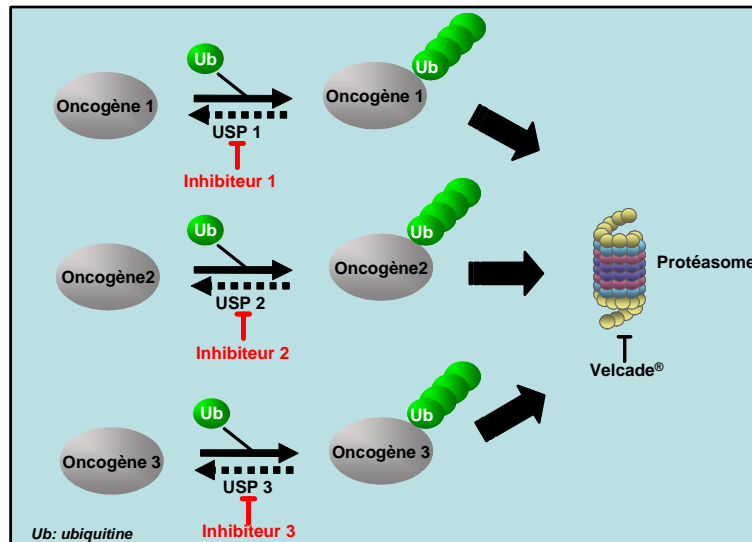
Précisons ici le mode d'action des USP: ces enzymes participent aux réactions spécifiques de retrait (ou déubiquitination) d'un petit polypeptide, l'ubiquitine, présent sur les protéines destinées à être dégradées par le protéasome. L'ajout d'ubiquitine sur une protéine cible est reconnu comme un signal spécifique pour orienter la protéine, dite ubiquitinée, vers la dégradation.

Le choix de se positionner sur les mécanismes de dé-ubiquitination et donc de cibler les USP a été motivé par deux raisons principales :

- originalité et nouveauté du concept: le domaine des USP est nouveau et apparaît en émergence exponentielle depuis 7 ans. Le mode d'action et la fonction biologique de ces enzymes en font une nouvelle classe de cibles thérapeutiques particulièrement pertinentes;

- faisabilité et 'drugabilité' : les USP sont des protéases, une classe d'enzymes dont l'histoire pharmaceutique a démontré que des inhibiteurs pharmacologiques pouvaient être développés et devenir des médicaments à succès dans des indications majeures.

Ces réflexions et observations ont conduit la société à initier dès 2003 un programme ambitieux et novateur de découverte de médicaments ayant pour thème l'inhibition des USP par des composés originaux afin de découvrir de nouveaux médicaments anti-cancéreux (Figure ci-dessous).



Représentation schématique du mode d'action d'inhibiteurs d'USP et du protéasome (ici le Velcade®).

- Principales activités de R&D associées à ce programme

La première phase de ce programme a consisté à identifier, parmi les 60 USP humaines, les cibles anti-cancéreuses les plus pertinentes. Dans ce but, HYBRIGENICS a construit une librairie de siRNA permettant 'd'éteindre' spécifiquement l'expression d'un gène donné (acquisition d'un total d'~150 siRNA). Cette librairie a ensuite été testée sur un échantillon de lignées cellulaires représentatif de tumeurs solides (colon, sein, poumon, prostate). Des essais de prolifération cellulaire, d'apoptose et de cycle cellulaire ont permis d'analyser finement le phénotype de chacun de ces siRNA. Ce criblage a permis l'identification de 6 USP, sur les 50 étudiées, impliquées dans la prolifération et/ou la survie de lignées cancéreuses modèles. En parallèle de cette approche cellulaire, le mode d'action moléculaire de ces USP a été investigué. Dans ce but, des cartes d'interaction protéiques ont été générées grâce à la plateforme de double-hybride de la société afin d'identifier leurs partenaires d'interaction : co-facteurs ou substrat.

A l'issue de cette première phase du programme, HYBRIGENICS a fait le choix de concentrer ses efforts sur deux cibles prioritaires (USP7 et USP8) à la fois en validation de cibles et en identification de petites molécules à visée thérapeutique. Les études ont ensuite été essentiellement axées sur l'étude de l'efficacité *in vivo* des séries identifiées précédemment et sur l'identification et l'optimisation de nouvelles séries inhibitrices et spécifiques d'USP7 ainsi que leur caractérisation.

➤ Identification et caractérisation d'une nouvelle série chimique réversible spécifique de l'enzyme USP7

Munis d'essais biochimiques à haut débit, des criblages chimiques ont été conduits à l'aide de la chimiothèque assemblée par HYBRIGENICS à partir de différentes sources commerciales; celle-ci renferme actuellement 100.000 composés chimiquement divers et ayant des caractéristiques 'drug-like'. Les 'hits' primaires identifiés ont été optimisés afin d'en accroître la puissance, la sélectivité, l'activité cellulaire ou le profil pharmacocinétique. La chimie médicinale d'optimisation de produits actifs est supervisée par HYBRIGENICS mais est accomplie en sous-traitance par des sociétés de service (la propriété intellectuelle et industrielle est détenue à 100% par HYBRIGENICS). HYBRIGENICS travaille avec un réseau bien établi de sociétés partenaires. En parallèle de ces approches, des criblages virtuels mettant en œuvre des techniques de modélisation moléculaire sont conduits afin de guider l'optimisation des inhibiteurs (c'est-à-dire accroître leur puissance et/ou leur sélectivité) et d'identifier de nouvelles séries chimiques. Ce travail est réalisé dans le cadre d'une collaboration avec un laboratoire académique expert.

L'un des challenges importants dans le développement d'inhibiteurs de protéases réside dans l'identification d'inhibiteurs spécifiques de la protéase ciblée. Afin d'évaluer la spécificité des touches (ou 'hits') identifiées lors des criblages chimiques et des composés issus des programmes d'optimisation, HYBRIGENICS a développé et validé un

panel de spécificité unique regroupant plusieurs USP, des enzymes de déubiquitination apparentées, ainsi que des protéases structurellement plus éloignées des USP.

L'ensemble de ces études a permis l'identification et la caractérisation d'une nouvelle série chimique (série #873) capables d'inhiber spécifiquement l'enzyme de déubiquitination USP7 *in vitro* et de façon réversible. Par ailleurs, nous avons confirmé la spécificité de cette série en étudiant l'activité de l'ensemble des enzymes de déubiquitination à partir d'un lysat cellulaire. Dans ces conditions physiologiques, seule l'enzyme USP7 est affectée par la présence de composés issus de la série #873. Nous avons également démontré pour la première fois sur cette cible que cette série chimique agissait de manière réversible. Ce mécanisme d'action sur cette famille de protéases à cystéine comme les enzymes de déubiquitination est important dans la mesure où cela réduit fortement les risques de toxicité. Concernant ces inhibiteurs, il est prématuré de les orienter vers un type particulier de cancer à ce stade du programme, dont l'un des volets principaux consiste à préciser leur champ d'applications thérapeutiques sur des panels élargis de lignées cellulaires cancéreuses.

Compte tenu du mécanisme d'action original des inhibiteurs d'USP, la stratégie d'étude et de développement fera également une large place à la recherche de synergies d'associations thérapeutiques avec les médicaments existants. Certains inhibiteurs d'USP7 montrent par exemple des synergies intéressantes avec des médicaments anti-cancéreux comme le 5-fluorouracile.

Plusieurs collaborations avec différents experts sur USP7/8 ont été mises en place pour mieux caractériser le mode d'action *in vitro* et en cellules de ces inhibiteurs issus des séries brevetés et délivrés.

➤ *La collaboration avec les laboratoires Servier : un partenariat stratégique*

HYBRIGENICS et les Laboratoires Servier, premier groupe pharmaceutique indépendant français, collaborent activement depuis plusieurs années. En 2006, HYBRIGENICS et Servier ont conclu un nouveau contrat de partenariat concernant une étude visant à identifier la ou les USP contrôlant spécifiquement la dégradation d'une protéine d'intérêt confidentielle. Les études cellulaires réalisées par HYBRIGENICS sur l'ensemble des USP humaines ont permis d'identifier des protéases montrant les propriétés attendues. Ces résultats ont conduit les Laboratoires Servier à renouveler leur confiance en HYBRIGENICS et à lui confier depuis 2006 la sous-traitance scientifique relative à ces résultats. Cette collaboration consiste à affecter du personnel d'Hybrigenics au projet de Servier, un compte-rendu étant remis chaque année pour confirmer et orienter les travaux, dont les résultats appartiennent à Servier.

En fonction de l'effectif attribué, le montant facturé pour ces prestations varie : 450 k€ en 2007, 600 k€ en 2008, puis 900 k€ en 2009, 400 k€ en 2010 et 425 k€ en 2011.

Ce véritable partenariat est exemplaire à plusieurs titres : fidélité de la relation de confiance depuis maintenant 12 ans, mise en commun de matériels et d'outils de recherche extrêmement précieux, partage des connaissances et des savoir-faire, et progression pragmatique et constante vers des applications industrielles, le tout dans le respect d'une confidentialité absolue.

- *Exploitation des résultats du programme*

Notre objectif en 2011 était de conclure un contrat de partenariat sur notre programme d'inhibiteur d'USP afin de pérenniser le financement des ressources internes qui y sont affectées. La signature d'une collaboration permettait également d'accélérer le développement d'un candidat médicament et donc d'atteindre plus rapidement les jalons financiers de succès associés.

En ligne avec cet objectif et au-delà des activités de prestation précédemment citées, Hybrigenics et Servier ont annoncé en octobre 2011 la signature d'un accord de licence et de collaboration de recherche dans le domaine des enzymes de dé-ubiquitination (DUBs) appliqué à l'oncologie, la neurologie, la psychiatrie, la rhumatologie, l'ophtalmologie, le diabète et aux maladies cardiovasculaires.

Dans le cadre de cette collaboration, Hybrigenics a pour mission d'identifier et de valider parmi les DUBs de nouvelles cibles pertinentes pour des applications dans ces aires thérapeutiques. Hybrigenics va également cribler des médicaments potentiels capables de moduler quatre cibles confidentielles déjà sélectionnées comme DUBs d'intérêt prioritaire pour cette collaboration. Servier fournira les composés à tester, développera les plus prometteurs et commercialisera les produits enregistrés. Les activités d'Hybrigenics peuvent aussi aboutir à la mise au point de tests de diagnostic « compagnon » nécessaires au développement et à l'utilisation de tels agents thérapeutiques. Cet accord de licence et de collaboration prévoit le versement à Hybrigenics d'un paiement initial et de dotations de recherche pour un montant total de 4 millions d'euros sur 3 ans. En fonction de l'atteinte de succès prédéfinis de recherche, de développement et d'enregistrement, cet accord prévoit par ailleurs des versements complémentaires au profit d'Hybrigenics, à hauteur de 9,5 millions d'euros au total pour chacune des cibles aboutissant à la mise sur le marché d'un nouveau médicament, ainsi que des redevances sur les ventes de kits de diagnostic « compagnon ».

- *Expertises et avantages compétitifs*

Nos principaux points forts pour mener à bien ce programme de découverte de médicament sont les suivants :

- l'une des premières sociétés actives dans un domaine récent et en plein essor: la pharmacologie du système ubiquitine-protéasome et plus spécifiquement des USP, qui pourrait ouvrir des perspectives importantes dans le traitement des cancers mais aussi de certaines maladies virales, inflammatoires et du système nerveux central ;
- une stratégie à fort potentiel de création de valeur fondée sur le développement de candidat médicaments dits 'first in class' c'est-à-dire faisant appel à des mécanismes d'action nouveaux ;
- une stratégie ciblant la cancérologie, une aire thérapeutique dont les besoins médicaux non satisfaits sont considérables ;
- un accord de licence et de collaboration de recherche avec les Laboratoires Servier (voir ci-dessus) qui apporte une validation de notre approche thérapeutique par un acteur majeur de l'industrie pharmaceutique et qui témoigne de notre capacité à négocier et structurer des accords industriels et commerciaux ;
- une capacité avérée à gérer des programmes de recherche et développement multi-disciplinaires et complexes intégrant recherche interne, collaborations académiques et sous-traitance ;
- une propriété industrielle forte issue des efforts de recherche interne de la société ;
- une équipe pluridisciplinaire de scientifiques qualifiés et expérimentés (biologiste du cancer, enzymologiste, chimiste médicinal, bioinformaticien,...) regroupant les savoir-faire et expertise scientifique et technique requis pour atteindre nos objectifs stratégiques.

- *Brevets d'HYBRIGENICS déjà délivrés sur le système Ubiquitine-Protéasome*

- Colland F., Colombo, M., Daviet L., Formstecher E., Guedat P., Jacq X., Rain J.C., Vallese, S. "Novel tetracyclic inhibitors of cysteine proteases, the pharmaceutical compositions thereof and their therapeutic applications". Date of filing: 12/2006

**US patent granted under #7875613 (01/2011)**

- Boissy, G., Borg-Capra, C., Colland F., Colombo, M., Daviet L., Delansorne R., Formstecher E., Guedat P., Jacq X., Rain J.C., Vallese, S. "Novel inhibitors of cysteine proteases, the pharmaceutical compositions thereof and their therapeutic applications". Date of filing: 12/2005

**US patent granted under #7462615 (12/2008)**

- Boissy, G., Borg-Capra, C., Colland F., Colombo, M., Daviet L., Delansorne R., Formstecher E., Guedat P., Jacq X., Rain J.C., Vallese, S. "Novel cysteine protease inhibitors and their therapeutic applications". Date of filing: 08/2005

**European patent granted under #1749822 (10/2008)**

- *Publications récentes d'HYBRIGENICS sur le système Ubiquitine-protéasome*

- Reverdy C., Conrath S., Lopez R., Planquette C., Atmanene C., Collura V., Harpon J., Battaglia V., Vivat V., Sippl W. & Colland F. "Discovery of specific inhibitors of human USP7/HAUSP deubiquitinating enzyme" *Chemistry & Biology* 2012 19: 467-477.

- Sippl W., Collura V. & Colland F. "Ubiquitin specific proteases as cancer drug targets" *Future Oncology* 2011 7(5), 619-32.

- Daviet L. & Colland F. Enzymes de déubiquitination et leur inhibition à des fins thérapeutiques. 2011 *Edition Lavoisier*.

- Colland F. "The therapeutic potential of deubiquitinating enzyme inhibitors" *Biochem. Soc. Trans.* 2010 38:137-43.

- Colombo M., Peretto, I., Vallese S., Jacq X., Rain J.C., Colland F. & Guedat P. " Synthesis and biological evaluation of analogues of 9-oxo-9H-indeno[1,2-b]pyrazine-2,3-dicarbonitrile as potential inhibitors of USPs" *ChemMedChem* 2010 Feb 23.

- Colland F., Formstecher E., Jacq X., Reverdy C., Planquette C., Conrath S., Trouplin V., Bianchi J., Aushev V.N., Camonis J., Calabrese A., Borg-Capra C., Sippl W., Collura V., Boissy G., Rain J.C., Guedat P., Delansorne R. & Daviet L. "Small molecule inhibitors of USP7/HAUSP ubiquitin protease stabilize and activate p53 in cells" *Molecular Cancer Therapeutics* 2009 8: 2286-95.

- Cholay M., Reverdy C., Benarous R., Daviet L., Colland F. "Functional interaction between the Ubiquitin-specific protease 25 and the Spleen Tyrosine kinase" *Experimental Cell Research* 2009 Nov 10.

- Lopez R., Collura V., Delansorne R. & Colland F. "Hybrigenics: Recent advances in the discovery of Ubiquitin-Specific Proteases inhibitors" *Nature Insight* 2009 458(7237): 420.

### 6.1.2.3. L'inécalcitol, un puissant analogue de la vitamine D

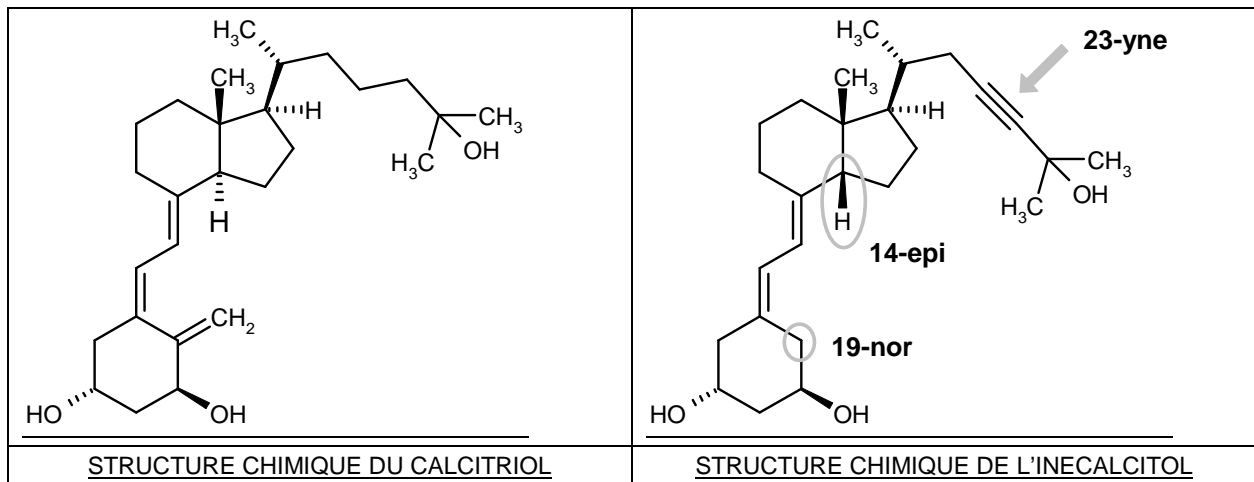
#### ✓ **Structure chimique et profil pharmacologique de l'inécalcitol**

L'inécalcitol est un analogue optimisé du calcitriol, la forme active de la vitamine D3 naturelle. Tous les deux activent les récepteurs de la vitamine D (VDR) présents particulièrement dans l'intestin, les os, les reins ou la peau. Les VDR sont aussi retrouvés dans de nombreuses tumeurs cancéreuses telles que le cancer de la prostate, du sein, de l'ovaire ou du colon.

Les effets principaux de la vitamine D, via le calcitriol et les VDR, consistent à favoriser l'absorption et la rétention de calcium par l'organisme, rôle bien connu pour prévenir le rachitisme depuis les années 1930, mais aussi à freiner la multiplication des cellules, rôle identifié au stade expérimental dans les années 1980. En effet, le calcitriol et ses analogues inhibent la prolifération de nombreux types de cellules humaines en culture, cancéreuses ou non-cancéreuses, comme les cellules de l'épiderme par exemple. Dans le cas des cellules tumorales, le calcitriol et ses analogues peuvent induire leur mort programmée (apoptose) et potentialiser l'effet anticancéreux de certains médicaments chimiothérapeutiques tels que les taxanes (docétaxel, paclitaxel) et les dérivés organiques du platine (cisplatine et carboplatine).

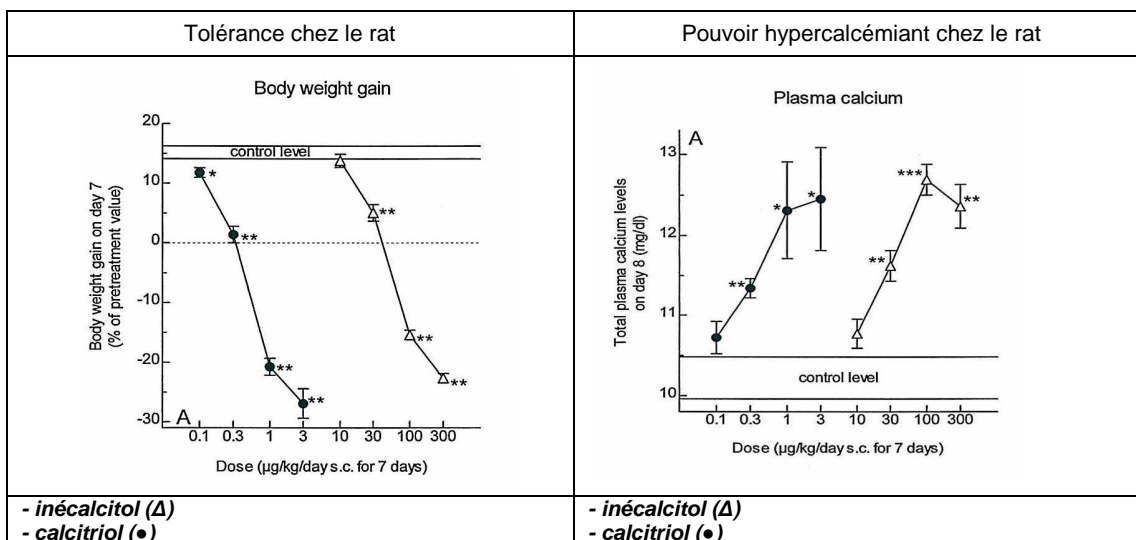
Ces propriétés anti-prolifératives ont été mises à profit avec succès dans des applications non cancéreuses comme le psoriasis, par voie locale, limitée à l'application directe sur la peau sous forme de crèmes ou pommades. Mais l'impact toxique du calcitriol ou de ses analogues sur la régulation du calcium a pour le moment freiné le développement de traitements anti-cancéreux par voie générale, par administration orale en particulier.

L'inécalcitol diffère du calcitriol par sa structure chimique qui lui confère des propriétés pharmacologiques particulières.



L'inécalcitol a des propriétés antiprolifératives *in vitro* sur des cultures de cellules cancéreuses environ 10 fois supérieures à celle du calcitriol, et présente chez l'animal une meilleure tolérance caractérisée par une toxicité et un pouvoir hypercalcémiant 100 fois inférieurs à ceux du calcitriol.





✓ **La protection industrielle**

a) *La propriété intellectuelle*

L'inécalcitol, molécule originale et nouvelle, est protégé par une famille de brevets délivrés en Europe, aux Etats-Unis, au Canada, au Japon, en Chine, en Russie, en Australie et en Nouvelle-Zélande. Ces brevets sont la propriété d'un consortium universitaire belge entre les universités de Louvain et de Gand, avec lequel HYBRIGENICS a signé en novembre 2005 un accord de licence exclusive de développement et de commercialisation de l'inécalcitol pour toutes ses applications thérapeutiques et pour le monde entier. Les brevets protégeant l'inécalcitol lui-même expirent en juillet 2013.

Un procédé original, plus rapide et moins coûteux, de synthèse chimique de l'inécalcitol, qui comporte plus de vingt étapes différentes, a été mis au point et breveté par Thérámex, filiale du groupe Merck-Serono. La protection de cette voie de synthèse court jusqu'en décembre 2019. En mars 2007, HYBRIGENICS a signé avec Thérámex un accord de licence exclusive avec option d'achat de cette famille de brevets pour l'exploitation commerciale de ce procédé de fabrication, applicable à l'inécalcitol, mais aussi à certains autres analogues de vitamine D.

Une des étapes de synthèse de l'inécalcitol lui est spécifique : l'épimérisation en position 14. Elle a fait l'objet d'une optimisation particulière ayant débouché sur un meilleur rendement grâce à des conditions de mise en œuvre originales et innovantes présentant toutes les caractéristiques d'une invention brevetable. Suite à une demande déposée en 2010, le brevet vient d'être délivré pour le territoire européen selon la procédure accélérée. Les examens des demandes américaines et pour le reste du monde sont en bonne voie. La synthèse chimique de l'inécalcitol se trouve donc protégée jusqu'en 2030 par ce second brevet, en pleine propriété d'Hybrigenics.

Un autre brevet nouveau a été délivré en Europe selon la procédure accélérée ; il protège l'utilisation thérapeutique de fortes doses orales d'inécalcitol dans toutes les indications possibles jusqu'en 2029. Les examens des demandes américaines et pour le reste du monde sont en bonne voie. Ce brevet appartient à Hybrigenics.

Enfin, l'administration orale de fortes doses d'inécalcitol a nécessité la mise au point de formulations pharmaceutiques spécifiques alliant homogénéité, concentration élevée en inécalcitol, stabilité et performances d'absorption et de biodisponibilité. Hybrigenics a développé une composition particulière pour des comprimés, une nouvelle génération de capsules molles et une solution buvable ; l'ensemble de ces innovations ou améliorations a fait l'objet d'une troisième demande de brevet par Hybrigenics mi-2010. Au moins une de ces formes pharmaceutiques devrait être validée en tant qu'invention brevetée et ainsi compléter le renouvellement et la prolongation de la protection industrielle du programme bâti sur l'inécalcitol.

Au cours des trois dernières années, Hybrigenics a déposé trois familles de brevet, dont deux ont déjà été délivrés. Hybrigenics est donc propriétaire des titres de propriété intellectuelle protégeant la synthèse et l'utilisation thérapeutique et pharmaceutique de l'inécalcitol jusqu'en 2029 et 2030, respectivement.

Le lecteur peut se référer au paragraphe 11.4 du présent document, qui décrit en détail ces brevets et contrats de licence.

#### *b) Protections complémentaires éventuelles*

Un autre mécanisme de protection efficace pour les médicaments à base d'inécalcitol résidera dans l'exclusivité des données de développement ayant permis leur enregistrement auprès de l'EMA en Europe et de la FDA aux Etats-Unis. En effet, l'inécalcitol est un nouveau principe actif qui n'a jamais été commercialisé en tant que médicament. A ce titre, il bénéficiera de 5 années aux Etats-Unis pendant lesquelles aucun générique d'inécalcitol ne pourra être commercialisé. Si une indication pédiatrique, par exemple le traitement d'un cancer chez l'enfant, venait à être développée et enregistrée, 6 mois d'exclusivité supplémentaires seraient accordés.

En Europe, un dispositif identique mais encore plus favorable a été adopté : pendant 8 ans après la première mise sur le marché pharmaceutique d'un nouveau principe actif, aucun génériqueur n'a le droit d'effectuer la moindre étude de bioéquivalence avec lui, puis pendant 2 années supplémentaires, des dossiers de génériques peuvent être montés, soumis et approuvés, mais la commercialisation demeure interdite. Dans le cas de l'existence d'une indication pédiatrique, cette interdiction est prolongée d'une année. Cette directive européenne est communément désignée « règle des 8 + 2 + 1 ».

#### *6.1.2.4. L'inécalcitol dans le traitement de la prostate*

##### ✓ **Le cancer de la prostate : un enjeu de santé publique**

Le cancer de la prostate est actuellement le cancer le plus fréquent chez l'homme et constitue la deuxième cause de mortalité par cancer dans les pays occidentaux. Il est estimé qu'il y a eu plus de 520 000 nouveaux cas de cancer de la prostate en 2011 dans les pays dits développés et qu'un homme sur 7 risque d'avoir ce cancer au cours de sa vie. Le cancer de la prostate est le plus souvent diagnostiqué après l'âge de 65 ans, et le vieillissement de la population explique la place prépondérante que va prendre ce cancer dans les politiques de santé publique.

##### ✓ **Panorama des traitements actuels contre le cancer de la prostate : hormono-dépendance ou hormono-résistance**

Quand le cancer est diagnostiqué à un stade confiné à la prostate, un traitement potentiellement curatif est appliqué. La prostatectomie radicale, qui consiste à enlever la prostate et les vésicules séminales qui lui sont associées, est le traitement chirurgical habituel. La radiothérapie, à base de rayons X, est une alternative ou un complément à la chirurgie selon l'âge du malade ou la nature de la tumeur détectée. Cependant, un certain pourcentage de ces patients vont récidiver dans les 5 ans : environ 7 % après prostatectomie radicale ou 24 % après radiothérapie seule.

Dans ces cas de rechute après un traitement à visée curative, ou lorsque le cancer est diagnostiqué à un stade d'emblée disséminé hors de la prostate, le traitement est palliatif c'est-à-dire sans espoir de guérison mais visant à augmenter la survie. En première intention, un traitement anti-hormonal est mis en place pour contrecarrer l'effet stimulant des hormones mâles, les androgènes, sur les cellules cancéreuses.

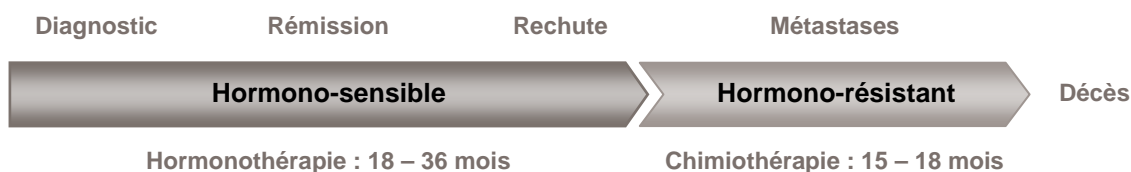
La thérapeutique anti-hormonale met en œuvre deux classes de médicaments :

- les analogues de la Luteinising Hormone-Releasing Hormone (LH-RH),
- les anti-androgènes.

Les analogues de la LHRH sont des médicaments qui miment l'activité de la LH-RH, hormone naturelle qui contrôle au niveau central la régulation de la sécrétion de la testostérone. Délivrés à faible concentration mais en continu pendant plusieurs mois à partir d'implant ou d'injection de microsphères biodégradables, les analogues de LH-RH finissent par totalement assécher la sécrétion de la testostérone, le principal androgène physiologique produit par les testicules : on parle de « castration chimique » simple.

Les anti-androgènes sont des molécules qui rentrent en compétition avec la testostérone au niveau des récepteurs des androgènes, sur des organes cibles périphériques, tels que prostate, vésicules séminales, follicules pileux, muscles... Le traitement par les anti-androgènes a pour but d'empêcher les androgènes d'exercer leur stimulation sur les cellules de cancer de la prostate qui y sont restées sensibles. L'association des anti-androgènes avec les analogues de la LH-RH réalise ce qu'on appelle un « blocage androgénique complet ».

Habituellement, le traitement anti-hormonal est efficace dans 80% des cas, car les cancers de la prostate sont « hormono-dépendants » dans leur grande majorité à ce stade précoce de l'évolution de la maladie. Cela permet de contrôler la maladie pendant plusieurs mois, parfois même plusieurs années. Cependant, au bout d'un certain temps, la plupart des cancers de la prostate échappent à ces traitements et reprend son évolution. Cette reprise survient en moyenne dans un délai de 18 à 36 mois après le début du traitement anti-hormonal. Le cancer est alors qualifié d'« hormono-résistant » ou de « résistant à la castration ».



Environ 50 % des patients décèdent dans les 18 mois qui suivent cet « échappement hormonal ». Le cancer de la prostate au stade hormono-résistant est donc une maladie incurable pour laquelle les options thérapeutiques se résument à un traitement palliatif, principalement par chimiothérapie.

Le rôle de la chimiothérapie dans le traitement du cancer de la prostate hormono-résistant est resté longtemps confidentiel jusqu'à la publication en 2004 dans le prestigieux « New England Journal of Medicine » de deux études internationales de grande ampleur. Leurs résultats ont montré, pour la première fois, une augmentation de la survie globale dans le groupe de patients traités par une chimiothérapie associant le docétaxel (Taxotere®, de Sanofi) administré en perfusion intraveineuse toutes les 3 semaines à la dose de 75 mg/m<sup>2</sup>, et la prednisone à la dose orale quotidienne de 5 mg matin et soir. Grâce aux résultats de ces deux études, le docétaxel a obtenu l'autorisation de mise sur le marché (AMM) en Europe et aux Etats-Unis. Depuis, cette association est devenue le traitement de référence du cancer de la prostate hormono-résistant.

Cependant le gain de survie est encore modeste : 3 mois, qui s'ajoutent aux 16 mois environ obtenus avec les traitements antérieurs après « échappement hormonal ». Il existe donc un réel besoin médical pour augmenter encore l'espérance de vie de ces malades.

En 2010 Dendreon, a mis sur le marché aux USA le sipuleucel-T (Provenge®). Il s'agit d'un vaccin thérapeutique utilisé en monothérapie pour le traitement de première intention de patients asymptomatiques. Le vaccin est fabriqué à l'aide de certaines cellules immunitaires extraites du sang du patient, qui subissent un traitement biologique pour stimuler une réaction immunitaire contre une protéine prostatique : la phosphatase acide spécifique de la prostate. Les cellules activées sont réinjectées au malade par perfusion en une heure, à trois reprises. L'étude de phase III (IMPACT) comparant sipuleucel-T à un placebo dans le cancer de la prostate hormono-résistant a montré une augmentation de la médiane de survie de 4 mois (25.8 vs. 21.7 mois) chez les patients traités.

Pour les patients en rechute après un traitement par le docétaxel (2ème ligne), deux nouveaux produits, le cabazitaxel et l'acétate d'abiratéron ont reçu une autorisation de mise sur le marché en 2010 et 2011.

Le cabazitaxel (Jevtana®), développé par Sanofi, appartient à la classe des taxanes, comme le docetaxel. Chez les patients en rechute après un traitement par le docétaxel (2ème ligne), le cabazitaxel a fait la preuve de son efficacité dans l'étude TROPIC en augmentant la médiane de survie de ces malades de 2.4 mois (15.1 vs 12.7 mois).

L'acétate d'abiratéron (Zytiga®) est un puissant, inhibiteur sélectif d'une enzyme clé dans la synthèse d'androgène qui a montré un gain en survie globale de plus de 4 mois dans le cadre d'une phase III conduite chez des patients en rechute après un traitement par le docétaxel (2ème ligne). Johnson & Johnson a reçu récemment l'autorisation de mise sur le marché dans cette indication.

✓ **L'inécalcitol dans le cancer de la prostate hormono-résistant**

Plus puissant et moins toxique que le calcitriol, son association avec le docétaxel (Taxotere®) permettrait d'en augmenter l'efficacité dans le traitement du cancer de la prostate hormono-résistant

Le programme de développement clinique de l'inécalcitol a débuté par la réalisation d'une étude de Phase I chez les volontaires sains entre décembre 2006 et juillet 2007 ; il se poursuit actuellement par un essai de Phase II de tolérance chez des malades, puis comportera une étude visant à évaluer son efficacité.

*Phase I inécalcitol :*

Une étude de Phase I par administration orale unique a été réalisée chez 54 volontaires sains de décembre 2006 à juillet 2007 et a montré que même la plus forte dose testée de 320 microgrammes ( $\mu\text{g}$ ) d'inécalcitol est très bien tolérée, sans modification du niveau de calcium, ni dans le sang, ni dans les urines. Ce résultat a permis de concevoir l'étape suivante du développement clinique de l'inécalcitol.

#### *Phase II inécalcitol :*

L'initiation de l'étude de Phase II a été officiellement autorisée le 6 septembre 2007 par l'AFSSAPS et a reçu l'avis favorable du Comité de Protection des Personnes d'Ile-de-France n°7.

Dans cet essai, la tolérance de doses croissantes d'inécalcitol par voie orale une fois par jour a été évaluée en association avec une perfusion intraveineuse de docétaxel toute les 3 semaines.

Cette étude a été menée en France dans des centres spécialisés de référence, les hôpitaux Georges Pompidou, Saint-Joseph, Beaujon et l'Institut Curie à Paris, le Centre Antoine Lacassagne à Nice et le Centre Hospitalier Universitaire (CHU) de Besançon

Le traitement du premier malade a eu lieu en novembre 2007, tandis que le dernier patient inclus dans l'étude a fini son traitement en novembre 2010. Au total, 54 patients ont été traités pendant 18 semaines sans signe d'intolérance et notamment sans augmentation du calcium sanguin ou urinaire. En mai 2010, Hybrigenics a atteint la dose maximale tolérée de l'inécalcitol, fixée à 4 mg/jour. Les résultats d'efficacité ont montré une augmentation de presque 20% du taux de réponse basé sur la diminution des PSA par rapport aux données historiques publiées avec le docétaxel seul dans l'étude d'enregistrement de ce produit.

Cette excellente tolérance clinique permet à la Société d'envisager le développement de l'inécalcitol dans d'autres indications que le cancer de la prostate, notamment le psoriasis sévère et certains types de leucémie.

#### *Phases suivantes inécalcitol :*

Les étapes suivantes, pour amener l'inécalcitol au marché, sont les suivantes : une phase IIb, dite d'efficacité, d'une durée estimée à 2 ans et demi, suivie d'une étude clinique de phase III, menée sur un grand nombre de patients, et dans plusieurs pays, d'une durée probable de 3 ans et demi.

L'étape suivante est l'obtention de l'AMM (Autorisation de Mise sur le Marché), qui donne le droit de commercialiser le médicament, et qui peut prendre une année supplémentaire. Pour l'Europe, il faut enfin prévoir environ 6 mois pour obtenir un prix pour le médicament (toutes ces étapes sont décrites dans la partie des risques du présent document, au paragraphe 4.3.1).

La durée totale prévisionnelle du développement de l'inécalcitol, pour arriver sur le marché, et en considérant que toutes ces étapes puissent être franchies à un rythme normal, s'élève donc à 7 années.

### ✓ **Les autres traitements du cancer de la prostate hormono-résistant en cours de développement clinique**

Il y a encore quelques années, le cancer de la prostate hormono-résistant était considéré comme inaccessible à toute thérapeutique et les patients ne recevaient que des traitements à visée symptomatique. Les études ayant conduit à l'enregistrement du docétaxel dans cette indication ont montré que le cancer de la prostate hormono-résistant pouvait être sensible à la chimiothérapie et ont ouvert la voie au développement clinique de plusieurs molécules dans la même indication. L'objectif est d'augmenter le bénéfice de survie relativement modeste observé avec le docétaxel, mais qui lui vaut désormais une utilisation généralisée comme traitement de référence du cancer de la prostate hormono-résistant.

Pour le traitement de première intention du cancer de la prostate hormono-résistant, plusieurs médicaments sont en phase III en association avec le docétaxel :

- Zibotentan, antagoniste des récepteurs de l'endothéline-1
- Aflibercept, anti-angiogénique
- Dasatinib (Sprycel®), inhibiteur de la protéine kinase
- Ipilimumab, anticorps monoclonal
- Custirsén

#### Zibotentan

Le zibotentan est une molécule développée par les laboratoires AstraZeneca. Cette molécule ciblant le récepteur de l'endothéline-1. L'endothéline est une protéine synthétisée par les cellules épithéliales qui inhibe l'apoptose (mort cellulaire programmée). Ses autres interventions se font au niveau de l'angiogénèse, du modelage ostéoblastique ainsi que de la régulation des effets nociceptifs (mécanisme de la douleur). On observe une augmentation de l'expression de l'endothéline-A dans le cancer de la prostate. Le zibotentan s'est avéré prometteur dans une première étude de phase II portant sur plus de 300 patients atteints de métastases et en échec du traitement hormonal. Le zibotentan a été évalué dans le cadre de 3 études cliniques de phase III; la première chez des patients ayant une atteinte osseuse de leur cancer de la prostate mais n'étant pas encore asujettis à un traitement par chimiothérapie, la seconde pour des patients n'ayant pas d'atteinte osseuse et la troisième chez des patients en cours de traitement avec le docetaxel. Les laboratoires AstraZeneca ont annoncé l'absence d'amélioration de la survie dans les deux premières études, les résultats de la troisième n'ont pas encore été publiés.

#### Aflibercept

L'aflibercept (VEGF-Trap) est une molécule qui cible le facteur de croissance de l'endothélium vasculaire (VEGF). C'est un puissant inhibiteur de l'angiogénèse qui lie VEGF-A de façon plus forte qu'un anticorps monoclonal. Découvert et développé initialement par Regeneron, société biopharmaceutique américaine, son développement clinique se poursuit en collaboration avec Sanofi-Aventis dans divers type de cancer. Une étude portant sur 1200 patients atteints d'un cancer de la prostate hormono-résistant n'a pas permis de démontrer un allongement de la survie globale avec l'aflibercept.

#### Dasatinib

Le dasatinib est commercialisé sous le nom de SPRYCEL® par les laboratoires Bristol-Myers Squibb notamment dans le traitement de certain type de leucémie. Il fait partie d'un groupe de médicaments appelés inhibiteurs de la protéine kinase. Le dasatinib agit principalement par le blocage de la protéine kinase appelée kinase «Bcr-Abl». Après une étude de phase II conduite de 2006 à 2008 dans le cancer de la prostate, une étude de phase III a été lancée fin 2009 dont les résultats devraient être disponibles en 2013-2014.

#### Lenalidomide

Dérivé plus puissant que le thalidomide, le lenalidomide est commercialisé aux USA et en Europe par Celgene sous le nom de Revlimid® pour le traitement du myélome multiple récidivant après une première ligne de traitement. Son développement dans le traitement du cancer de la prostate métastatique en association avec le docétaxel repose sur les résultats encourageants observés dans une étude de phase II conduite avec le thalidomide. L'étude de phase III portant sur 1015 patients a été arrêtée prématurément au troisième trimestre 2011 après une analyse intermédiaire montrant une moindre efficacité dans le groupe traité par le lenalidomide.

#### Ipilimumab

L'ipilimumab est un anticorps monoclonal anti CTLA-4 totalement humain qui active le système immunitaire contre le cancer. Il est développé par Bristol-Myers Squibb qui en a acquis les droits auprès de Medarex. L'ipilimumab a été enregistré en 2011 pour le traitement du mélanome métastatique, et est en cours d'étude clinique notamment dans le cancer du poumon. A la suite de résultats encourageants de phase II dans le cancer de la prostate résistant à la castration, une étude de phase III a été démarrée début 2011.

#### Custirsén

Le custirsén d'OncoGenex / Teva est une molécule qui bloque la production de la clusterine, une protéine de survie cellulaire qui est sur-produite dans plusieurs types de cancer et en réponse à de nombreux traitements contre le cancer. Le custirsén agit donc en augmentant la sensibilité des cellules prostatiques cancéreuses aux agents chimiothérapeutiques tels que le docétaxel. Plusieurs études de phase III sont en cours et le custirsén a reçu la désignation Fast Track de la FDA.

D'autres médicaments sont expérimentés en monothérapie chez des patients asymptomatiques ou faiblement symptomatiques et chez des patients en rechute après un traitement de première intention avec le docétaxel :

- MDV3100, antagoniste des récepteurs aux androgènes
- TAK 700 (Orteronel®) inhibiteur de la synthèse des androgènes
- Cabozantinib, inhibiteur de la tyrosine kinase
- Tasquinimod

#### MDV3100

Le MDV 3100 est un nouvel antagoniste des récepteurs aux androgènes développé par la société Medivation. Le MDV 3100 est plus puissant que les antagonistes des récepteurs aux androgènes déjà utilisés pour le traitement du cancer de la prostate au stade hormono-dépendant tel que le bicalutamide. Des résultats récemment publiés de l'étude de phase III AFFIRM comparant le MDV3100 à un placebo chez des patients ayant déjà reçu une chimiothérapie par le docétaxel, montrent que le MDV3100 augmente la survie globale de 5 mois (18.4 vs 13.6). Le MDV 3100 est en cours de revue accélérée par la FDA pour sa commercialisation aux USA.

#### TAK-700 – Orteronel®

Développé par le groupe pharmaceutique japonais Takeda, Orteronel® est un inhibiteur sélectif non stéroïdien de la synthèse des androgènes (inhibiteur sélectif de la C<sub>17-20</sub>-lyase, enzyme clé de la biosynthèse des androgènes). Après des résultats prometteurs de phase II, une phase III a été lancée aux Etats-Unis au 2ème trimestre 2011.

#### Cabozantinib

Cabozantinib appartient à la famille des inhibiteurs de tyrosine kinases (TKI). Il agit à deux niveaux dans les mécanismes de cancérisation : sur le récepteur c-MET et sur le récepteur du VEGF. Le premier est impliqué dans la prolifération cellulaire. Le second dans la pousse de nouveaux vaisseaux chargés d'irriguer les métastases.

Cette molécule développée par la société américaine Exelixis, a montré un signal encourageant dans le cadre d'une phase II conduite en monothérapie chez des patients atteints de cancer métastatique de la prostate résistant à la castration (CRPC).

## Tasquinimod

Tasquinimod est un agent anti-angiogénique, c'est-à-dire qu'il interrompt l'irrigation de la tumeur en substances nutritives. La régulation en amont de la thrombospondine-1 (TSP1) a été identifiée comme un élément essentiel pour comprendre et expliquer le mécanisme anti-angiogénique de tasquinimod dans le traitement du cancer de la prostate. Le tasquinimod est en cours d'évaluation dans une étude de phase III débutée en Mars 2011 dans laquelle il est évalué en monothérapie chez des patients atteints de cancer métastatique de la prostate résistant à la castration. Le tasquinimod a fait l'objet d'un accord de licence d'Active Biotech à Ipsen en Avril 2011.

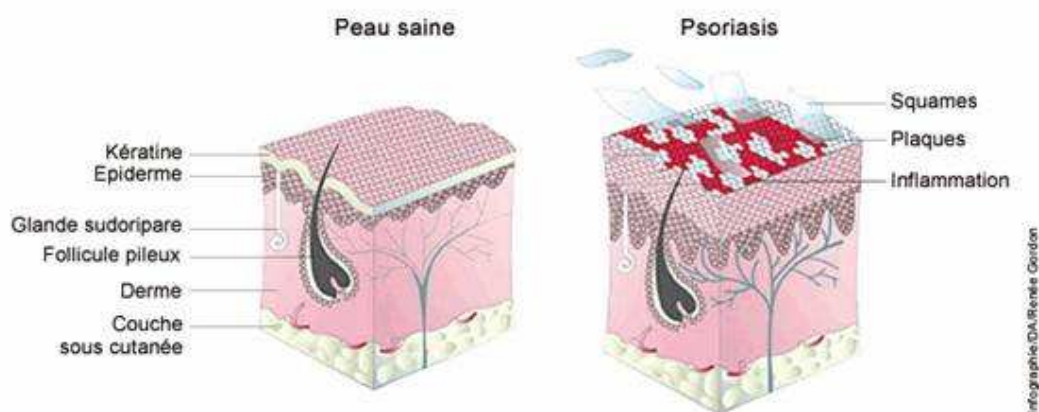
D'autres produits sont en cours d'évaluation dans le cadre d'études de phase II que ce soit en traitement de première intention ou en rechute après traitement par docetaxel.

### 6.1.2.5. L'inecalcitol dans le traitement du psoriasis

#### ✓ **Le psoriasis : une maladie chronique**

Le psoriasis est une affection dermatologique bénigne d'évolution chronique et portant atteinte à la qualité de la vie sociale des patients qui représentent 2 % à 3 % de la population, tant en Europe et aux Etats-Unis qu'au Japon.

Le psoriasis se manifeste par des plaques caractéristiques avec un épaissement, une rougeur de la peau, et une desquamation souvent accompagnés de démangeaisons. L'épaississement de la peau et les squames sont dus à la prolifération incontrôlée de kératinocytes, cellules de l'épiderme qui forment la couche superficielle protectrice de la peau, qui ne se différencient plus suffisamment.



Le psoriasis en plaques représente 80% des cas de psoriasis dont 15 à 20% sont des formes modérées à sévères. Le degré de sévérité du psoriasis est communément établi en fonction de la proportion de la surface du corps affectée : généralement un psoriasis affectant moins de 3% de la surface corporelle est défini comme étant léger, pour une proportion de 3% à 10% on dira qu'il est modéré et au delà de 10% on dira qu'il est sévère.

Le traitement vise à atténuer et si possible à faire disparaître les manifestations cutanées et leur retentissement psychologique. Le traitement est soit local, en applications cutanées, soit général en fonction de l'étendue des lésions.

Les traitements locaux traditionnels du psoriasis consistent à décaper les squames à l'aide de produits à base d'urée ou d'acide salicylique, et traiter l'inflammation de la peau au moyen de pommades, crèmes, ou lotions à base de corticoïdes. Ces produits connus de longue date sont efficaces, mais ne peuvent pas être utilisés de façon prolongée en raison de leur efficacité qui s'épuise au cours du temps et de leurs effets secondaires (atrophie cutanée, vergetures, infections, etc ...).

Dans les années 90, les effets antiprolifératif et pro différenciant du calcitriol, la forme active de la vitamine D3 et de ses analogues ont été mis à profit avec succès dans le traitement du psoriasis. Cependant, en raison de l'hypercalcémie provoquée à faible dose par voie orale, le calcitriol et ses analogues sont utilisés uniquement par voie topique dans cette indication, limitant son utilisation aux formes peu étendues de psoriasis. Les essais thérapeutiques ont en effet montré l'efficacité supérieure de ce traitement local à celui des corticoïdes avec, semble-t-il, moins d'effets néfastes à long terme. Trois dérivés de la vitamine D sont commercialisés depuis plusieurs années en application directe cutanée dans le traitement cette indication dermatologique : le calcitriol, le calcipotriol et le tacalcitol. Il a été démontré que l'efficacité des analogues de la vitamine D est similaire à celle de préparations très puissantes à base de dérivés de la cortisone sur la prolifération des kératinocytes. L'avantage des analogues de vitamine D est d'exercer en plus une activité de différenciation qui restaure plus complètement l'intégrité de la peau.

Les traitements locaux sont toujours contraignants et ne permettent qu'une utilisation dans les formes peu étendues sur une période peu prolongée.

✓ **Traitement du psoriasis modéré à sévère**

Pour les patients souffrant de psoriasis étendu (modéré à sévère) des traitements visant à diminuer leur réponse immunitaire tels que le méthotrexate ou la cyclosporine, les rétinoïdes (dérivé de la vitamine A) peuvent aussi être utilisés. Cependant ces médicaments ne sont pas dénués d'effets indésirables ne permettant leur utilisation que sur des périodes courtes.

Ces dernières années de nouveaux produits, dits « biologiques », ciblant certaines protéines inflammatoires responsables des désordres immunitaires, ont reçu une autorisation de mise sur le marché pour le traitement du psoriasis modéré à sévère. Ces biologiques étaient à l'origine développés pour une utilisation dans le traitement de la polyarthrite rhumatoïde ou la maladie de Crohn.

Le psoriasis est une maladie chronique. La sécurité et la bonne tolérance sont essentielles pour obtenir une autorisation de mise sur le marché d'un nouveau médicament dans cette indication. Le critère généralement retenu pour mesurer l'efficacité des produits est la proportion de patients voyant leur score PASI (Psoriasis Area Severity Index – index de sévérité du psoriasis) diminuer d'au moins 75% après 12 ou 16 semaines de traitement. A ce jour 5 biologiques sont commercialisés pour le traitement systémique du psoriasis modéré-sévère : l'adalimumab, l'alefacept, l'etanercept, l'infliximab et l'ustekinumab.

L'adalimumab (Humira® de Abbott/Eisai) est un anticorps intégralement humain (fully human), capable de lier le tumor necrosis factor alpha (TNF- $\alpha$ ), ou facteur de nécrose tumorale  $\alpha$ . En se complexant avec cette cytokine pro-inflammatoire, il empêche son interaction avec son récepteur, et module ainsi les processus inflammatoires TNF- $\alpha$  dépendants. L'adalimumab est administré par injections sous-cutanées toutes les 2 semaines et l'étude ACCEPT a montré qu'il est efficace (diminution de leur PASI d'au moins 75%) chez 71% des patients traités. Les effets indésirables les plus fréquents liés à l'adalimumab sont les infections des voies respiratoires hautes et basses (sinusite, pharyngite, rhino-pharyngite et pneumonies dont la pneumonie herpétique), les affections hématologiques telles que la neutropénie et l'agranulocytose, l'augmentation du taux de lipides, les céphalées, les douleurs abdominales, l'élévation des enzymes hépatiques, certaines affections de la peau et du tissu sous-cutané, les douleurs musculo-squelettiques et les réactions au site d'injection (y compris érythème au site d'injection).

L'alefacept (Amevive® d'Astellas) est une protéine de fusion chimérique qui possède un double mécanisme d'action qui produit une réduction sélective de certains lymphocytes T. Des études ont montré que 21% des patients ayant reçu une injection hebdomadaire d'alefacept pendant 14 semaines ont eu une diminution de leur PASI d'au moins 75%, cette faible efficacité explique le fait que l'alefacept est le biologique avec la plus faible part de marché. La toxicité de l'alefacept est relativement faible.

L'etanercept (Enbrel® d'Amgen/Stiefel/Pfizer/Takeda) est un anti-TNF- $\alpha$  et représente le biologique le plus utilisé dans le traitement du psoriasis. C'est une protéine de fusion associant la fraction P75 du récepteur soluble du TNF- $\alpha$  avec un fragment Fc d'une IgG1. L'etanercept est administré par injection sous-cutanée deux fois par semaine. En fonction de la dose utilisée, 34% à 49% des patients constatent une diminution d'au moins 75% de leur PASI après 12 semaines de traitement. Les effets secondaires les plus fréquents sont les infections (y compris infections des voies respiratoires supérieures, bronchites, cystites, infections cutanées) et les réactions au site d'injection (y compris saignement, contusion, érythème, démangeaison, douleur, gonflement).

L'infliximab (Remicade® de Centocor Ortho Biotech/Merck/Mitsubishi Tanabe) est un anticorps monoclonal chimérique IgG1 (humain-murin) qui se fixe au TNF- $\alpha$ , qu'il soit sous forme soluble ou membranaire et qui inhibe sa bioactivité. Il déclenche aussi une réponse cytotoxique vis-à-vis de cellules exprimant le TNF- $\alpha$  membranaire. C'est donc un traitement immunomodulateur. Il s'administre en perfusions intraveineuses de 2 heures, à intervalles rapprochés en début de traitement (2 semaines puis 4 semaines) puis tous les deux mois. L'étude EXPRESS a montré qu'après 10 semaines de traitement, 80% des patients ont vu leur score PASI diminuer d'au moins 75%. Les réactions liées à la perfusion (dyspnée, urticaire et céphalée) constituent les effets indésirables les plus fréquents et sont les causes les plus fréquentes d'arrêt du traitement.

L'ustekinumab (Stelara® de Centocor Ortho Biotech/Janssen-Cilag) est un anticorps monoclonal qui a beaucoup d'affinité pour la sous-unité P40 des interleukines 12 et 23 (IL-12 et IL-23) sur laquelle il se fixe, empêchant ainsi ces interleukines de se fixer à leurs récepteurs présents à la surface des cellules immunitaires T, NK et APC. Il s'administre en injection sous cutanée en début de traitement, puis après 4 semaines et toutes les 12 semaines. L'étude REVEAL a montré que l'ustekinumab est efficace (diminution de leur PASI d'au moins 75%) chez 68% des patients traités. Les effets indésirables les plus fréquents dans les phases contrôlées et non-contrôlées des études cliniques dans le psoriasis avec l'ustekinumab sont les infections des voies respiratoires supérieures.

Le psoriasis modéré à sévère est une pathologie pour laquelle les besoins médicaux sont mal satisfaits, la plupart des traitements ayant des effets secondaires importants. Parmi ceux-ci, les anti-TNF- $\alpha$  représentent un marché estimé à 2,4 milliards de dollars pour l'année 2010 (source : Decision Resources, 2010). Ces produits sont tous des formes

injectables, qui nécessitent par ailleurs une surveillance attentive du patient. De plus, 2 patients sur 3 atteints d'un psoriasis modéré à sévère ne prennent pas de traitement systémique pour réduire ou éliminer les effets de leurs affections et se contentent de traitements locaux voire d'aucun traitement dans l'attente de rémission spontanée.

L'inécalcitol représente donc un formidable potentiel pour améliorer le quotidien des patients, grâce à une formulation orale avec peu d'effets secondaires. HYBRIGENICS a commencé une étude de phase II visant à démontrer l'efficacité de l'inécalcitol dans le traitement par voie orale du psoriasis étendu. L'étude est conduite par le Professeur Jean-Paul Ortonne, dans le Département de Dermatologie du Centre Hospitalier Universitaire de Nice. Il s'agit d'un essai en double aveugle comparant l'inécalcitol chez 40 patients à un placebo chez 20 patients. L'inécalcitol est administré à la dose de 4 mg par jour pendant 16 semaines. Les premiers patients ont été inclus en novembre 2011. Les premiers résultats ont été publiés le 4 juin et sont décrits ci-dessous :

#### ✓ **Les premiers résultats disponibles mi-2012 de l'étude de l'inécalcitol dans le psoriasis**

L'étude d'efficacité clinique de Phase II en double aveugle contre placebo de l'inécalcitol par voie orale à la dose de 4 milligrammes par jour dans le psoriasis modéré à sévère a livré ses premiers résultats début juin 2012.

Le critère principal d'évaluation est l'index « PASI », pour « Psoriasis Area and Severity Index », qui est un score composite prenant en compte la surface, l'épaisseur, la rougeur et l'intensité de la désquamation des lésions de psoriasis. Un patient est considéré comme répondeur si son PASI régresse d'au moins 50% pendant le traitement (PASI 50). Une diminution de plus de 75% (PASI 75) est considérée comme pertinente d'un point de vue clinique.

Sur 60 patients recrutés dans l'étude, 57 (20 placebo et 37 traités par l'inécalcitol) ont suivi leur traitement pendant au moins 10 semaines ou jusqu'au terme des 16 semaines prévues. Une sortie d'étude prématurée est due à une hypercalcémie de grade 3 provoquée par l'inécalcitol au cours de la première semaine de traitement. Sur les 37 patients traités par l'inécalcitol, 24 (65%) ont montré une réponse au seuil de 50% (PASI 50) et parmi eux, 10 (27%) ont vu une amélioration clinique probante (PASI 75). Toutefois, ces résultats ne sont pas statistiquement différents de ceux observés dans le groupe placebo dont les femmes ont manifesté de manière inattendue et inexplicée un pourcentage très élevé d'améliorations cliniques (63% de PASI 75) par rapport aux hommes : 17% de PASI 75, valeur plus conforme aux résultats observés dans les groupes placebo d'autres études cliniques de durée similaire.

Des dosages de bio-marqueurs inflammatoires tels que les interleukines 4, 10, 12 et 17, l'interféron-gamma et le facteur de nécrose tumorale alpha (TNF- $\alpha$ ) sont en cours dans des échantillons sanguins prélevés tout au long de l'étude chez tous les patients. Les niveaux de récepteurs à la vitamine D vont également être mesurés dans les globules blancs de ces mêmes prélèvements sanguins. De plus, des biopsies des lésions cutanées ont été prises chez certains patients et leur examen histo-pathologique est aussi en cours. Ces résultats complémentaires seront disponibles dans les prochaines semaines et permettront peut-être de fournir des explications potentielles au fort effet placebo observé chez les femmes, ou de comprendre pourquoi il n'y a pas eu davantage de répondeurs PASI 50 à avoir progressé vers le stade PASI 75.

Cet effet partiel de l'inécalcitol au terme de 16 semaines de traitement amène à réfléchir à d'autres modalités d'utilisation du produit pour la poursuite de son développement dans le psoriasis, soit sur une durée plus longue (6 mois par exemple), soit en association avec d'autres traitements par voie orale dont l'activité thérapeutique ne se manifeste aussi que sur une proportion limitée de patients : 30% pour la cyclosporine ou 40% pour le methotrexate. Les protocoles correspondants sont en cours de conception et de chiffrage.

Par ailleurs, l'hormone parathyroïdienne (parathormone, PTH) a également été étudiée parce que, durant l'étude de tolérance clinique de Phase IIa dans le cancer de la prostate, les taux de cette hormone ont baissé en-dessous de la limite basse des valeurs normales chez tous les patients traités à 4 milligrammes par jour d'inécalcitol par voie orale, voire même en dessous du seuil de quantification (cf. communiqué de presse d'Hybrigenics du 20 septembre 2010).

Pendant toute la durée de l'étude (16 semaines) et jusqu'à la fin de la période de suivi un mois plus tard, chez tous les 20 patients n'ayant reçu que le placebo, les niveaux de PTH n'ont jamais varié de plus de 50% par rapport à leur valeur initiale et sont restés dans les limites des valeurs normales. En revanche, chez tous les 37 patients traités par l'inécalcitol, les valeurs de PTH ont été diminuées d'au moins 50% pendant toute la durée du traitement, en dessous de la valeur basse de la normale chez 34 patients (92%) et du seuil de quantification chez 24 d'entre eux (65%). Cet effet de l'inécalcitol sur la PTH est hautement statistiquement significatif par rapport au placebo à tous les temps étudiés ( $p < 0.001$ ), même dès la quatrième semaine, premier temps mesuré sous traitement. De plus, l'effet s'est montré totalement et rapidement réversible, puisque toutes les valeurs de PTH sont revenues dans les limites des valeurs normales un mois après la fin du traitement par l'inécalcitol.

La confirmation de l'inhibition de la sécrétion normale de PTH par l'inécalcitol, qui est un effet rapide et puissant chez tous les patients traités et sans aucun effet placebo, mériterait des investigations cliniques plus poussées chez des patients insuffisants rénaux souffrant de taux pathologiquement élevés de PTH.

#### ✓ **Les autres traitements du psoriasis modéré-sévère en cours de développement clinique**



Il y a encore une dizaine d'années, le psoriasis ne faisait pas l'objet de recherches cliniques car ce marché était dominé par des traitements peu coûteux (tels que le methotrexate, la cyclosporine ou des rétinoïdes) mais souvent peu satisfaisants à long terme. L'arrivée des produits biologiques a montré qu'un marché existe bien pour des produits offrant de nouvelles perspectives en cas de rechute suite à un traitement avec les produits historiques. Cependant leur mode d'administration par injections et leurs effets indésirables limitent leur adoption par de nombreux patients. Néanmoins, les produits biologiques ont ouvert la voie au développement clinique de plusieurs molécules dans cette indication. L'objectif est d'obtenir une efficacité au moins similaire à celle des produits biologiques avec une meilleure tolérance et un mode d'administration plus facile et mieux accepté.

Pour le traitement du psoriasis modéré-sévère, plusieurs médicaments sont en phase III :

Le LY2439821 développé par Eli Lilly est un anticorps monoclonal humanisé de type IgG4 qui possède une haute affinité pour l'IL17. Il y a peu d'information concernant l'efficacité de ce produit dans le psoriasis car une première étude de phase III dans cette indication a débuté en Novembre 2011 et les résultats des études de phase II n'ont pas encore été publiés. Les premiers résultats de l'étude de phase III sont attendus en 2014.

L'apremilast de Celgene est un inhibiteur oral ciblé de la phosphodiesterase 4 (PDE4) qui module l'expression d'un réseau de médiateurs pro- et anti-inflammatoires et permet donc de traiter toute une gamme de maladies autoimmunes, dont le psoriasis. Durant une étude de phase IIIb une diminution d'au moins 75% du PASI a été constatée chez 41% des patients traités pendant 16 semaines avec l'apremilast. Une étude de phase III est en cours. Des doutes subsistent quant à la bonne tolérance de l'apremilast car d'autres produits avec le même mécanisme d'action ont des effets secondaires gastro-intestinaux (nausées, diarrhées...) qui en ont limité l'utilisation.

Le tofacitinib de Pfizer bloque l'activation des cellules T et B via l'inhibition de JAK3, enzyme qui elle-même inhibe la signalisation de nombreuses cytokines. Le tofacitinib s'administre par voie orale deux fois par jour et a fait preuve d'une bonne efficacité lors d'études de phase II. Les premiers résultats d'études de phase III sont attendus en 2013. Le mécanisme d'action du tofacitinib étant nouveau, sa bonne sécurité et tolérance lors d'une utilisation à grande échelle demeurent inconnues.

CF-101 de Can-Fite BioPharma est un agoniste des récepteurs de l'adénosine A3 (A3AR) permettant de diminuer la production de cytokines inflammatoires et la prolifération de cellules immunitaires T. Le CF-101 est administré par voie orale et fait l'objet d'une étude de phase II/III dans le psoriasis dont le recrutement de patients a débuté en Août 2011.

D'autres produits sont en cours d'évaluation dans le cadre d'études de phase II.

#### 6.1.2.6. *Les autres indications thérapeutiques de l'inecalcitol*

##### ✓ **Leucémie lymphoïde chronique**

La leucémie lymphoïde chronique (LLC) est une maladie cancéreuse du sang caractérisée par une prolifération et une accumulation de lymphocytes B résultant d'un échappement aux mécanismes de mort cellulaire. Il s'agit de la leucémie la plus fréquente (35%) de tous les cas de leucémie. On estime à près de 15 000 les nouveaux cas de LLC diagnostiqués chaque année aux Etats-Unis (Société Américaine des Leucémies et Lymphomes, Facts 2012), à 14 000 en Europe et à 120 000 pour le total mondial (Globocan, 2008).

Elle touche de façon préférentielle les personnes âgées de plus de 50 ans. En dehors de quelques cas familiaux, on ne connaît pas de facteurs favorisant le déclenchement de la maladie qu'ils soient environnementaux, génétiques ou infectieux. Cette affection est incurable à ce jour, mais le pronostic est extrêmement variable d'un malade à l'autre.

La majorité des patients avec une LLC sont diagnostiqués à un stade précoce de la maladie (stade A selon la classification de Binet) à l'occasion d'une prise de sang de routine. Parfois, c'est la découverte par le patient ou au cours d'un examen d'un ganglion lymphatique ou d'une rate augmentés de volume. Plus rarement, le diagnostic est porté à la suite d'une complication infectieuse. L'âge médian lors du diagnostic est de 72 ans.

Le traitement dépend du stade de la maladie. Selon la classification de Binet, il est nécessaire de traiter les patients de stade B ou C. Dans cette situation, le traitement repose sur une association chimiothérapie et immunothérapie : le protocole FCR, soit fludarabine + cyclophosphamide + rituximab.

Dans les stades B ou C de mauvais pronostic, il peut être proposé, essentiellement au sujet jeune, un traitement intensif sous la forme d'une chimiothérapie à forte dose suivie d'une greffe de moelle; il peut s'agir d'une autogreffe (le donneur étant le patient lui-même), ou d'une allogreffe (le donneur étant un membre de sa fratrie ou un donneur volontaire de moelle). En revanche, il n'y a pas d'indication aujourd'hui à traiter les patients au stade A ce qui correspond à 65 % des patients. Cependant, des études ont montré qu'environ un tiers de ces patients décèdent de causes reliées à la LLC et la moitié voient leur maladie progresser à un stade B ou C et doivent recevoir un traitement.

Ces dernières années, des chercheurs ont identifié des facteurs prédictifs traduisant un risque élevé de progression rapide tels que les anomalies de certains gènes, un temps de doublement des lymphocytes inférieur à un an, ou un taux élevé de certains marqueurs dans le sang. Pour ces patients, aucune donnée clinique n'est actuellement disponible montrant le bénéfice d'un traitement précoce par chimiothérapie par rapport à un traitement démarré lors de la progression de la maladie. En outre, l'association chimiothérapie et immunothérapie (FCR) considérée comme le traitement le plus efficace dans la LLC avancée, est hautement cytotoxique et mal supportée par ces patients âgés.

Des observations cliniques récentes ont identifié le déficit en vitamine D comme un facteur de risque additionnel dans la LLC. Dans certains cas et notamment chez des patients dont les lymphocytes B ont un taux élevé de récepteurs à la vitamine D (VDR), une supplémentation en vitamine D a conduit à une longue période de rémission. Ces observations nécessitent d'être confirmées sur un nombre plus élevé de patients.

Hybrigenics lancera en 2012 une étude de phase II afin d'évaluer l'intérêt de l'inécalcitol dans le traitement précoce de la LLC de stade A à risque de progression rapide. L'objectif principal de cette étude est de retarder la mise en route des traitements lourds à base de chimiothérapie et immunothérapie. L'étude projetée de recruter 50 patients dans 6 centres en France et sera coordonnée par le Professeur Olivier Hermine, Chef du Service d'Hématologie Clinique de l'Hôpital Necker à Paris, sous l'égide et avec la participation active du Groupe Coopératif Français sur la LLC. Les patients recevront de l'inécalcitol par voie orale tous les jours pendant au moins six mois et/ou jusqu'à progression de la maladie.

#### ✓ **Hyperparathyroïdisme secondaire**

Les glandes parathyroïdes sécrètent la parathormone (PTH) qui joue un rôle important dans la régulation de la concentration de calcium dans le sang (calcémie). Quand la calcémie tend à baisser, la sécrétion de PTH augmente pour contrebalancer cette hypocalcémie en stimulant la mobilisation du calcium à partir des réserves constitutives des os et en augmentant la réabsorption de calcium par le rein. Dans le cas d'insuffisance rénale chronique, ce dernier mécanisme fonctionne peu ou pas du tout, ce qui conduit à une tendance persistante à l'hypocalcémie contre laquelle une sécrétion accrue et prolongée de PTH tend à lutter aux dépens de la charge minérale des os. Cette situation pathologique s'appelle l'hyperparathyroïdisme secondaire, et a des conséquences néfastes de décalcification du squelette, ce qui justifie la mise en œuvre d'un traitement.

Les dérivés de la vitamine D, naturels comme le calcitriol, ou optimisés chimiquement comme le paricalcitol (analogue de la vitamine D2, et non pas D3), ont démontré leur efficacité par voie intraveineuse et par voie orale pour diminuer le niveau de PTH, et ses conséquences sur le squelette. L'inécalcitol est un dérivé du calcitriol ; son impact est moindre sur le métabolisme du calcium, mais son activité directe sur la sécrétion de PTH n'a jamais été investiguée. Il se pourrait que, comme le paricalcitol, l'inécalcitol puisse être utilisé dans l'hyperparathyroïdisme secondaire. Cette indication nécessiterait des études cliniques spécifiques chez l'homme, ce qui ne correspond pas aux priorités de développement d'HYBRIGENICS Pharma. En revanche, ce domaine d'application pourrait intéresser des partenaires spécialisés en néphrologie.

### **6.1.3. HYBRIGENICS Services**

HYBRIGENICS a été fondée à l'époque où la génomique battait son plein sur une technologie permettant d'étudier non pas les gènes mais les protéines. La connaissance du mécanisme d'action des protéines permet une meilleure compréhension de la vie cellulaire et de ses éventuels dérèglements. C'est la base de la protéomique, nouvelle science particulièrement appropriée pour la mise au point de médicaments plus ciblés et pour l'amélioration des rendements de la biomasse tant pour l'alimentation humaine que pour la production de bio-énergies.

L'entité HYBRIGENICS Services propose à l'ensemble des acteurs des sciences de la vie un accès en service à ses plateformes technologiques. Celles-ci regroupent les outils nécessaires à la découverte et la caractérisation fine des interactions entre protéines, localement ou au niveau de la cellule entière, à l'analyse bioinformatique des données ainsi générées afin d'en faciliter l'exploitation et enfin à l'identification de petites molécules chimiques susceptibles d'agir sur ces interactions.

#### **6.1.3.1. Le rôle central des protéines et de leurs interactions**

##### ✓ **De l'importance des protéines dans le monde du vivant**

L'âge d'or de la génomique, qui avait débuté en mai 1992 avec le séquençage complet du chromosome III de la levure de boulangerie, a culminé avec la publication de la séquence du génome humain en février 2001. La connaissance du génome humain n'a pas apporté toutes les réponses que l'on pouvait espérer sur le fonctionnement des organismes et des cellules qui les composent.

En effet, ce sont les protéines, les produits de l'expression des gènes, qui opèrent dans une cellule. Comprendre ce qu'elles font et la manière dont elles le font constitue une étape majeure pour l'avancée des sciences du vivant.

Ainsi, même si les cellules qui composent un organisme possèdent le même génome, elles n'expriment pas forcément les mêmes protéines. La chenille et le papillon qu'elle deviendra illustrent ce concept : un seul génome pour chacune des cellules de ces deux organismes très différents, mais deux protéomes. Soit l'ensemble des protéines présent dans un type cellulaire donné dans un état donné à un moment donné.



✓ **La protéomique fonctionnelle**

La fonction de la plupart des protéines s'établit à travers le réseau complexe de leurs interconnexions. L'ensemble des interactions physiques possibles entre les protéines d'un organisme, d'un organe ou d'une cellule caractérise son interactome. Le décryptage de l'interactome apporte des informations clés non seulement sur chaque protéine mais également sur les réseaux qu'elles constituent entre elles. Pour chaque protéine du réseau, la découverte de nouveaux partenaires donne une information propre à identifier ou à approfondir la fonction de cette protéine.

HYBRIGENICS offre des services permettant le décryptage des interactomes à petite ou grande échelle.

Résoudre un interactome, revient à élucider les réactions en chaîne intervenant entre les différentes protéines d'une cellule régulant sa vie en réaction à son milieu ambiant. Comprendre la fonction et le mode de fonctionnement de chacune des protéines qui le composent, est le champ d'étude de la protéomique fonctionnelle.

La connaissance de la fonction d'une protéine et de ses interactions permet de développer de nouveaux médicaments. En effet, la cible d'un médicament est une protéine positionnée en amont (« récepteur ») ou en bout d'une chaîne de signaux impliquée dans une maladie. La connaissance spécifique de la fonction d'une protéine dans une chaîne de signaux permet ainsi de mieux prédire les effets primaires et secondaires induits lorsqu'une molécule active la ciblera.

Une telle stratégie s'applique aussi à toute industrie basée sur la connaissance du vivant.

6.1.3.2. *Un savoir faire technologique unique*

✓ **La technologie du criblage double-hybride en levure**

Les méthodes biochimiques d'identification des interactions protéine-protéine sont difficiles à mettre en œuvre à haut débit et se limitent aux organismes dont la manipulation génétique est facile.

Afin d'éviter d'avoir recours à une méthode biochimique complexe, en 1989, le professeur Stanley FIELDS (State University New York, Etats-Unis) a imaginé utiliser la levure de boulangerie (*Saccharomyces cerevisiae*) comme un tube à essais capable de révéler la ou les interactions entre deux protéines. Cette technique est appelée « double-hybride en levure » (« yeast two-hybrid » ou encore « Y2H »). Ainsi comme depuis plus de 4.000 ans pour la fabrication du pain, la levure est notre auxiliaire.

Pour mettre en œuvre cette technique, sont exprimées dans la levure :

- une protéine appât (celle que l'on veut étudier),
- et une protéine proie (celle que l'on veut tester comme partenaire éventuel).

Le système est fait de telle manière que si l'appât et la proie interagissent, alors la levure va pousser sur un milieu de culture approprié. Elle permet de réaliser une expérience de protéomique fonctionnelle complexe avec des outils simples de microbiologie et de génomique. La technique du double hybride est rapidement devenue une méthode de choix pour l'identification des interactions entre protéines.

✓ **La version optimisée ULTimate Y2H™**

Dans le milieu des années 90, à l'initiative de l'équipe du Dr. Pierre LEGRAIN au sein de l'Institut Pasteur de Paris, des améliorations qualitatives et quantitatives de la technique ont été réalisées et ont été le point de départ de la plateforme de protéomique fonctionnelle d'HYBRIGENICS.

En utilisant le croisement (« mating » en anglais) entre cellules de levure de type sexuel opposé, le nombre de tests d'interactions binaires réalisables en une seule expérience a été augmenté de 10 à 50 fois. Ainsi chaque expérience réalisée par HYBRIGENICS met en présence de la protéine à étudier quelques 97 millions de partenaires potentiels en moyenne. La profondeur de cette analyse rend possible l'utilisation de banques de fragments protéiques de très grande complexité. L'ensemble du protéome devient alors accessible à l'analyse, y compris pour les organismes complexes comme l'homme ou les plantes. Le criblage exhaustif de la banque permet une saturation génétique du processus de criblage et une analyse statistique des résultats. De plus, cette technologie permet à HYBRIGENICS Services d'obtenir directement en sortie de cribles l'identification du domaine d'interaction entre les partenaires. Il s'agit d'une information fonctionnelle déterminante pour étudier de manière détaillée la fonction des partenaires protéiques. Ce domaine d'interaction, appelé SID® (Selected Interacting Domain), est également un point d'entrée pour l'analyse structurale et pour la construction d'essais biologiques visant à rechercher des inhibiteurs d'interaction entre protéines.

La qualité de ce travail a été validée par la publication de plus d'une centaine d'articles scientifiques par HYBRIGENICS, ses collaborateurs et ses clients depuis 2001. Pour exploiter au mieux cette capacité de criblage, HYBRIGENICS a développé une technique très performante de construction de banques de domaines de protéines permettant l'expression de ces domaines dans la levure (plus de 10 millions de clones primaires sont générés pour chaque banque). La constitution d'un outil industriel qui permet l'identification et l'analyse du nombre important de clones obtenus est venue compléter le dispositif. Il constitue notre plateforme de génération de carte d'interaction protéine-protéine (Protein Interaction Map, PIM®, Cf paragraphe 6.1.3.4 du présent document).

#### *6.1.3.3. Les plateformes de production*

##### ✓ **Une plateforme automatisée**

A partir d'expériences conduites à l'échelle du laboratoire, HYBRIGENICS a mené un travail de développement de procédés afin de standardiser l'ensemble des processus mis en œuvre et de les optimiser. Ce travail a été conduit en 2001 et 2002 afin d'augmenter la qualité, la productivité et de réduire les coûts des consommables pour la réalisation de chaque expérience de criblage double hybride. HYBRIGENICS a notamment conduit l'automatisation des étapes d'identification des proies qui sont réalisées en plaque de 96 et 384 puits, sur des robots de pipetage en micro-volume. Ces étapes sont tracées et contrôlées par un système de code barre. Un système automatisé de contrôle qualité a par ailleurs été établi. Celui-ci est réalisé par analyse parallèle d'un certain nombre de clones et confrontation des résultats avant livraison.

Pour mener à bien cette étape d'industrialisation, HYBRIGENICS a conçu une plateforme informatique (PIMBuilder®) dédiée à l'identification des interactions entre protéines. Ce LIMS (Laboratory Information Management System) assure un suivi complet de la production des données biologiques. Il permet une traçabilité de l'ensemble des expériences menées sur chaque clone, génère et contrôle les codes à barre.

Bien au-delà de la gestion de la production des données, PIMBuilder® est aussi un outil d'analyse et de gestion des données d'interactions entre protéines. Il permet la conduite des expériences depuis la phase de définition des projets (cribles) jusqu'à l'analyse des résultats et la production des livrables clients. En particulier, grâce à la redondance et à la saturation génétique (procédé ULTImate), HYBRIGENICS a construit un modèle de probabilité ainsi qu'une heuristique d'analyse propriétaires qui permettent d'assigner un score qualitatif de confiance à chaque interaction. Ce score, le PBS® (Predicted Biological Score), a été validé par des publications et articles scientifiques dans des revues internationales de grande renommée. Il offre aux chercheurs d'HYBRIGENICS et à ses clients une présélection des protéines identifiées qui s'avère décisive dans le processus de découverte de nouvelles fonctions biologiques et de nouvelles cibles thérapeutiques.

##### ✓ **Une plateforme ISO 9001 version 2008**

Lorsque le choix a été fait de proposer la plateforme d'identification d'interactions d'HYBRIGENICS sous forme d'activité de service, le positionnement retenu a été celui de prestations de haute qualité, à forte valeur ajoutée pour les clients. Pour valoriser les efforts constants réalisés sur la qualité de ses services, HYBRIGENICS Services a souhaité obtenir une certification reconnue internationalement. La norme ISO 9001 : 2008 a été privilégiée, norme très orientée vers la satisfaction du client et qui convient ainsi parfaitement à une activité commerciale à très fort contenu scientifique. Pour obtenir cette certification internationale, un système de management de la qualité (SMQ) qui s'appuie sur plus de 200 procédures et modes opératoires a été mis en place. Au-delà du processus de production qui porte sur la réalisation des expériences et analyses bioinformatiques pour les clients, la certification s'étend à l'ensemble de la relation client (vendre et livrer) ainsi qu'à tous les processus supports (Préparations des milieux, Production des banques, Ressources Humaines, Métrologie et IT). Des audits internes périodiques permettent de piloter le progrès et de s'assurer du bon fonctionnement du SMQ. De plus chaque année la Direction passe en revue l'ensemble des éléments du SMQ et établit

les orientations de la politique qualité pour l'année à venir. La certification est délivrée pour trois ans avec un contrôle annuel par un organisme certificateur. HYBRIGENICS est l'une des rares sociétés de services de biotechnologie disposant de la certification ISO 9001 : 2008.

Pour le renouvellement de la certification en 2008, HYBRIGENICS Services a amélioré son SMQ en utilisant un système informatique WIKI alliant réactivité et traçabilité. Ce système qualité est également le garant de la pérennité de la plateforme de services. Mais au-delà du référentiel et de la certification, la satisfaction client s'établit à plus de 91 %, ce qui est exceptionnel pour une activité de services. Ce taux de satisfaction est la marque du haut niveau de service proposé et de la qualité des résultats obtenus, et suit la méthodologie suivante :

Un questionnaire de satisfaction est envoyé systématiquement à chaque client quelques semaines après la livraison de ses résultats.

5 aspects de la prestation sont évalués :

- La qualité du suivi commercial du projet
- La qualité du suivi technique et scientifique du projet
- La qualité des résultats
- Le temps de réalisation du projet
- La qualité globale de la prestation.

4 niveaux de satisfaction sont possible pour chacun de ces 5 aspects : très satisfait, satisfait, peu satisfait, pas du tout satisfait.

Le taux de satisfaction globale est de 92%, combinant les clients « très satisfaits » et « satisfaits » de 2004 à 2011 (sur une base de 355 questionnaires reçus).

#### ✓ **Les outils et la plateforme de criblage chimique**

- *Le développement d'essais biologiques*

La Société a construit une suite d'outils permettant d'établir très rapidement à partir d'une interaction choisie dans une PIM® (Protein Interaction Map) un test de criblage de petites molécules. Ce test peut être établi :

- soit dans une souche de levure de double-hybride perméable (propriété d'HYBRIGENICS) et dédiée au criblage de petites molécules
- soit *in vitro*. Pour les tests *in vitro* les SID® sont produits et les interactions sont détectées par une méthode de transfert de fluorescence en temps résolu.

- *L'évaluation et la valorisation des hits identifiés*

Cette étape comprend aussi bien la réalisation d'essais biochimiques et cellulaires, que la gestion de sous-traitance / conseil pour les aspects de chimie médicinale, pharmacocinétique, toxicologie et études *in vivo*.

- *Les spécificités de notre chimiothèque*

HYBRIGENICS a constitué une chimiothèque diversifiée (banque de molécules chimiques et naturelles) pour ses propres efforts de recherche interne. Il a été décidé de l'optimiser à 100.000 composés et de la compléter par une chimiothèque de substances naturelles afin d'offrir aux clients d'HYBRIGENICS Services un maximum de « hits » par nombre de composés criblés et donc de réduire les coûts de réalisation de l'opération.

Un des avantages compétitifs de la chimiothèque d'HYBRIGENICS Services est qu'elle est constituée uniquement de composés issus de sources commerciales et donc non biaisée par de la chimie propriétaire. Afin d'optimiser la sélection parmi les millions de composés d'origine commerciale, HYBRIGENICS a développé avec des partenaires extérieurs des méthodes de sélection très innovantes pour sa chimiothèque généraliste. Par ailleurs un sous-groupe représentatif de 10.000 composés (parmi les 100.000) a été constitué afin de proposer une offre intermédiaire.

HYBRIGENICS a très tôt adossé à la plateforme technologique de criblage à haut débit (HTS) de petites molécules, une plateforme conçue et réalisée par le Département Bioinformatique, en charge d'une partie de l'automatisation, du suivi qualité et de la traçabilité des lots de composés en plaques. Cette plateforme, DiscoverHit™, héberge toute une panoplie d'outils facilitant notamment l'intégration de composés dans notre base de données propriétaire HitDB et autorise également la recherche par sous-structure. Le cœur du système abrite surtout les algorithmes et procédures responsables des différentes étapes de traitement statistique qui permettent de révéler les « hits » en partant des données brutes provenant des cribles.

#### 6.1.3.4. *Les outils et produits bioinformatiques : des facteurs clés de succès*

La bioinformatique est au cœur des projets d'HYBRIGENICS. En réunissant des expertises dans l'ingénierie d'applications informatique et en bioinformatique, HYBRIGENICS a développé des concepts et des outils nécessaires à l'analyse et la compréhension de données complexes produites en masse. Elle a permis de mener à bien l'industrialisation de ses plateformes technologiques et soutient la réalisation de ses projets internes.

#### ✓ **Le LIMS PimBuilder® : la production Y2H service**

L'amélioration continue de notre processus de production des cribles ULTImate Y2H™ est soutenue par un LIMS en maintenance évolutive continue afin d'intégrer des nouveaux produits comme 'MBmate Y2H' ou '1-by-1 HTRF'. Le LIMS est la clé de voûte du suivi de la production des ULTImate Y2H. Constitué d'une base de données relationnelle, il permet un contrôle qualité de premier ordre (indicateurs de production, statistiques) et a été moteur dans l'obtention puis les renouvellements successifs de notre certification ISO9001.

✓ **La collection de PIMs d'HYBRIGENICS : un actif important et riche d'interactions inédites**

Les milliers de cribles réalisés par HYBRIGENICS constituent aujourd'hui une réelle avancée au grand projet d'établissement des interactomes, notamment humain (~55.000 interactions humaines à HYBRIGENICS). En testant plus de 400 milliards d'interactions potentielles, HYBRIGENICS est un acteur majeur du domaine de la protéomique. HYBRIGENICS a ainsi répertorié et stocké 550.000 clones abritant des couples d'interactants représentatifs pour la plupart d'un domaine d'interaction particulier (ou «SID®») constituant une des plus grandes collections de domaines d'interactions clonés. La construction progressive de plus de 50 banques de cDNA représentant une très grande diversité d'organismes (*Homo sapiens*, rongeurs, bactéries, levure et autres organismes modèles, virus, plantes) nous permet de toucher l'ensemble des problématiques des sciences du vivant tant dans le domaine pharmaceutique que cosmétique et agro-alimentaire.

✓ **L'annotation fonctionnelle des gènes : un enrichissement de nos résultats**

HYBRIGENICS contribue à parfaire la connaissance des gènes déjà connus en leur adjoignant une information sur leur capacité de nouer des interactions avec d'autres protéines. 30.000 de ces gènes sont ainsi répertoriés dans la base de données d'HYBRIGENICS, connectés au cœur d'un réseau de près de 90.000 interactions. Cette « sociologie » des protéines est une clé de la compréhension des systèmes biologiques constitués de réseaux d'interactions.

Une des caractéristiques appréciées de nos clients est le calcul d'un score de confiance associé à l'interaction (PBS®, Predicted Biological Score). Le classement hiérarchique des résultats de cribles établi sur la base de ce score est vite devenu indispensable au biologiste client de nos services.

Pour aller plus loin dans l'organisation hiérarchique et la validation des protéines d'intérêt, nous proposons à nos clients l'annotation fonctionnelle des partenaires obtenus dans un crible. La plateforme PIMBuilder® abrite des procédures automatiques en charge de l'annotation des gènes de notre référentiel, effectuée en croisant nos résultats avec des bases de données publiques correspondant aux informations recherchées : Genbank (le catalogue des gènes et protéines), PubMed (base de données de références bibliographiques), OMIM (maladies génétiques), InterPro (base de domaines fonctionnels des protéines d'interactions connus), GO («Gene Ontology») et la PDB (recensement des structures 3D des protéines).

✓ **PIMRider® : l'outil dédié à l'exploration fonctionnelle des PIMs et des réseaux métaboliques ou de signalisation.**

HYBRIGENICS, pour sa propre recherche ou dans le cadre de partenariats et de collaborations, a construit de grandes cartes d'interactions (PIM®) sur le cancer (partenariat avec Servier), sur l'interactome du muscle (Généthon) et sur la voie de débiquitination en oncologie (recherche interne des USP). La complexité de ces PIM qui peuvent regrouper plusieurs centaines de cribles et par conséquent des milliers d'interactions et autant de gènes impliqués, nous a conduits à doter le biologiste d'outils performants et conviviaux. Le département Bioinformatique d'HYBRIGENICS a donc imaginé et développé la plateforme PIMRider® pour accompagner le scientifique dans l'exploration fonctionnelle et la visualisation des réseaux d'interactions. Les interactions, les gènes annotés, les PBS® ou les SIDs sont restitués à travers des interfaces spécialisées : graphique comme PIMviewer® ou interactive comme le DomainViewer® avec l'affichage simultané des domaines InterPro et des SID illustrant ainsi la cartographie fonctionnelle des SID.

Depuis 2009, nous offrons à nos clients une déclinaison du PIMRider qui adjoint à leurs données expérimentales issues de cribles ULTImate Y2H, des données d'interactions tirées de la littérature telles que rassemblées dans certaines bases de données publiques. Ces PIMRider *Littérature* autorisent l'exploration de PIM *étendues*, notamment aux partenaires directs des proies obtenues expérimentalement.

Le PIMRider® (<http://pim.hybrigenics.com>) est une plateforme bioinformatique fonctionnant en mode *SaaS (Software as a Service)*, hébergée à HYBRIGENICS et consultable à distance selon une connexion distante sécurisée sans nécessiter d'installation préalable. La famille des services liés au PIMRider est déclinée suivant une ligne de produits dépendant de son mode d'hébergement, la période de validité de sa licence, la fréquence de mise à jour des données.

✓ **Des réponses bioinformatiques personnalisées qui s'adaptent aux besoins du client**

A plusieurs reprises courant 2009, d'importants clients d'HYBRIGENICS ont manifesté leur volonté de prolonger le partenariat quant à la réalisation de cribles par l'incorporation de certaines de leurs données propriétaires et stratégiques dans nos plates-formes notamment pour enrichir les données d'interactions. Ce faisant, ils témoignent de leur confiance aussi bien envers la politique de sécurité de l'information telle qu'implémentée par l'équipe IT qu'envers l'équipe bioinformatique quant à ses compétences pour valoriser, re-packager et exploiter des données de nature et origine hétérogènes. Par cette valorisation de savoir-faire méthodologiques et techniques, la DSI se positionne au cœur d'une démarche de « SSII bioinformatique » proposant aussi bien services qu'études ou réalisations ad-hoc.

✓ **La relation client à l'interface entre réalisation des produits et gestion commerciale / scientifique.**

Courant 2009 a été mis en place un CRM (ou GRC, Gestion de la Relation Client), un nouveau système d'informations conçu pour faciliter et rendre plus efficace la gestion commerciale et scientifique des projets que nos clients nous

confient. Outre les indéniables avantages attachés à ce type d'outils quant à la rationalisation des tâches, l'uniformité des données saisies et la fluidité des échanges gagnée entre services, cette solution débouche sur de nouvelles opportunités en termes de connaissance et d'analyse de notre base clients afin de leur proposer des produits et services toujours plus adaptés. Les capacités de reporting associées à ces progiciels élargissent le périmètre d'utilisation au décisionnel pour assurer un pilotage affuté et réactif en fonction du contexte économique et du marché.

#### 6.1.3.5. L'offre « HYBRIGENICS Services »

L'offre de services d'HYBRIGENICS a pour ambition d'offrir aux chercheurs des sciences du vivant des outils pour leurs programmes de recherche.

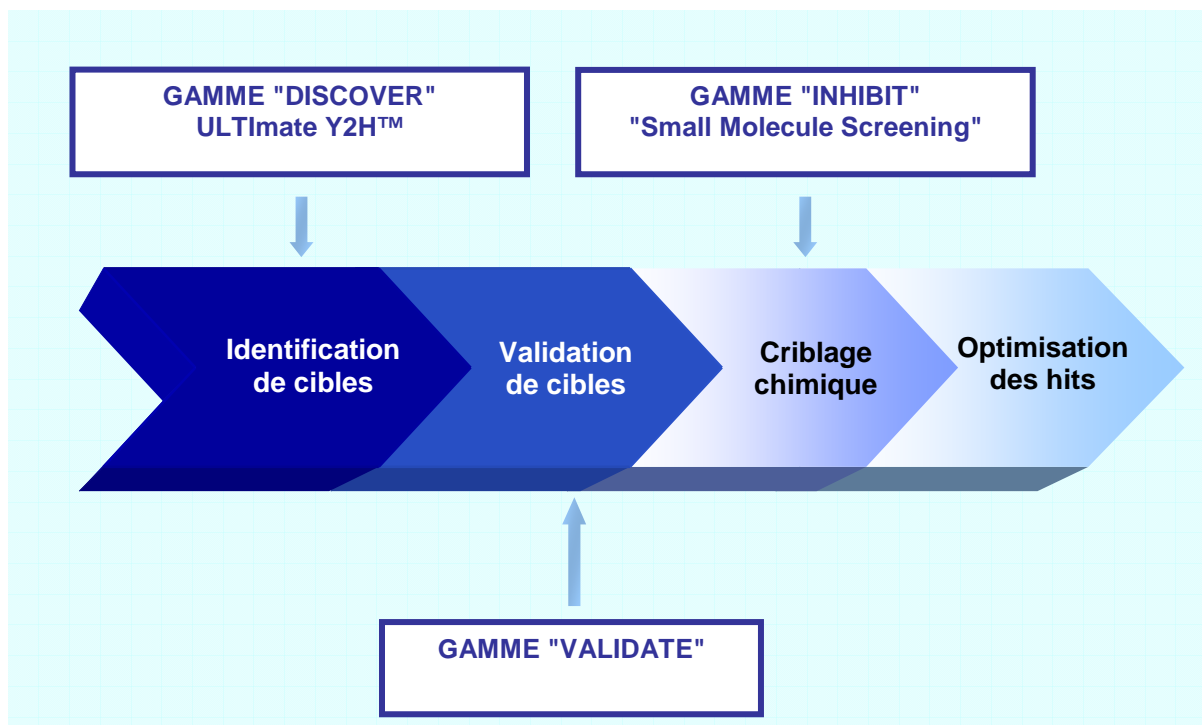
Pour les clients de l'industrie pharmaceutique, cela revient à les aider à identifier de nouvelles interactions entre protéines qui serviront de « cibles » thérapeutiques mais également à chercher de nouvelles molécules chimiques pour inhiber ces cibles.

Ainsi, HYBRIGENICS Services propose trois gammes de services dans le but de :

- 1- Découvrir de nouvelles interactions entre protéines (gamme « Discover »)
- 2- Caractériser une interaction existante (gamme « Validate »)
- 3- Inhiber une interaction entre deux protéines (gamme « Inhibit »)

Historiquement, HYBRIGENICS a démarré en 2003 l'activité de service sur la base de la gamme « Discover » qui représente encore aujourd'hui une large part de notre chiffre d'affaires. En 2005, HYBRIGENICS a lancé la gamme « Validate » qui sert de pont entre la gamme « Discover » et la gamme « Inhibit » lancée en 2006.

Ci-dessous sont illustrées les différentes étapes de la découverte d'un nouveau médicament.



#### ✓ **Discover : une gamme pour découvrir de nouvelles interactions**

L'objectif de cette gamme est de répondre à la question suivante : « quelles sont les protéines qui interagissent avec ma protéine d'intérêt ? ». Pour ce faire, HYBRIGENICS Services met à la disposition des chercheurs du monde entier une technologie sans équivalent de criblage d'interactions protéines à haut débit.

HYBRIGENICS a débuté ses activités de services au mois de septembre 2003. Le premier service à être commercialisé, et qui constitue encore aujourd'hui le service phare d'HYBRIGENICS Services, est ULTimate Y2H (Cf

6.1.3.8. du présent document). Ce service représente 75 % du chiffre d'affaires réalisé au titre de l'exercice 2011. Il appartient désormais à la gamme Discover.

✓ **Validate : une gamme pour valider fonctionnellement une interaction**

A partir de son expertise développée dans la validation des interactions trouvées dans ses propres programmes de recherche, l'entité HYBRIGENICS Services a mis en place cette gamme afin de répondre aux demandes et attentes de ses clients. Les outils ainsi proposés permettent de valider par l'intermédiaire de technologies indépendantes les interactions trouvées en double hybride. La finalité de cette validation est de permettre soit de réaliser de nouveaux cribles double hybride afin d'affiner l'approche d'un réseau de protéines, soit d'orienter les recherches vers le criblage de petites molécules, afin d'identifier des inhibiteurs potentiels des interactions d'intérêt. La gamme « Validate » est le trait d'union qui permet à HYBRIGENICS Services d'accompagner ses clients tout au long de leurs programmes de recherche.

✓ **Inhibit : une gamme pour inhiber une interaction entre deux protéines**

A partir de son expertise biologique, HYBRIGENICS Services développe pour ses clients des essais biochimiques à façon. HYBRIGENICS maîtrise des techniques de fluorescence pour l'identification de petites molécules chimiques actives, en vue de la recherche de nouveaux médicaments.

HYBRIGENICS assure la miniaturisation et l'automatisation de ces essais, en vue de réaliser pour ses clients, grâce à sa plateforme robotisée, des campagnes de criblage à haut débit de chimiothèques de plus de 100.000 composés.

A la suite des criblages, les scientifiques d'HYBRIGENICS accompagnent et conseillent leurs clients pour la mise en place de leur stratégie de « Drug Discovery ».

#### 6.1.3.6. Les avantages compétitifs

✓ **Pour la gamme Discover**

- Une plateforme de recherche des interactions unique au monde qui a exigé des investissements importants matériels comme humains. Les résultats obtenus qualitativement et quantitativement sont très supérieurs aux résultats obtenus avec des techniques classiques ;
- une technologie protégée par un brevet exclusif détenu par l'Institut Pasteur et pour lequel HYBRIGENICS bénéficie d'une licence mondiale exclusive ;
- une plateforme industrielle complète associant les outils de bioinformatique les plus puissants et l'expertise en biologie moléculaire d'HYBRIGENICS. La Société dispose d'outils informatiques facilitant la visualisation et l'interprétation des résultats ;
- une plateforme automatisée qui permet de bénéficier d'économies d'échelle et de produire à grande échelle pour les projets les plus vastes ;
- un service axé sur la qualité et certifié ISO 9000-2008 ;
- une équipe Marketing et Ventes renforcée par la présence de chercheurs de haut niveau, permettant un accompagnement personnalisé des clients, prenant en compte les spécificités de chaque projet.

✓ **Pour la gamme Validate**

- Les outils développés dans cette gamme ont d'abord été conçus pour les besoins de la recherche interne d'HYBRIGENICS et sont donc particulièrement complémentaires des technologies proposées dans la gamme Discover.

✓ **Pour la gamme Inhibit**

- HYBRIGENICS Services dispose d'une chimiothèque originale, très diversifiée, construite pour identifier rapidement des « hits », c'est-à-dire des composés actifs, points de départ de nouveaux candidats médicaments ;
- une position de niche sur le cœur de métier de la société, c'est à dire axée sur la découverte de molécules chimiques capables d'inhiber les interactions entre protéines ;
- un portefeuille de clients existants déjà conquis par la gamme Discover.

#### 6.1.3.7. Les clients

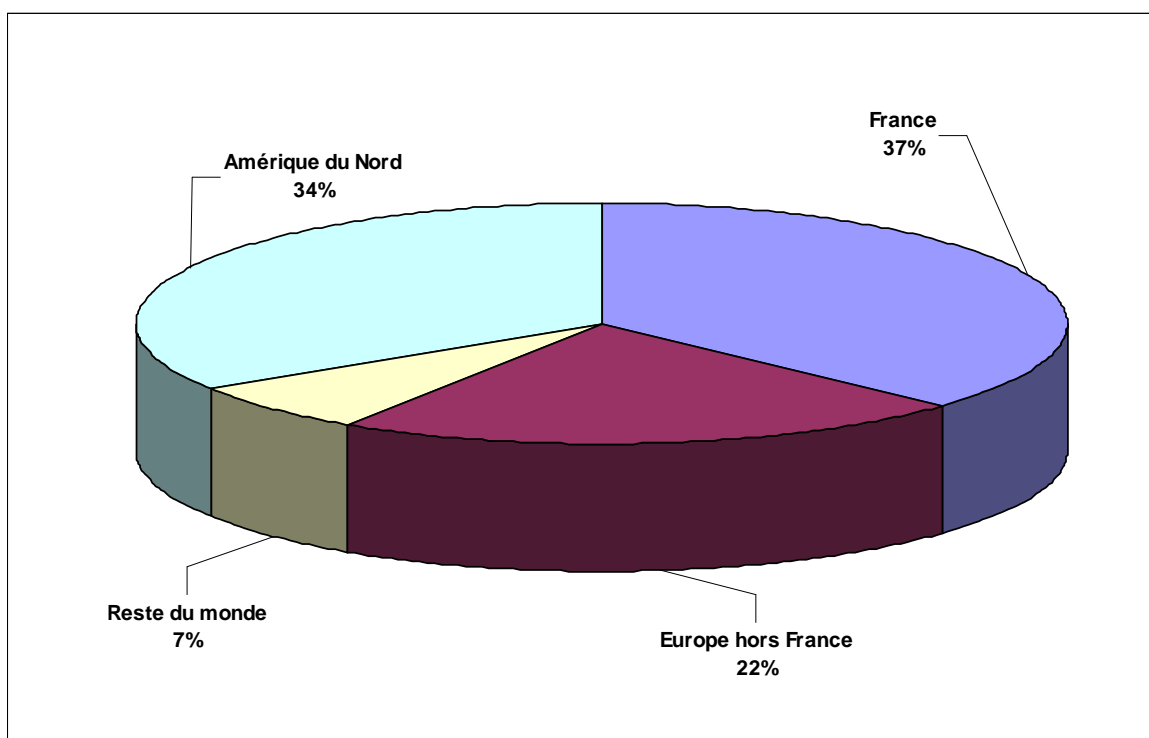


Depuis sa création fin 2003, HYBRIGENICS a convaincu plus de 900 clients à travers le monde. 30 % de nos nouveaux clients sont recommandés par d'anciens clients, et un tiers des projets confiés en 2011 l'ont été par d'anciens clients. Ces deux chiffres témoignent de la satisfaction de nos clients : 92% d'entre eux se disent satisfaits ou très satisfaits des services fournis et des résultats obtenus.

Historiquement, l'activité a démarré grâce au réseau scientifique d'HYBRIGENICS, composé des instituts fondateurs : Institut Pasteur, Institut Curie et Institut Cochin. De par la localisation sur le sol français et la forte notoriété de la société dans les milieux académiques, le marché a surtout crû en France en 2004 et 2005 dès le lancement de l'activité de services.

Depuis 2006, les ventes se sont considérablement développées à l'international, conduisant HYBRIGENICS Services à réaliser 63 % de son activité à l'export en 2011. Aujourd'hui, HYBRIGENICS Services commercialise ses produits dans plus d'une vingtaine de pays.

Le marché français reste le premier marché de la Société en valeur, devant les Etats-Unis et l'Europe. Il convient toutefois de souligner le potentiel de croissance à aller chercher aux Etats-Unis, HYBRIGENICS Services y travaillant constamment depuis plusieurs années, la part du chiffre d'affaires étant passé de 22% en 2008 à 34 % en 2011.



✓ **Origine institutionnelle des clients d'HYBRIGENICS**

La majorité des clients est issue de la filière académique, principalement universitaire. Ils représentent 75 % des ventes. Les clients industriels proviennent de l'industrie pharmaceutique, de la cosmétique et de l'agroalimentaire. Il est attendu que la part du chiffre d'affaires provenant de ces industries croisse dans les années à venir, notamment par l'intermédiaire de la gamme Inhibit.

✓ **Récurrence du chiffre d'affaires**

Depuis sa création, Hybrigenics constate que 40% de ses clients ont recommandé plus tard une nouvelle prestation. Ce taux, assez élevé, indique qu'une partie importante des clients continue d'accorder sa confiance à Hybrigenics, lorsqu'ils ont à nouveau besoin de ses services.

Le délai de récurrence, en revanche, est très variable, car il dépend de la taille des équipes des laboratoires concernés, du nombre de projets, etc. Un chercheur seul peut passer plusieurs années sur les résultats de son crible, tandis qu'une équipe bien fournie peut commander d'autres cribles ou prestations associées dès six mois plus tard.

6.1.3.8. *La compétition*

✓ **Sur la gamme Discover**

HYBRIGENICS Services est à notre connaissance la seule société commerciale française à proposer les services disponibles dans la gamme Discover. A l'international, les compétiteurs sont nombreux. Il s'agit essentiellement de petites sociétés qui proposent ces services : Dualsystems (Suisse), ProteinLinks (Etats-Unis), MCLab (Etats-Unis), Creative Biolabs (Etats-Unis), Panbionet (Corée du Sud). Il peut s'agir également de plateformes académiques au sein d'instituts ou d'universités, proposant majoritairement leurs services aux équipes locales. Il peut s'agir encore des plateformes intégrées aux laboratoires pharmaceutiques, qui réalisent pour leurs propres recherches des criblages double-hybride 'maison'.

Enfin, les revendeurs de kits permettant aux chercheurs d'effectuer eux-mêmes des cribles double-hybride (Clontech, Etats-Unis ; Invitrogen, Etats-Unis) représentent une forme de compétition, bien que n'offrant pas de service proprement dit.

Il est important de noter que la majorité de ces compétiteurs privés ou publics, n'ont pas le même positionnement « haut de gamme » qu'Hybrigenics, tant sur le plan technique qu'en ce qui concerne l'accompagnement des projets.

✓ **Sur la gamme Inhibit**

La concurrence sur ce marché à croissance molle est exacerbée en raison du très grand nombre d'acteurs présents. HYBRIGENICS Services propose une forte différenciation par une approche ciblée sur la recherche d'inhibiteurs d'interactions protéine-protéine. HYBRIGENICS Services souhaite utiliser son image très forte dans le domaine du double hybride pour se constituer une autre niche sur ce marché.

Parmi les principaux concurrents d'HYBRIGENICS Services, on peut citer : Evotec (Allemagne) et Biofocus (Royaume Uni). Ces derniers sont généralistes et proposent des offres intégrées. D'autres sociétés existent comme Cerep (France), qui ne propose pas de chimiothèque et est plutôt spécialisée dans les kinases, ou encore Euroscreen (Belgique) qui est spécialisé GPCR.

#### 6.1.3.9. Publications

Les résultats des cribles réalisés par Hybrigenics Services ont conduit à ce jour à plus de 150 publications dans des journaux scientifiques à comité de lecture, parmi les plus prestigieux et les plus consultés comme Nature, Science, Cell, Plant Physiology, Proceedings of the National Academy of Science (USA), Journal of Biological Chemistry, etc...

Il s'agit essentiellement des publications de nos clients, qui indiquent dans les méthodes de l'article que les cribles double-hybride ont été réalisés par Hybrigenics Services.

Ces publications représentent donc non seulement un gage de la qualité et de la pertinence des prestations réalisées par Hybrigenics Services, mais constituent également un vecteur de promotion de notre activité au sein de la communauté scientifique.

#### 6.1.4. Le capital humain : un atout majeur de la Société

Les ressources humaines d'HYBRIGENICS constituent un atout majeur pour la Société, qui a adopté une politique de fidélisation et de recrutement en accord avec ses exigences. En effet, la Société doit pouvoir disposer de collaborateurs qualifiés présentant de fortes compétences, l'activité d'HYBRIGENICS reposant effectivement en partie sur la qualité et l'efficacité de ses chercheurs.

Le personnel de la Société est en moyenne très qualifié puisqu'il comprend, à fin décembre 2011, 14 docteurs en science sur un effectif de 47 personnes et 25 ingénieurs et diplômés de l'enseignement supérieur bac+3 et bac +4/5. Les effectifs sont constitués en majorité de personnel cadre, 36 cadres étant présents dans l'entreprise.

Afin de conserver et de fidéliser son personnel clé, la Société a par ailleurs mis en place de nombreux outils de fidélisation de ses salariés. Les effectifs sont constitués à hauteur de près de 50 % par des salariés recrutés dans les premières années de la société entre 1998 et 2001 et ils constituent aujourd'hui l'ossature managériale de la société.

L'ensemble des salariés (cadres et non-cadres) bénéficie de primes sur des objectifs annuels et individuels. Pour le personnel de production ces primes sont mensuelles et calculées en fonction de la quantité de cribles produits. Le niveau de ces primes est au minimum de 10 % de la rémunération brute annuelle et peut aller jusqu'à 20 % pour les commerciaux, en dehors des membres du comité de direction. Des entretiens annuels d'évaluation sont organisés chaque fin d'année ; ils permettent de faire un bilan individuel de la performance du salarié sur l'année écoulée et à fixer les objectifs pour l'année à venir.

Depuis sa création la société a mis en place une politique de distribution de valeurs mobilières comme les BSPCE et les stock-options. A partir de 2006, ce sont des plans d'actions gratuites qui ont été émis au bénéfice des salariés de la Société, témoignant de la volonté de la direction de fidéliser toutes les catégories de salariés.

La communication interne est également un facteur contribuant à l'implication et à la motivation des salariés et à ce titre, elle fait l'objet de beaucoup d'attention. Des réunions réunissant l'ensemble du personnel sont organisées chaque trimestre afin de faire le point sur les activités de la société. Enfin, l'intranet fournit une information à jour très utile notamment pour les personnes qui viennent d'être recrutées.

Les chiffres de « turn-over » pour les exercices 2010 et 2011 sont détaillés dans le tableau ci-dessous :

	2010	2011
Arrivées	11	8
Départs	9	5
<b>Mouvement net</b>	<b>2</b>	<b>3</b>

Pour une description sommaire du parcours professionnel des membres du comité de direction, le lecteur pourra consulter le chapitre 17.1 du présent document de référence.

## 6.2 Événements exceptionnels

Les éléments fournis au paragraphe 6.1. du présent document n'ont pas été influencés par des événements exceptionnels.

## 6.3 Dépendance à l'égard de brevets ou licences, de contrats ou de nouveaux procédés de fabrication

Le succès commercial d'HYBRIGENICS dépend, en partie, de sa capacité à obtenir des brevets, en France, en Europe, aux États-unis et ailleurs dans le monde, pour assurer la protection de ses procédés et technologies. HYBRIGENICS recherche donc, à chaque fois que cela est possible, la protection de ses procédés, produits et technologies pour toutes leurs applications potentielles. HYBRIGENICS cherche également à étendre son portefeuille de produits en accédant, au moyen de collaborations ou d'accords de licence, à de nouveaux brevets, savoir-faire ou technologies sur lesquels des tiers pourraient avoir des droits.

La Société ne peut garantir qu'elle sera en mesure de maintenir ses accords de collaboration en vigueur, de conclure de nouveaux accords dans le futur à des conditions acceptables, ni que ces accords produiront les résultats espérés. Même si la Société cherche à obtenir une exclusivité ou négocier des clauses de non-concurrence dans ses accords de collaboration, ces dispositions peuvent ne pas lui apporter une protection suffisante.

Lorsque la Société conclut un accord de collaboration, elle court le risque que son partenaire mette fin unilatéralement à l'accord ou décide de ne pas commercialiser le produit, et ce même s'il pense que ce produit pourrait être un succès.

## 7. ORGANIGRAMME

### 7.1 Description du Groupe

A la date du présent document, HYBRIGENICS ne fait partie d'aucun groupe, et dispose d'une filiale française, dénommée « Hybrigenics Services SAS », et détenue à 100%.

### 7.2 Principales filiales de l'émetteur

A la date du présent rapport annuel, il est indiqué que la Société dénombre une filiale ayant reçu l'ensemble des activités de services de la société par l'approbation d'un traité d'apport partiel d'actifs lors de l'assemblée générale du 25 juin 2010. Cette filiale, détenue à 100%, est constituée de 41 237 actions d'une valeur nominale de 1 euro, soit un capital social de 41 237 euros.

Rémi Delansorne, directeur général d'Hybrigenics SA, est également le Président d'Hybrigenics Services SAS.

Le tableau ci-dessous reporte les principaux indicateurs financiers de la filiale au 31 décembre 2011 :

*En euros*

Filiales et participations	Capital Social	Capitaux propres	Quote-part de capital détenue	Chiffre d'affaires	Résultat du dernier exercice clos
Hybrigenics Services SAS	41 237	715 179	100%	4 053 100	361 099

### 7.3 Principaux flux intra-groupe

Il existe trois natures de flux intragroupe.

#### a) Des refacturations de services

Une convention de prestations de services a été conclue entre Hybrigenics SA et sa filiale, Hybrigenics Services SAS, pour une durée d'un an, renouvelable par tacite reconduction. Il y est prévu que chacune des deux sociétés pourra être amenée à rendre des services à l'autre dès lors que l'une d'entre elles ne dispose pas des ressources nécessaires au sein de son effectif pour réaliser l'une ou l'autre des fonctions mentionnées ci-dessous :

- Informatique / bureautique
- Services généraux
- Comptabilité / Finance
- Ressources humaines

La convention prévoit que les prestations de services réalisées seront facturées à prix coûtant.

Au titre de l'exercice 2011, Hybrigenics SA a facturé à sa filiale la somme de 273 k€, tandis que la filiale facturait à sa maison mère la somme de 219 k€.

#### b) Un bail de sous-location

La filiale est hébergée dans les locaux loués par Hybrigenics SA. Le loyer et les charges locatives s'élèvent pour l'année 2011 à 274 k€.

#### c) Des flux financiers

Une convention de compte courant a été conclue le 30 juin 2010, avec effet rétroactif au 1<sup>er</sup> janvier 2010. Les avances réalisées par l'une ou l'autre des deux entités du Groupe sont rémunérées au taux Euribor 3 mois.

## 8. PROPRIETES IMMOBILIERES, USINES ET EQUIPEMENTS

### 8.1 Propriétés immobilières louées

Implantation	Adresse	Activité sur le site	Superficie	Propriétaire	Informations sur modalités de location		
					Durée	Date de signature	Montant annuel du loyer (HT)
HYBRIGENICS S.A.	3/5 Impasse Reille 75014 PARIS	Siège, recherche fondamentale et appliquée, industrialisation de procédés ou de matériels analytiques, soutien scientifique et technique.	3.180 m <sup>2</sup>	Externe	9 ans (renouvelable) dont 3 ans ferme	01-déc.-09	720 k€

Ce contrat de location contient des clauses d'indexation du loyer prévoyant que ce dernier sera indexé sur l'Indice National du coût de la Construction publié trimestriellement par l'INSEE base 100 au troisième trimestre 1953. Le montant du loyer (et des charges locatives) assumé par la Société au cours de l'exercice comptable clos au 31 décembre 2011 est de 953 milliers d'euros, contre 941 milliers d'euros en 2010. Les conditions de location des locaux sont conformes à celles appliquées dans les contrats de bail de droit commun.

Il est à noter que ce contrat de location autorise la Société à procéder à la sous-location de tout ou partie des locaux loués par elle. Au cours de l'année 2011, HYBRIGENICS a ainsi conclu des contrats de sous-location au profit de sociétés exerçant leurs activités dans le domaine de la biotechnologie : Neovacs, CellVir et Anaconda Pharma. Il est à noter qu'en vertu du contrat de bail principal, toute sous-location ne pourra l'être au maximum que pour la durée restant à courir du bail principal.

### 8.2 Actifs opérationnels liés à l'activité de la Société

#### 8.2.1. Description des laboratoires de Recherche

Au sein d'HYBRIGENICS, l'activité de Recherche est répartie au niveau :

- de deux laboratoires de biologie moléculaire et de biochimie,
- d'un laboratoire de culture cellulaire,
- d'un laboratoire d'analyse,
- et d'un laboratoire de préparation et de trois laboratoires de stockage.

#### ✓ Laboratoires de biologie moléculaire et de biochimie

Dans les laboratoires de biologie moléculaire et de biochimie, des plateformes dédiées à des manipulations spécifiques ont été aménagées. C'est notamment le cas des plateformes dédiées à la manipulation de protéines (purification de protéines, identification de protéines, dosage enzymatique), des plateformes dédiées à la manipulation d'ARN (purification et quantification d'ARN) et à la manipulation in vitro de composés inhibiteurs (profilage biochimique de composés sélectionnés, caractérisation enzymatique).

#### ✓ Laboratoire de culture cellulaire

Le laboratoire de culture cellulaire est de niveau L2, c'est-à-dire qu'il a pour but de garantir la sécurité des travailleurs, des tiers et de protéger l'environnement en prévenant une contamination extérieure. Dans ce laboratoire, des lignées de tumeurs humaines sont utilisées comme modèles dans des expériences de validation de cibles thérapeutiques (par surexpression ou par extinction de gènes) et dans des expériences de pharmacologie (en particulier de profilage cellulaire de composés inhibiteurs). Une dizaine de lignées de tumeurs humaines sont couramment utilisées.

#### ✓ Laboratoire d'analyse

L'analyse phénotypique de ces lignées, notamment l'état du cycle cellulaire, de la prolifération et de l'apoptose cellulaire, est réalisée à l'aide d'un appareil de cytométrie en flux localisé dans le laboratoire d'analyse.

✓ **Laboratoires de préparation et de stockage**

Enfin quatre laboratoires sont utilisés pour la Recherche et la Production et sont constitués de :

- un laboratoire de préparation, équipé d'un lave-vaisselle, de deux autoclaves, d'un four Pasteur et d'un auto préparateur de boîtes de Pétri fournissant l'ensemble des tampons et des milieux,
- trois laboratoires de stockage permettant de conserver à différentes températures (+4°C, -20°C, -80° C, -196°C) le matériel utilisé et généré après chaque expérimentation.

**8.2.2. Description des laboratoires de Production**

Trois laboratoires sont dédiés à l'activité d'HYBRIGENICS Services:

- un laboratoire de biologie microbiologie et de biologie moléculaire équipé d'incubateurs / agitateurs pour la croissance des levures, de centrifugeuses et de spectrophotomètre pour mesurer la croissance des levures,
- un laboratoire de biologie moléculaire où sont préparées les expériences de séquence et de réaction en chaîne par polymérase (PCR) ;
- une pièce robot dans laquelle est réalisé l'ensemble des expériences d'identification des clones ainsi que le criblage de petites molécules.

**8.3 Question environnementale**

La réglementation applicable aux activités de la Société ainsi que les risques environnementaux auxquels elle pourrait être confrontée sont décrits au paragraphe 4.1.5 « Risques industriels et liés à l'environnement » du présent document.

## 9. EXAMEN DE LA SITUATION FINANCIERE ET DU RESULTAT

L'examen de la situation financière de la Société se base sur les états financiers correspondant aux comptes sociaux d'HYBRIGENICS au titre de l'exercice 2009, et aux comptes consolidés au titre des exercices 2010 et 2011.

En effet, avant 2010, Hybrigenics ne tenait qu'une seule comptabilité, qui contenait à la fois les comptes de sa division Pharma et de sa division Services.

Avec l'essor de cette dernière activité, il a été décidé de la filialiser. Une nouvelle entité juridique a donc été créée sous le nom d'Hybrigenics Services SAS, qui a reçu, par apport partiel d'actifs depuis Hybrigenics SA, l'ensemble des éléments d'actif et de passif de l'activité de Services. Cette décision a été votée en Assemblée Générale Extraordinaire le 25 juin 2010, avec effet rétroactif au 1<sup>er</sup> janvier 2010.

N'étant pas soumis à l'obligation de publier des comptes consolidés, Hybrigenics a tout de même retenu cette méthode, car en terme de périmètre, les comptes sociaux 2009 sont parfaitement comparables aux comptes consolidés des années suivantes.

En revanche, quelques écarts apparaissent liés aux différences de traitement comptable entre le règlement 99-02 du Comité de réglementation comptable du 29 avril 1999, qui concerne les comptes consolidés, et les dispositions du Code de commerce et du décret n°83-1020 du 29 novembre 1983, qui régissent l'établissement des comptes sociaux. Les écarts sont les suivants :

- retraitement du crédit-bail : dans le bilan, une immobilisation est constatée à l'actif (valeur brute de 227 k€ au 31 décembre 2010), tandis qu'une dette financière est enregistrée au passif (73 k€). Au niveau du compte de résultat, les redevances de crédit-bail sont annulées et remplacées par des dotations aux amortissements (38 k€), et des charges financières (27 k€). Des explications plus détaillées peuvent être consultées aux notes 4.8 & 5.1 des annexes aux comptes consolidés, dans la partie 20.1 du présent document.

- Provision pour indemnités de départs à la retraite : auparavant mentionnée en annexe, cette somme doit désormais être provisionnée dans les comptes. Ce montant, réactualisé au 31 décembre 2011, s'élève à 130 k€ : cf note 5.9 des annexes aux comptes consolidés, dans la partie 20.1 du présent document.

- Les écarts de conversion actif et passif sont comptabilisés en compte de résultat dans les comptes consolidés.

### 9.1 Situation financière

<i>En milliers d'euros</i>	Comptes sociaux	Comptes consolidés	Comptes consolidés
	31/12/2009 (12 mois)	31/12/2010 (12 mois)	31/12/2011 (12 mois)
Chiffre d'affaires net	4 169	3 735	5 722
Autres produits d'exploitation	429	840	873
Total Charges d'exploitation	9 520	9 440	9 315
Résultat d'exploitation	-4 922	-4 864	-2 720
Résultat financier	-24	-62	-4
Résultat courant avant impôt	-4 946	-4 926	-2 724
Résultat net	-4 194	-4 558	-2 063

Les différentes rubriques mentionnées dans ce tableau sont détaillées dans les paragraphes suivants.

#### 9.1.1 Chiffre d'affaires et autres produits d'exploitation

<i>En milliers d'euros</i>	Comptes sociaux	Comptes consolidés	Comptes consolidés	2011 vs 2010
	31/12/2009 (12 mois)	31/12/2010 (12 mois)	31/12/2011 (12 mois)	
Hybrigenics Pharma	900	400	2 313	478%
Hybrigenics Services	3 269	3 335	3 409	2%
<i>dont export</i>	2 230	2 237	2 167	-3%
<b>Chiffre d'affaires net</b>	<b>4 169</b>	<b>3 735</b>	<b>5 722</b>	<b>53%</b>

### **Exercice 2009**

Malgré un contexte économique difficile, l'année 2009 est une bonne année pour HYBRIGENICS, qui voit son chiffre d'affaires augmenter globalement de 15%.

En détail, l'activité de Recherche continue de bénéficier d'un contrat de sous-traitance important avec les Laboratoires Servier, qui s'est traduit par un chiffre d'affaires de 900 000 euros, en hausse de 50% par rapport à 2008.

L'activité de Services, quant à elle, est en hausse de 8%, ce qui s'explique par différentes raisons : tout d'abord l'essentiel des clients sont académiques (universités, organismes publics de recherche), et sont donc moins touchés par les restrictions budgétaires de la crise ; ensuite un effet de change favorable, la parité euro-dollar s'étant améliorée et concernant 25% du chiffre d'affaires, et enfin une hausse du prix, intervenue en octobre 2008, a produit pleinement ses effets sur l'année 2009, ce qui a conduit à une hausse de 17,7% du prix moyen des cribles entre 2008 et 2009.

Il est également important de noter que les revenus liés à un contrat signé fin Mai avec une multinationale américaine impliquée dans les sciences de la vie ne sont pas inclus dans ce chiffre. En effet, bien que des factures trimestrielles aient été émises et payées, les prestations correspondantes n'ont pas été toutes livrées, et n'ont donc pas été entièrement reconnues au niveau comptable sur l'exercice 2009.

### **Exercice 2010**

Sur 2010, l'activité de services d'Hybrigenics a souffert de la crise économique, dans un contexte de rationalisation des dépenses publiques de recherche-développement. Les clients sont soumis à davantage de pression dans leur processus décisionnel, et retardent également leurs projets.

En conséquence, le chiffre d'affaires n'a augmenté que de 2,1 % au 31 décembre 2010, comparé au 31 décembre 2009.

Pour l'activité de Recherche, Hybrigenics travaille toujours en étroite collaboration avec les Laboratoires Servier, mais avec un contrat plus restreint (400 k€ contre 900 k€ en 2009).

### **Exercice 2011**

2011 a été une très bonne année pour HYBRIGENICS, avec une progression globale de son chiffre d'affaires de 53 %.

En détail, l'activité de Services a connu une légère progression de 2%, ce qui reste une belle performance dans un contexte de crise économique et de rationalisation des budgets de R&D dans le monde entier.

L'activité Pharma quant à elle bénéficie de la signature de l'accord de licence et de collaboration de recherche avec les laboratoires Servier. Signé pour une durée de 3 ans, ce contrat prévoit des dotations annuelles de recherche, ainsi qu'un paiement initial qui constitue la totalité des revenus exceptionnels au titre de l'exercice 2011.

### Autres produits d'exploitation

Il est précisé que les autres produits d'exploitation correspondent pour l'essentiel à :

- des reprises sur amortissements et provisions,
- de la production stockée,
- des subventions d'exploitation,
- des produits liés à la sous-location des locaux occupés par HYBRIGENICS complétés par les facturations des services administratifs et logistiques mis à disposition des sous-locataires.

L'essentiel des autres produits d'exploitation est constitué par les revenus de sous-location.

A ces revenus récurrents s'ajoutent des subventions publiques, le Groupe participant à des projets de recherche nationaux ou européens. Il reconnaît donc des revenus liés au bon déroulement de ces programmes : 61 k€ en 2009, 202 k€ en 2010 puis 312 k€ en 2011.



### 9.1.2 Charges opérationnelles courantes et résultats d'exploitation

<i>Charges d'exploitation (en K€)</i>	<b>Comptes sociaux 31/12/2009 (12 mois)</b>	<b>Comptes consolidés 31/12/2010 (12 mois)</b>	<b>Comptes consolidés 31/12/2011 (12 mois)</b>	<b>2011 vs 2010</b>
Achats de marchandises	1	0	0	-
Achats de matières premières et approvisionnements	566	678	394	-41,9%
Autres achats et charges externes	4 329	4 115	3 953	-3,9%
Impôts, taxes	139	104	150	44,2%
Charges de personnel	3 333	3 364	3 827	13,8%
Dotations Amort & Provisions	1 075	1 002	813	-18,9%
Autres charges	77	177	178	0,6%
<b>TOTAL Charges d'Exploitation</b>	<b>9 520</b>	<b>9 440</b>	<b>9 315</b>	<b>-1,3%</b>

#### Détail des autres achats et charges externes

<i>En milliers d'euros</i>	<b>Comptes sociaux 31/12/2009 (12 mois)</b>	<b>Comptes consolidés 31/12/2010 (12 mois)</b>	<b>Comptes consolidés 31/12/2011 (12 mois)</b>	<b>2011 vs 2010</b>
Sous traitance générale	1 557	1 376	1 309	-4,9%
Locations	1 020	1 078	1 090	1,1%
Entretien et réparation	205	201	137	-31,8%
Assurances	67	53	48	-8,7%
Rémunérations d'interm. et hono.	922	1 018	812	-20,2%
Divers	557	388	556	43,3%
<b>TOTAL</b>	<b>4 329</b>	<b>4 115</b>	<b>3 953</b>	<b>-3,9%</b>

#### Exercice 2009

L'année 2009 est une année de transition en ce qui concerne les dépenses liées aux études de développement de l'inecalcitol. En effet, la majorité des études non cliniques (études pharmaceutiques pour la fabrication des gélules, et études toxicologiques) destinées à compléter et renforcer les résultats cliniques ont été menées majoritairement pendant l'année 2008. Il en résulte une diminution significative des dépenses sur 2009, de l'ordre de 1,2 millions d'euros.

L'étude clinique de Phase IIa s'est normalement poursuivie sur 2009, avec l'inclusion de patients supplémentaires, les seuls coûts engendrés étant ceux de monitoring, et la rémunération des investigateurs.

Enfin, d'une manière générale, un contrôle accru des dépenses a été mis en place, afin de réaliser des économies dans un contexte de crise économique majeure.

#### Exercice 2010

Les charges d'exploitation au 31 décembre 2010 sont légèrement inférieures (à hauteur d'1%) à celles de l'exercice 2009.

Néanmoins, en rentrant dans le détail des lignes, on constate que deux postes ont évolué, les autres restant stables :

- les autres achats et charges externes diminuent de 214 k€, ce qui s'explique par une baisse de la sous-traitance, l'étude clinique de phase IIa s'étant achevée.

- les autres charges augmentent de 100 k€ soit 177 k€ contre 77 k€ l'année précédente. Il s'agit en fait d'un niveau normal de dépenses, en ligne avec 2008, tandis que 2009 était au contraire très bas, à la suite d'une reprise des provisions passées dans le cadre de la licence Pasteur, surévaluées au cours des années précédentes.

En conséquence, le résultat d'exploitation au 31 décembre 2010 affiche une perte moins importante de 58 k€, du fait d'une baisse des dépenses, l'ensemble des revenus étant restés stables.

### **Exercice 2011**

On constate en 2011 une légère baisse de 1,3% des charges d'exploitation en comparaison à l'année précédente. La plupart des postes diminuent, dont principalement les rémunérations d'intermédiaires et honoraires, ce qui s'explique par une moindre activité clinique en début d'année, avant que ne commence au dernier trimestre l'étude de phase II dans le traitement du psoriasis.

Les charges de personnel ont fortement progressé en 2011, à la suite du renforcement des équipes commerciales, marketing et scientifiques pour l'activité de services, et par l'embauche d'un Business Développeur dont le rôle, au sein de l'activité Pharma, est de trouver et mettre en place des partenariats concernant l'inecalcitol.

Au final, le résultat d'exploitation reste négatif mais s'améliore de 44% par rapport à 2010 : comme les charges d'exploitation restent stables, les revenus exceptionnels liés au contrat signé avec les laboratoires Servier ont un effet positif direct sur le résultat.

### **9.1.3 Résultat financier et résultat exceptionnel**

Le résultat financier pour l'année 2009 était légèrement négatif de 24 milliers d'euros. Sur la période 2010, l'essentiel du résultat financier provient des différences négatives de change, d'où un résultat négatif de 62 milliers d'euros.

En 2011, les pertes de changes sont nettement plus faibles, le résultat financier arrivant presque à l'équilibre (-4 k€).

Au 31 décembre 2010, le résultat exceptionnel, négatif à hauteur de 74 k€, est principalement constitué d'une provision pour risque et charge portant sur deux litiges salariaux.

Peu d'éléments exceptionnels se produisent en 2011, si ce n'est la résolution d'un litige salarial qui entraîne la reprise de la provision passée l'année précédente, d'où un résultat exceptionnel positif de 81 milliers d'euros.

### **9.1.4 Résultat net**

Les résultats nets affichés par la Société au cours des exercices 2009, 2010 et 2011 s'élèvent respectivement à - 4 194 milliers d'euros, à - 4 558 milliers d'euros et à - 2 063 milliers d'euros.

D'un point de vue opérationnel, l'ensemble des charges assumées par la Société demeure supérieur au niveau d'activité, la Société affichant en conséquence des résultats négatifs. Cette situation est habituelle pour une société impliquée dans la recherche et le développement pharmaceutique, l'objectif des efforts engagés par la Société devant générer des revenus à moyen terme au travers d'accords de licences ou de partenariats relatifs à la réussite de l'un ou l'autre de ses programmes de recherche et développement.

## **9.2 Facteurs de nature gouvernementale, économique, budgétaire, monétaire ou politique pouvant influencer sensiblement les opérations de la Société**

A l'exception des aspects réglementaires qu'HYBRIGENICS se doit de respecter dans le cadre de ses activités (voir paragraphe 4.3.1. du présent document « Cadre réglementaire applicable aux activités de la Société » et paragraphe 4.3 du présent document « Risques liés à la réglementation applicable et à son évolution »), aucun autre facteur de nature gouvernementale, économique, budgétaire, monétaire ou politique n'a eu ou n'est susceptible d'influer sensiblement, de manière directe ou indirecte, sur les opérations d'HYBRIGENICS.

## 10. TRESORERIE ET CAPITAUX

### 10.1 Informations sur les capitaux, liquidité et sources de financement du groupe

Hybrigenics bénéficie de différentes sources de financement, tel qu'on peut le voir dans les tableaux ci-dessous :

<i>En milliers d'euros</i>	<b>Comptes sociaux 31/12/2009</b>	<b>Comptes consolidés 31/12/2010</b>	<b>Comptes consolidés 31/12/2011</b>	<b>2011 vs 2010</b>
Capitaux propres	2 719	-315	-399	-27%
Autres fonds propres	2 319	3 190	3 130	-2%
Dettes financières	72	241	801	232%

Le Groupe ayant eu recours à de nombreuses et différentes sources de financement depuis sa création, le tableau synthétique présenté ci-dessous récapitule l'ensemble des financements reçus sur les 3 dernières années, ainsi que sur l'exercice en cours :

	<b>2009</b>	<b>2010</b>	<b>2011</b>	<b>2012*</b>	<b>Total</b>
Augmentations de capital (placements privés)	2 758	1 550	1 979	3 800	10 087
Bons de souscription d'actions (BSA)	64	0	0	0	64
Avances Oseo	0	800	0	0	800
Emprunts	0	0	650	0	650
Compensation de créances	225	33	0	0	258
<b>Total</b>	<b>3 047</b>	<b>2 383</b>	<b>2 629</b>	<b>3 800</b>	<b>11 859</b>

\* Situation au 31 mai

#### ➤ Financement par le capital

Les évolutions des postes composant les capitaux propres de la Société HYBRIGENICS sont détaillées ci-dessous en deux parties : l'année 2009, sur la base des comptes sociaux, et les années 2010 & 2011, sur la base de comptes consolidés, dont les règles sont différentes.

*En milliers d'euros*

<b>Variation des Capitaux Propres</b>	<b>Capital Social</b>	<b>Prime d'émission</b>	<b>Réserves</b>	<b>Report à nouveau</b>	<b>Résultat de l'exercice</b>	<b>TOTAL</b>
<b>Bilan au 31 décembre 2008</b>	<b>1 014</b>	<b>53 771</b>	<b>0</b>	<b>(44 553)</b>	<b>(6 366)</b>	<b>3 866</b>
Exercice de BSA	2	62				64
Compensation de créance	8	217				225
Création d'actions gratuites (b)	18	(18)				0
Augmentation de capital (a)	115	2 643				2 758
Affectation résultat exercice précédent				(6 366)	6 366	0
Résultat de la période					(4 194)	(4 194)
<b>Bilan au 31 décembre 2009</b>	<b>1 157</b>	<b>56 675</b>	<b>0</b>	<b>(50 920)</b>	<b>(4 194)</b>	<b>2 719</b>

(a) Les frais relatifs à l'augmentation de capital ont été imputés sur le montant de la prime d'émission afférente. Cette méthode constitue la méthode préférentielle.

(b) La création d'actions gratuites a été réalisée par imputation sur la prime d'émission, conformément à la décision prise par le Conseil d'administration.

Au cours de l'exercice 2009, les BSA attribués en 2007 sont arrivés à échéance, et n'ont majoritairement pas été exercés, leur prix d'exercice étant supérieur au cours de bourse de la société.

Les autres variations de capitaux propres sont les suivantes :

- création d'actions gratuites pour 18 k€

- augmentations de capital par compensation de créance : il s'agit d'une part du règlement d'une ancienne créance détenue par LSP, notre actionnaire de référence, pour un montant de 125 k€ converti en actions, et d'autre part, d'une dette (100 k€) payée en actions auprès du fonds Yorkville Global Advisors, selon les termes d'un contrat signé en septembre 2009, qui prévoit la mise à disposition, par Yorkville, d'une ligne de crédit de 5 millions d'euros sur 3 ans, disponible par tranches, à la discrétion d'Hybrigenics.

- augmentation de capital : par tirage d'une première tranche de 80K€ sur le contrat Yorkville, décrit précédemment.

La société a également profité d'une embellie sur les marchés boursiers pour procéder à un placement privé, qui lui a permis de récolter la somme de 2,810 millions d'euros en décembre 2009, auprès d'investisseurs qualifiés.

L'évolution des capitaux propres du Groupe au cours des exercices 2010 & 2011 est retracée dans le tableau ci-dessous, qui reprend les soldes au 31 décembre 2009 sous une forme consolidée, les retraitements de consolidation entraînant quelques différences avec le tableau ci-dessus.

*En milliers d'euros*

Variation des Capitaux Propres	Capital Social	Prime d'émission	Réserves	Report à nouveau	Résultat de l'exercice	Autres	TOTAL
<b>Capitaux propres au 31 décembre 2009</b>	<b>1 157</b>	<b>56 675</b>	<b>0</b>	<b>(50 977)</b>	<b>(4 196)</b>	<b>0</b>	<b>2 659</b>
Création d'actions gratuites (a)	4	(4)					0
Compensation de créance	2	31					33
Augmentation de capital	84	1 466					1 550
Affectation résultat exercice précédent				(4 196)	4 196		0
Résultat de la période					(4 558)		(4 558)
<b>Capitaux propres au 31 décembre 2010</b>	<b>1 247</b>	<b>58 168</b>	<b>0</b>	<b>(55 173)</b>	<b>(4 558)</b>	<b>0</b>	<b>(315)</b>
<b>Capitaux propres au 31 décembre 2010</b>	<b>1 247</b>	<b>58 168</b>	<b>0</b>	<b>(55 173)</b>	<b>(4 558)</b>	<b>0</b>	<b>(315)</b>
Création d'actions gratuites (a)	1	(1)					0
Augmentation de capital	149	1 830					1 979
Affectation résultat exercice précédent				(4 558)	4 558		0
Résultat de la période					(2 063)		(2 063)
<b>Capitaux propres au 31 décembre 2011</b>	<b>1 397</b>	<b>59 997</b>	<b>0</b>	<b>(59 730)</b>	<b>(2 063)</b>	<b>0</b>	<b>(399)</b>

(a) La création d'actions gratuites a été réalisée par imputation sur la prime d'émission, conformément à la décision prise par le Conseil d'administration.

Au cours de l'exercice 2010, plusieurs tirages sur la ligne de crédit Yorkville ont été effectués, pour un total de 1 550 k€. Les autres mouvements concernent la création d'actions gratuites, une compensation de créances et l'affectation du résultat 2009 au report à nouveau.

L'année 2011 a connu les habituels tirages sur la ligne de crédit Yorkville, qui ont représenté ainsi une augmentation de capital d'1,7 millions d'euros, tandis qu'une autre augmentation de capital, dite « TEPA », était réalisée en septembre pour 294 k€.

En mars 2012, la Société a procédé à une augmentation de capital par placement privé, pour 3,3 millions d'euros. Cette opération a pour but de financer une nouvelle étude clinique de Phase II testant l'efficacité de l'inécalcitol par voie orale chez des patients souffrant de leucémie lymphoïde chronique (LLC). En parallèle de cette levée de fonds, la Société a en effet obtenu l'autorisation de l'Agence Nationale de Sécurité du Médicament pour démarrer cette étude.

Remarque importante sur les capitaux propres : ils sont négatifs aussi bien dans les comptes consolidés que dans les comptes sociaux, à hauteur de 915 163 euros dans ces derniers. Cette situation a été dûment constatée lors de l'assemblée générale du 17 juin 2011, qui s'est prononcée pour la poursuite des activités de la Société. Pour rappel, la loi laisse un délai de 2 ans à la Société pour reconstituer ses capitaux propres.

#### ➤ Autres fonds propres

Il s'agit ici d'avances remboursables reçues de différents organismes publics, concernant aussi bien les programmes de recherche (USP, inécalcitol) que l'activité de services, via des contrats COFACE de prospection de nouveaux marchés. Pour le détail de ces avances, se référer au chapitre 20.1, point 5.7.

#### ➤ Financement par emprunt

Le montant total de la dette financière affichée au bilan au 31 décembre 2009, pour 71 milliers d'euros, représente des fonds reçus en dépôt de garantie de la part des sous-locataires.

A ces dépôts de garantie s'ajoutent, au titre de l'année 2010, une dette correspondant à un retraitement comptable.

En effet, un contrat de crédit-bail a été signé en mai 2010, afin de financer le renouvellement complet de l'infrastructure informatique (serveurs et sauvegarde des données). La présentation de comptes consolidés impose de retraiter ce contrat de la manière suivante : le matériel figure en immobilisation corporelle, tandis que sa contrepartie figure en dette. C'est ce qui explique la forte augmentation du poste des dettes financières entre le 31 décembre 2009 et le 31 décembre 2010. Pour plus de détails comptables sur ce retraitement, le lecteur pourra se référer au paragraphe 4.8 du chapitre 20.1.

Enfin, en 2011, un emprunt financier vient s'inscrire au bilan pour la première fois. Il s'agit d'un prêt à taux zéro accordé par Oséo afin de financer l'étude clinique de phase II dans le traitement du psoriasis. Ce prêt est remboursé par échéances trimestrielles, qui débuteront une année après le versement initial des fonds.

➤ Autre source de Financement

Hybrigenics a signé avec le fonds d'investissement américain Yorkville un contrat qui met à disposition d'Hybrigenics une ligne de crédit de 12 millions d'euros jusqu'en septembre 2013. Fonctionnant par tirages successifs plafonnés à 200 000 euros, et initiés à la seule demande d'Hybrigenics, les sommes reçues sont payées par émission d'actions, avec une réduction de 5% sur le cours moyen quotidien pondéré des volumes le plus bas d'une période de 5 jours suivant la demande de tirage. Le délai minimum entre deux tirages est d'environ 15 jours.

Pour davantage de détails sur le mode de fonctionnement de cette ligne de crédit, le lecteur pourra se référer au chapitre 21.1.1, qui décrit le mécanisme et fournit également l'exemple d'un cas concret.

Sur l'année 2011, cette forme originale de financement a permis à la Société de percevoir 1 700 000 euros, contre 1 550 000 euros au titre de l'année 2010 et 80 000 euros au titre de l'année 2009.

## 10.2 Sources et montants de flux de trésorerie

<i>Données en milliers d'euros</i>	<b>Comptes sociaux 31/12/2009 (12 mois)</b>	<b>Comptes consolidés 31/12/2010 (12 mois)</b>	<b>Comptes consolidés 31/12/2011 (12 mois)</b>
Flux de trésorerie liés aux activités d'exploitation	-1 214	-3 602	-2 077
- dont <i>Marge brute d'autofinancement</i>	-3 139	-3 555	-1 358
- dont <i>Variation du besoin en fonds de roulement</i>	1 925	-47	-720
Flux de trésorerie liés aux opérations d'investissement	-323	-77	-104
Flux de trésorerie liés aux opérations de financement	2 795	2 406	2 479
	<hr/>	<hr/>	<hr/>
Augmentation (diminution) de la trésorerie	1 258	-1 273	298
	<hr/> <hr/>	<hr/> <hr/>	<hr/> <hr/>
Trésorerie à l'ouverture	2 367	3 625	2 353
Trésorerie à la clôture	3 625	2 353	2 650

### Exercice 2009

✓ *Flux de trésorerie provenant des activités d'exploitation*

L'exercice 2009 a vu les charges opérationnelles fortement diminuer, car l'essentiel des études non cliniques (études de toxicologie, études pharmaceutiques) se sont déroulées sur l'exercice 2008, et n'ont donc engendré que très peu de coûts sur 2009. En revanche l'étude clinique s'est poursuivie à un rythme soutenu, avec 14 nouveaux patients inclus sur la période.

Le résultat net reflète cette situation : 4 194 milliers d'euros en 2009 contre 6 366 milliers d'euros en 2008.

La marge brute d'autofinancement reste négative, à - 3 139 milliers d'euros.

Le besoin en fonds de roulement lié à l'exploitation est en forte progression (de 739 k€ en 2008 à 1 925 k€ en 2009) du fait de la diminution importante de créances : celles relatives au Crédit d'Impôt Recherche (2005 à 2008) ont été remboursées début 2009, à la suite du Plan de relance gouvernemental ; et divers créances pour 225 k€ ont été compensées par augmentation de capital ; enfin les dettes d'exploitation ont également augmenté, principalement du fait de produits constatés d'avance : il s'agit de revenus non reconnus sur l'exercice 2009.

✓ *Flux de trésorerie provenant des activités d'investissement*

Les investissements réalisés en 2009 sont principalement liés au renouvellement du matériel.

✓ *Flux de trésorerie provenant des activités de financement*

Deux opérations de financement ont pris place au cours de l'année 2009. D'une part une augmentation de capital réservée à Yorkville, représentant le premier tirage sur une ligne de crédit de 5 millions d'euros accordée pour 3 ans. D'autre part, un placement privé organisé en décembre 2009, qui a permis de lever 2,810 millions d'euros (avant imputation des frais).

Au final, la société a amélioré sa position de trésorerie, passant de 2 367 milliers d'euros au 31 décembre 2008 à 3 625 milliers d'euros au 31 décembre 2009, grâce à une baisse des dépenses opérationnelles, et à une augmentation de capital.

### **Exercice 2010**

✓ *Flux de trésorerie provenant des activités d'exploitation*

Les charges d'exploitation de l'exercice 2010 sont restées à un niveau très proche de 2009, avec une très légère diminution de 1%. En revanche, le chiffre d'affaires a diminué de 434 k€, ce qui explique la dégradation de la marge brute d'autofinancement, qui passe de - 3 139 k€ à -3 555 k€, soit un écart de 416 k€.

✓ *Flux de trésorerie provenant des activités d'investissement*

Les investissements réalisés en 2010 sont principalement liés au renouvellement du matériel.

✓ *Flux de trésorerie provenant des activités de financement*

Deux sources de financement ont été utilisées au cours de l'année 2010.

D'une part une succession d'augmentations de capital réservées à Yorkville, représentant la somme de 1,55 million d'euros. Huit tirages ont été effectués sur l'année, en contrepartie desquels il a été émis 835 198 actions au bénéfice de Yorkville.

D'autre part, la Société a également reçu le solde d'une avance remboursable qui lui avait été accordée par Oseo fin 2008 dans le cadre de l'étude clinique sur l'inecalcitol menée dans le cancer de la prostate. D'un montant total de 1,4 million d'euros, 600 000 euros avaient été versés en 2008, le solde, soit 800 000 euros, l'a été en novembre 2010.

Au 31 décembre 2010, la trésorerie de la Société s'est tout de même dégradée, passant de 3 625 milliers d'euros au 31 décembre 2009 à 2 353 milliers d'euros.

### **Exercice 2011**

✓ *Flux de trésorerie provenant des activités d'exploitation*

Les charges d'exploitation de l'exercice 2011 sont restées à un niveau très proche de 2010, avec une très légère diminution de 1,3%. En revanche, le chiffre d'affaires a augmenté de 1 987 k€, ce qui explique la nette amélioration de la marge brute d'autofinancement, qui passe de - 3 555 k€ à -1 358 k€, soit un écart de 2 197 k€.

✓ *Flux de trésorerie provenant des activités d'investissement*

Les investissements réalisés en 2011 sont principalement liés au renouvellement du matériel.

✓ *Flux de trésorerie provenant des activités de financement*

Deux sources de financement ont été utilisées au cours de l'année 2011.

D'une part une succession d'augmentations de capital :

- Huit d'entre elles étaient réservées à Yorkville, représentant la somme 1,7 million d'euros, générant l'émission de 1 233 874 actions.

- Une neuvième augmentation de capital, dite « TEPA » et réservée à des investisseurs dits qualifiés, a également été réalisée pour 294 k€.

D'autre part, la Société a également reçu 650 000 euros d'Oséo au titre d'un prêt à taux zéro dans le cadre du financement du programme de recherche d'Hybrigenics dans le traitement du psoriasis.

Au final, au 31 décembre 2011, la trésorerie de la Société s'est améliorée, passant de 2 353 milliers d'euros au 31 décembre 2010 à 2 650 milliers d'euros, soit une amélioration nette de 298 k€.

### **10.3 Conditions d'emprunts et structure de financement**

Les besoins de liquidités de la Société incluent le financement du développement de ses activités et le démarrage de ses projets de R&D (besoin en fonds de roulement et investissements).

Les principales ressources financières de la Société sont constituées de capitaux issus des levées de fonds souscrites par des investisseurs financiers et le public, ainsi que de remboursement du Crédit Impôt Recherche et enfin de subventions et avances remboursables d'organismes publics, dont le détail figure au chapitre 20.1, point 5.7.

### **10.4 Restrictions éventuelles à l'utilisation des capitaux**

Il n'existe aucune restriction portant sur l'utilisation de ses capitaux par la Société.

### **10.5 Sources de financement attendues, nécessaires pour honorer les engagements**

Historiquement, la Société s'est toujours principalement financée par fonds propres auprès d'investisseurs institutionnels au moyen d'émission d'actions ordinaires, d'actions de préférence, et d'exercice de bons de souscription d'actions émis à l'occasion de certaines de ces levées de fonds.

Les autres sources de financement dont dispose la Société sont le crédit d'impôt recherche (son remboursement est obtenu chaque année), ainsi que les subventions, avances remboursables et autres aides à l'exportation que Hybrigenics sollicite auprès de différents organismes, tels que l'Oséo, l'ANR (Agence Nationale de la Recherche), la Coface (pour le développement de son activité de services à l'étranger), les programmes d'aides européens (FP7).

Les ressources traditionnelles d'emprunt bancaire ne sont pas possibles pour Hybrigenics, en raison de la nature même de ses activités jugées trop risquées par des banques commerciales classiques.

La crise que traverse l'économie mondiale depuis 2007 a pesé sur le financement de la Société, les levées de fonds réalisées (introduction en Bourse en Décembre 2007, et placement privé en Décembre 2009) n'ayant pas atteint le niveau espéré.

La Société a tout de même réussi à profiter de l'embellie boursière des premiers mois de l'année 2012 pour réaliser un placement privé auprès d'investisseurs qualifiés, pour 3,3 millions d'euros, et effectuer deux tirages sur la ligne de crédit Yorkville, pour 500 000 euros. Ces fonds sont destinés à financer une nouvelle étude de phase II d'efficacité dans la leucémie lymphoïde chronique, sachant que la Société dispose d'ores et déjà de l'autorisation de l'Agence Nationale de Sécurité des Médicaments pour réaliser cette essai clinique.

Globalement, HYBRIGENICS prévoit de continuer à utiliser la ligne de financement en fonds propres disponible auprès du fonds Yorkville, et n'exclut pas de faire appel au marché à nouveau si les conditions le permettent.

Par ailleurs, Hybrigenics prévoit de poursuivre ses projets de recherche, qui se traduisent par des subventions, et compte également sur les remboursements de Crédit d'Impôt Recherche pour contribuer au financement de ses activités.

## 11. RECHERCHE ET DEVELOPPEMENT, BREVETS ET LICENCES

### 11.1 Activité de recherche et développement

HYBRIGENICS est une société biopharmaceutique spécialisée dans la recherche et le développement (R&D) de nouveaux médicaments. Elle dispose par ailleurs d'une activité de prestations de services au travers de la commercialisation d'une plateforme de criblage double-hybride, technologie biologique développée en interne

La plupart des dépenses engagées par la Société, depuis sa création, concerne le développement de sa technologie, la R&D de nouveaux médicaments et l'acquisition et l'enregistrement de licences et brevets protégeant ses activités.

### 11.2 Frais de recherche et développement

HYBRIGENICS comptabilise ses dépenses de R&D conformément aux règles comptables en vigueur. La Société a ainsi pris l'option de ne pas immobiliser l'ensemble de ses dépenses de R&D. Elle les enregistre donc au compte de résultat de la période au cours de laquelle elles sont engagées.

Le montant des dépenses de R&D au titre de l'exercice 2011 s'établit à 3 150 milliers d'euros, répartis comme suit :

- dépenses de recherche	698 milliers d'euros
- dépenses de développement	2 452 milliers d'euros

Les frais de R&D sont comptabilisés en charge et ne sont pas activés en immobilisations, étant donné que les chances de réussite technique et de rentabilité commerciale ne sont pas avérées au titre de l'exercice 2011.

### 11.3 Brevets et licences concédées

Le succès commercial d'HYBRIGENICS dépendra en partie de sa capacité à obtenir des brevets en France, en Europe, aux Etats-Unis et ailleurs dans le monde, pour assurer la protection de ses technologies, ses procédés et ses produits. HYBRIGENICS cherche également à étendre son portefeuille de technologies et de produits en accédant, par le biais de collaborations et d'accords de licences, à des éléments de technologies ou produits sur lesquels des tiers pourraient avoir des droits. Les brevets et autres droits de propriété intellectuelle constituent en effet des éléments fondamentaux pour la Société.

HYBRIGENICS s'appuie par ailleurs sur des accords de confidentialité pour protéger sa technologie, ses candidats médicaments, son savoir faire et l'ensemble de ses secrets commerciaux.

Pour assurer la pérennité de sa politique de recherche et développement, HYBRIGENICS détient le portefeuille de brevets détaillés dans les chapitres ci-dessous.

#### 11.3.1. Synthèse des brevets en pleine propriété

HYBRIGENICS dispose, en pleine propriété, de 12 familles principales de brevets représentant au total plus de 155 brevets, couvrant la France ainsi que de nombreux pays étrangers (notamment en Europe, en Amérique et en Asie) :



<b>INTITULE DE LA FAMILLE DE BREVET</b>	<b>DESCRIPTION</b>	<b>TERRITOIRE COUVERT</b>	<b>DATE THEORIQUE ESTIMEE D'EXPIRATION</b>
Inhibiteurs de cystéines protéases, leurs compositions pharmaceutiques et applications thérapeutiques	Les inventions décrites dans ces trois familles de brevets couvrent des molécules innovantes destinées à constituer des médicaments en s'attaquant à de nouvelles classes de cibles thérapeutiques (USP).	US+ demandes Europe (EP) et internationale (PCT) validées dans de nombreux pays	2026
Nouveaux inhibiteurs de cystéines protéases et leurs applications thérapeutiques		US+ demandes Europe (EP) et internationale (PCT) validées dans de nombreux pays	2026
Nouveaux inhibiteurs tétracycliques de cystéines protéases et leurs applications thérapeutiques		US+ demandes Europe (EP) et internationale (PCT) validées dans de nombreux pays	2027
Nouveaux inhibiteurs spécifiques d'USP 7, leurs compositions pharmaceutiques et applications thérapeutiques	Les inventions objets de cette famille de brevets couvrent des molécules innovantes destinées à constituer des médicaments anti-cancéreux spécifiques en inhibant USP7.	US+ Europe (EP) + demande internationale (PCT)	2031
Nouveaux inhibiteurs spécifiques et réversibles d'USP 7, leurs compositions pharmaceutiques et applications thérapeutiques	Les inventions objets de cette famille de brevets couvrent des nouvelles molécules destinées à constituer des médicaments anti-cancéreux spécifiques et réversibles en inhibant USP7.	Europe (EP)	2031
Collection d'ADN de procaryote pour des interactions protéine/protéine chez Helicobacter pylori par la technologie du double hybride	Invention couvrant la constitution d'une banque génomique d'expression de protéine par la technologie du criblage double hybride dans la levure (Y2H).	US	2021
Séquences nucléotidiques et polypeptidiques de SID d'un variant pathogénique du virus de l'hépatite C et ses applications	Brevet visant à protéger un procédé d'identification de cibles anti-virales de l'hépatite C.	US + Australie + Europe (EP)	2021
New process for isomerising fused bicyclic structures and preparation of vitamin D analogs	Invention portant sur l'amélioration du procédé chimique de synthèse de l'inécalcitol au niveau de l'étape dite d'"épimérisation en position 14".	Europe (EP) + 14 pays (incluant notamment US, Canada, Japon, Australie, Chine, Corée du Sud)	2031
New therapeutical uses of vitamin D analogs	Invention couvrant l'utilisation thérapeutique de fortes doses d'inécalcitol.	US+ Europe (EP) + demande internationale (PCT)	2030
New formulations of 14-epi-analogues of vitamin D and CMC	Inventions couvrant des formulations innovantes d'inécalcitol sous les formes de comprimés, capsules molles et solutions buvables.	US+ Europe (EP) + demande internationale (PCT)	2031
New formulations of 14-epi-analogues of vitamin D and LCT		US+ Europe (EP) + demande internationale (PCT)	2031
New formulations of 14-epi-analogues of vitamin D and PG		Demande internationale (PCT)	2031
<b>NOMBRE TOTAL DE BREVETS</b>	<b>12 familles de brevet (représentant environ 155 titres déposés)</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>➤ 4 brevets délivrés aux US,</li> <li>➤ 3 délivrés en Europe (validés dans plus de 50 pays au total),</li> <li>➤ 10 délivrés dans d'autres pays.</li> </ul>		

### 11.3.2. Synthèse des brevets rétrocédés à Hybrigenics par Servier

Trois familles de brevets couvrant des cibles thérapeutiques dans le domaine de l'apoptose (cancer), initialement déposées en copropriété 50/50 avec Servier, ont été rétrocédées à titre gratuit à Hybrigenics en pleine propriété en février 2012. Il s'agit des brevets suivants :

INTITULE DE LA FAMILLE DE BREVET	DESCRIPTION	TERRITOIRE COUVERT	DATE THEORIQUE ESTIMEE D'EXPIRATION
Nouveau peptide interagissant avec Bcl-XL et Bcl-2	Inventions couvrant des nouvelles cibles thérapeutiques dans le domaine de l'apoptose.	US (délivré)+ Europe EP (délivré) + Chine, Hong Kong, Japon (délivré)	2024
Motif de la protéine Beclin interagissant avec les membres anti-apoptotiques de la famille de protéines Bcl-2 et utilisations		Chine, Europe EP, Hong Kong, Japon, USA (délivré)	2026
Nouveaux peptides interagissant avec les membres anti-apoptotiques de la famille de protéines Bcl-2 et utilisations		Chine, Europe, Hong Kong, Japon (délivré), USA (délivré)	2026
<b>NOMBRE TOTAL DE BREVETS</b>	<b>3 familles de brevets (représentant environ 45 titres) dont</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>➤ 3 brevets délivrés aux US,</li> <li>➤ 1 délivré en Europe (validé dans plus de 30 pays au total),</li> <li>➤ 2 délivrés au Japon.</li> </ul>		

### 11.3.3. Synthèse des licences concédées

- L'accord de licence et de collaboration de recherche conclu en septembre 2011 entre Hybrigenics et le groupe pharmaceutique Servier prévoit la concession de diverses licences par la Société sur ses droits de propriété intellectuelle afin de faciliter la réalisation de la collaboration. Plus particulièrement, Hybrigenics a consenti une licence exclusive mondiale à Servier sur les droits qu'elle détient concernant des kits de diagnostics "compagnon" moyennant le versement de redevances sur les ventes desdits kits, pour la durée la plus longue entre 10 ans à compter de la première commercialisation ou l'expiration des droits protégeant le kit concerné.
- Aux termes d'un contrat de licence en date du 2 juin 2011, Hybrigenics a accordé à Tocris Cookson Ltd une licence mondiale non exclusive pour la fabrication et exclusive pour la vente de son composé breveté HBX 41,108. Cette licence court jusqu'à l'expiration du dernier des brevets couvrant le composé concerné (environ 2026). En contrepartie des droits concédés par la Société, Tocris Cookson Ltd verse, chaque semestre, des redevances calculées sur le montant des ventes de composé (seul ou en kit) réalisées. Pour information, le composé HBX 41,108 est un inhibiteur de protéase spécifique de l'ubiquitine (USP7). Les USP sont impliquées dans certaines maladies humaines dont le cancer. Le composé HBX 41,108 est protégé par une famille de brevet dont Hybrigenics est propriétaire et qui a été déposée initialement le 5 août 2005.
- La Société a accordé en 2005, conjointement avec plusieurs instituts académiques et sociétés privées regroupées en Consortium, une licence d'exploitation pour une plateforme bioinformatique de génomique exploratoire, plateforme développée en commun par le Consortium. Ce contrat de licence, conclu initialement pour une durée déterminée puis reconduit pour une période indéterminée, est entré en vigueur le 5 août 2004 et est toujours en vigueur. A ce jour, les revenus générés au titre de ce contrat de licence sont très faibles.
- Au mois de décembre 2005, la Société a concédé une licence perpétuelle d'utilisation de son logiciel PIMRider aux Laboratoires Servier. Ce logiciel est un navigateur généré par ordinateur qui intègre les résultats des cribles effectués et les données disponibles sur les protéines présentes dans une carte d'interaction des protéines.

## 11.4 Accords de licences au profit de la Société

HYBRIGENICS a conclu des accords de licences avec diverses sociétés pharmaceutiques, biotechnologiques ou des instituts académiques. La Société envisage de poursuivre cette politique afin d'étendre son portefeuille de candidats médicaments et d'acquérir de nouveaux procédés ou technologies nécessaires à son développement.

Ces accords, dont la structure est classique dans le domaine des accords de licence, prévoient généralement le versement d'un droit d'accès initial et des paiements futurs dépendant du développement et de la mise sur le marché d'un produit lors de franchissements d'étapes déterminées selon l'avancement des phases d'essais cliniques sur le produit. Certains accords de licences imposent par ailleurs le paiement de redevances sur le chiffre d'affaires en cas de commercialisation.

#### **11.4.1. Accords de licence au profit d'Hybrigenics SA**

HYBRIGENICS a conclu deux contrats en 2005 puis un accord en 2007 concernant l'inécalcitol afin de détenir les droits exclusifs mondiaux sur la molécule elle-même et un procédé de synthèse industrielle.

##### ***Contrat de licence avec l'Université Catholique de Louvain et l'Université de Gand***

Les brevets protégeant l'inécalcitol lui-même (composition, utilisation, méthode de traitement et de préparation) sont la propriété d'un Consortium constitué par les universités belges de Louvain et de Gand. Aux termes d'un contrat intervenu en novembre 2005, HYBRIGENICS a acquis de ce Consortium les droits exclusifs mondiaux d'exploitation de ces brevets pour le développement et la commercialisation de l'inécalcitol pour toutes ses applications thérapeutiques.

En contrepartie des droits concédés, HYBRIGENICS s'est engagé à régler au Consortium, selon une répartition définie au contrat, des milestones de paiement représentant 400 000 euros hors taxes à la date de signature du contrat puis quatre montants de 150 000 euros hors taxes chacun lors des étapes correspondant à chaque inclusion du premier patient en Phase I, en Phase II, en Phase III et lors de l'obtention de l'enregistrement du Produit pour le traitement du cancer, soit aux USA, en France, au Royaume Uni ou en Allemagne.

En outre, HYBRIGENICS devra verser une redevance de 3 % calculée sur les futures ventes nettes de médicament. Le taux de la redevance pourra être réduit dans certaines conditions et notamment dans le cas où les brevets ne couvriraient pas le pays dans lequel le produit serait commercialisé.

Ce contrat est entré en vigueur le 25 novembre 2005 pour se terminer au dernier des événements suivants : expiration du dernier des brevets couvert par la licence ou de tout brevet de perfectionnement ou d'amélioration couvrant la molécule, y compris ses périodes d'extension (ce qui pourrait faire durer la licence jusqu'en 2031 environ), ou après une période de dix ans suivant la première commercialisation du médicament dans chaque pays.

##### ***Contrats de licence avec la société Thérámex***

Parallèlement au contrat de licence conclu avec les universités de Louvain et de Gand, la société Thérámex a concédé à HYBRIGENICS, en novembre 2005, une licence exclusive mondiale pour l'exploitation du savoir-faire lié à l'inécalcitol qu'elle avait développé antérieurement.

En contrepartie des droits concédés, Thérámex recevra des milestones de paiement à hauteur de 600 000 euros hors taxes à la date de signature de l'accord, puis 400 000 euros hors taxes lors des événements suivants : inclusion du premier patient en Phase I, en Phase II, en Phase III et enfin 1 200 000 euros hors taxes lors de l'obtention de l'enregistrement du produit pour le traitement du cancer, soit aux USA, en France, au Royaume Uni ou en Allemagne (cette dernière étape constituant le montant le plus important devant être versé).

Ce contrat de licence de savoir-faire est entré en vigueur le 25 novembre 2005 et le restera jusqu'à l'expiration du dernier des brevets visé au contrat protégeant la molécule inécalcitol (environ 2014), incluant toute éventuelle période d'extension octroyée notamment par un certificat complémentaire de protection (jusqu'à 5 ans supplémentaires).

Par ailleurs, la société Thérámex a breveté un procédé original et performant de synthèse chimique pouvant non seulement être utilisé pour la fabrication de l'inécalcitol mais aussi de certains autres analogues de la vitamine D. En mars 2007, la société Thérámex a consenti à HYBRIGENICS une licence exclusive mondiale, assortie d'une option d'achat, sur ces brevets pour l'exploitation commerciale de ce procédé de fabrication.

En contrepartie des droits concédés, HYBRIGENICS devra verser des milestones de paiement pour 125 000 euros hors taxes à la date de signature de l'accord puis 75 000 euros hors taxes quand le premier lot d'inécalcitol synthétisé par un tiers sera considéré comme conforme aux spécifications. En outre, Thérámex recevra un paiement annuel de 50 000 euros hors taxes au titre de l'option d'achat des brevets. Enfin, une redevance de 400 euros hors taxes par gramme de composé conforme synthétisé par tout tiers devra être réglée à Thérámex par HYBRIGENICS.

Par ailleurs, aux termes de ce contrat, HYBRIGENICS pourra exercer une option d'achat des brevets au prix prédéterminé de 600 000 euros hors taxes.

Ce contrat de licence est entré en vigueur le 16 mars 2007 et le restera jusqu'à l'expiration du dernier des brevets concernés (environ 2020).

#### **11.4.2. Accords de licence au profit d'Hybrigenics Services SAS**

##### **Contrat de licence Institut Pasteur**

Depuis 1998, HYBRIGENICS détient une licence exclusive mondiale, qui lui a été concédée par l'Institut Pasteur, sur un brevet qu'il détient protégeant une invention contribuant à optimiser la technologie du criblage double hybride dans la levure grâce au procédé du "mating" (croisement entre cellules de levure de type sexuel opposé). Ce contrat prévoit le versement d'une redevance annuelle au taux de 2,5 % calculée sur le montant des prestations de services utilisant la technologie brevetée.

Ce contrat de licence intervenu avec l'Institut Pasteur a été conclu pour une durée se terminant à la date la plus tardive entre l'expiration (estimée en 2020) ou l'annulation du dernier brevet ou la fin d'une période de dix ans à compter de la première mise sur le marché d'un produit thérapeutique et/ou la réalisation d'une prestation de service par le licencié dans le dernier pays du territoire.

##### **Contrat de licence Centre National de la Recherche Scientifique (CNRS)**

La Société, aux termes d'un contrat conclu en 2000, a obtenu du CNRS une licence non exclusive sur un brevet et savoir-faire associé permettant notamment la construction d'un certain type de banque de matériel biologique. Ce contrat prévoit le paiement d'un droit d'accès initial, des versements futurs liés à l'exploitation directe des brevets et savoir-faire objets du contrat ainsi qu'un montant minimum garanti annuel de 1 500 euros hors taxes.

Ce contrat prendra fin, en principe, à l'expiration (estimée à 2015) de la durée de validité des brevets concernés.

##### **Contrat de licence The Research Foundation of State University of New York**

En vertu de ce contrat intervenu en février 1998, HYBRIGENICS dispose d'une licence non exclusive du brevet protégeant la technologie du criblage de protéine double hybride dans la levure, moyennant le paiement d'une redevance fixe annuelle d'un montant de 7 500 dollars US.

Ce contrat de licence a pris fin au 1<sup>er</sup> février 2011, à l'expiration du dernier des brevets américains.

##### **Contrat de licence et de coopération DualSystems Biotech AG**

Ce contrat signé en mai 2007 a été modifié par un nouveau contrat effectif au 1<sup>er</sup> avril 2009.

Il porte sur une technologie brevetée par la société Dualsystems Biotech AG concernant le criblage double-hybride de protéines membranaires, dit « double-hybride membranaire ». L'accès à cette technologie permet à HYBRIGENICS d'étendre son offre de services dédiés aux protéines. Il s'agit d'un accord de licence non-exclusive mondiale d'utilisation commerciale par la Société. Le coût de la licence est fixé par un pourcentage (royalties) sur le chiffre d'affaires, avec un minimum annuel égal à 10 000 euros.

Ce contrat de licence a été conclu pour une durée s'achevant à l'expiration du dernier des brevets concerné (théoriquement en 2022).

#### **11.5 Autres droits de propriété intellectuelle : Marques et Noms de domaines**

La Société est propriétaire des marques et noms de domaine qu'elle a déposés.

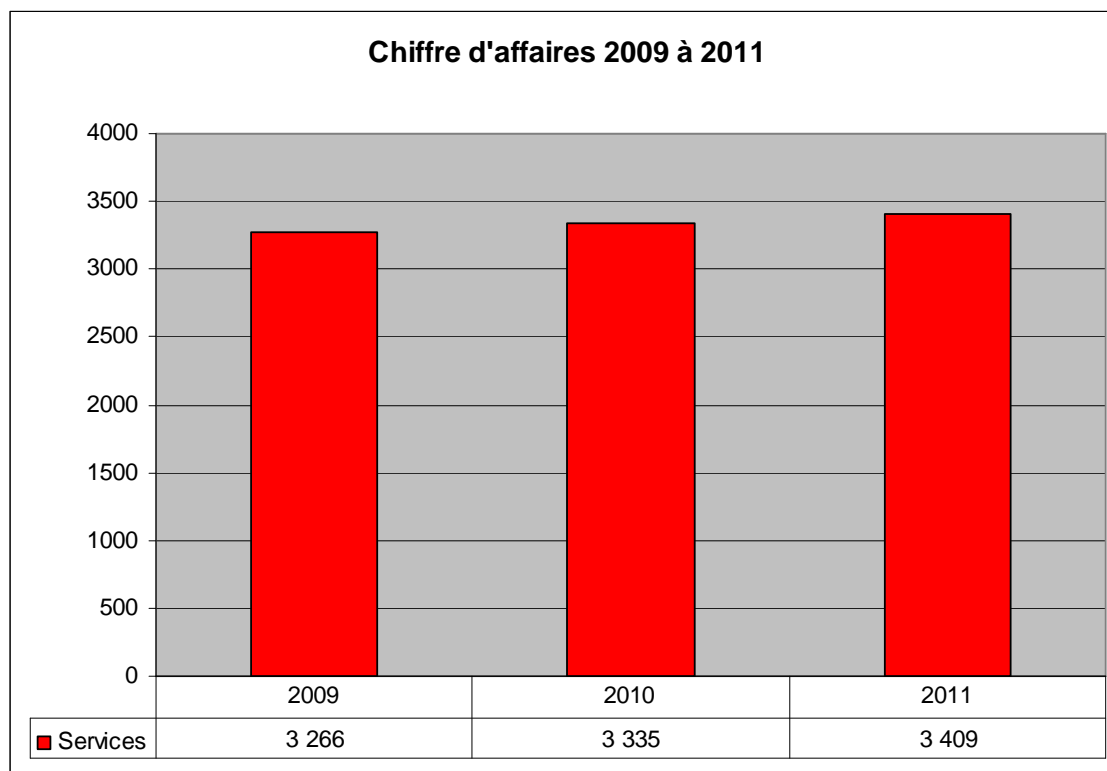
HYBRIGENICS a enregistré près de 30 noms de domaines pour couvrir l'ensemble de ses activités (notamment hybrigenics, hybrigenicspharma, hybrigenicsservices, inecalcitol) déclinés en .fr, .com et .eu.

En outre, la Société possède un portefeuille de marques composé de plus de 35 marques françaises, communautaires, internationales et étrangères. Sont notamment protégées, sous leur forme nominale comme figurative, les marques HYBRIGENICS, ULTIMATE Y2H, PIM, SID, PBS predicted biological score, PIMRider, PIMBuilder, PIMViewer, SIDViewer, ProteinViewer, Interaction Viewer, PIMWALKER et Y.

## 12. INFORMATIONS SUR LES TENDANCES

### 12.1 Tendances ayant affecté les activités de l'émetteur depuis le 31 décembre 2011

Pour l'activité de Services, l'évolution du chiffre d'affaires sur les 3 dernières années est en croissance continue, comme le montre le graphique ci-dessous :



L'activité de Recherche et Développement se divise en trois catégories :

- accord de licence et de collaboration avec Servier signé pour 3 ans qui permet d'assurer une régularité dans les revenus d'Hybrigenics ;
- la Recherche interne, sur les ubiquitines spécifiques de la protéase ;
- le Développement clinique de l'inecalcitol, dans le domaine du cancer et du psoriasis.

Ces deux dernières catégories ne génèrent pas de chiffre d'affaires, mais reçoivent le soutien des actionnaires. Les dépenses de Recherche & Développement se poursuivent quelles que soient les tendances de marché, car il s'agit d'atteindre des objectifs de moyen terme.

### 12.2 Éléments susceptibles d'influencer les perspectives de l'émetteur

La Société n'a pas connaissance de tendance ou d'événements avérés relatifs à son activité qui soient susceptibles d'influencer sensiblement son chiffre d'affaires ou sa R&D au cours de l'année 2012.

### **13. PREVISIONS OU ESTIMATIONS DE BENEFICES**

La Société n'entend pas faire de prévisions ou d'estimations de bénéfices.

## 14. ORGANES D'ADMINISTRATION ET DE DIRECTION GENERALE

La Société est une société anonyme à Conseil d'Administration dont la composition et le fonctionnement sont décrits dans les statuts.

### 14.1 Informations générales relatives aux dirigeants et administrateurs

#### 14.1.1 Membres du Conseil d'Administration

Le tableau suivant présente les informations concernant la composition des organes de direction et de contrôle de la Société.

Nom, Prénom et dénomination sociale du membre	Date de première nomination	Date d'échéance du mandat	Fonction principale exercée dans la Société	Autres mandats et fonctions exercés en-dehors de la Société
<b>Daan ELLENS</b>	14/10/05	AGO statuant sur les comptes de l'exercice clos le 31/12/2012	Président du Conseil d'Administration	Président de Elkerim GmbH, Suisse. Président du Conseil de : Prosensa Holding BV, Pays-Bas Kreatech Biotechnology BV, Pays-Bas Zealand Pharma A/S, Danemark
<b>RENDEX NV représenté par Piet SERRURE</b>	03/10/00	AGO statuant sur les comptes de l'exercice clos le 31/12/2012	Administrateur	Administrateur : BeCap, Belgique Fin.co, Belgique
<b>Rémi DELANSORNE</b>	15/10/07	AGO statuant sur les comptes de l'exercice clos le 31/12/2012	Administrateur Directeur Général	Néant
<b>Arthur Donny STROSBERG</b>	20/05/99	AGO statuant sur les comptes de l'exercice clos le 31/12/2012	Administrateur indépendant ; décédé le 15 mars 2012	Professeur au The Scripps Research Institute-Florida (USA) et professeur de recherche au Florida Atlantic University (USA)
<b>Eric CASTALDI</b>	10/07/08	AGO statuant sur les comptes de l'exercice clos le 31/12/2012	Administrateur indépendant	Directeur Financier de Nicox
<b>René KUIJTEN</b>	01/03/02	AGO statuant sur les comptes de l'exercice clos le 31/12/2012	Administrateur	General Partner chez Life Sciences Partners (Pays-Bas). Administrateur de : Kreatech Biotechnology, Pays-Bas, Octoplus, Pays-Bas, BDMEYE, Pays-Bas, Nexstim, Finlande, Syntaxin, Royaume-Uni.
<b>Alain MUNOZ</b>	30/09/2011	AGO statuant sur les comptes de l'exercice clos le 31/12/2012	Administrateur indépendant	Administrateur de : Zealand Pharma, Danemark Novagali Pharma, France Vivalis, France.

En tant que membre du Conseil d'Administration de la Société, l'ensemble de ces personnes a pour adresse professionnelle l'adresse de la Société.

- Il n'existe aucun lien familial entre les membres du Conseil d'Administration.

- L'expérience en matière de gestion de ces personnes résulte des différentes fonctions salariées et/ou de direction qu'elles ont précédemment exercées.
- En outre, à la connaissance de la Société, aucun mandataire social n'a fait l'objet :
  - d'une condamnation pour fraude prononcée au cours des cinq dernières années au moins ;
  - d'une faillite, mise sous séquestre ou liquidation, en tant que dirigeant ou mandataire social, au cours des cinq dernières années au moins ;
  - d'une incrimination et/ou sanction publique officielle prononcée par des autorités statutaires ou réglementaires au cours des cinq dernières années au moins.
- Enfin, à la connaissance de la Société, aucun mandataire social n'a été empêché par un tribunal d'agir en qualité de membre d'un organe d'administration, de direction ou de surveillance d'un émetteur ou d'intervenir dans la gestion ou la conduite des affaires d'un émetteur au cours des cinq dernières années au moins.

#### **14.1.2 Profils des membres du Conseil d'Administration et de la Direction**

##### **Monsieur Daniel Jan ELLENS - Président du Conseil d'Administration**

Monsieur Daan ELLENS est titulaire d'un doctorat en biologie moléculaire de l'université d'Utrecht et d'un MBA de l'université d'Eindhoven. Il rejoint le groupe pharmaceutique AKZO-Nobel en 1980 où il est chargé d'un projet de développement de nouveaux systèmes technologiques de purification du sang. Dès 1983, il rejoint une autre filiale du groupe, en tant que Directeur de Recherche dans le domaine cardiovasculaire pour poursuivre ses activités, dès 1989, en tant que Directeur des activités de R&D en pharmacologie. Au sein de la filiale « ORGANON TEKNIKA » NV, il est nommé responsable de la recherche fondamentale et du développement. En 1989, il devient manager de la partie stratégie et de la R&D pharmaceutique.

En 1994, il devient CEO de RheinBiotech qui est devenu, suite à son introduction en Bourse et sa fusion en 2002 avec BernaBiotech, un acteur incontournable de la vaccinologie. En 1997, il devient Directeur Général de RheinBiotech NV jusqu'en 2004. Depuis 2004, il est partner de LifeScience Partners, société de capital risque de droit néerlandais. Monsieur ELLENS a parallèlement créé sa propre société de conseil à destination des entreprises de biotechnologie, Elkerim GmbH.

##### **Monsieur Rémi DELANSORNE - Directeur Général et Administrateur**

Diplômé d'un doctorat en médecine vétérinaire de l'Ecole Nationale Vétérinaire d'Alfort et d'un doctorat en sciences de la vie de l'Université Pierre et Marie Curie, Rémi DELANSORNE dispose de vingt-cinq années d'expérience en R&D. Il a notamment rempli de nombreuses fonctions de haut niveau, chez Théramex, filiale du groupe Merck. En 2002, il devient Directeur de la Recherche dans le domaine de la diabétologie.

C'est en 2004 que Rémi DELANSORNE rejoint HYBRIGENICS en tant que Directeur de la Recherche et du Développement. Depuis le mois de septembre 2005, Rémi DELANSORNE est Directeur Général de la Société.

Depuis le 15 octobre 2007, Monsieur Rémi DELANSORNE est également administrateur de la Société.

##### **Monsieur Piet SERRURE - représentant de RENDEX NV**

Diplômé de l'Université de Anvers en Sciences Économiques, Piet SERRURE a une expérience de plus de 20 ans en capital-investissement. Il débute sa carrière dans ce secteur chez Benevent, puis au sein de la branche belge de Parnib (NIB Capital) où il était Directeur Général jusqu'en septembre 2001. Il fonde ensuite Origo Management, une société de consulting en capital-investissement puis crée la société Becap Bvba, société de conseil spécialisé en matière de *Private Equity* en 2006.

Piet SERRURE a été membre du Conseil d'Administration et du comité exécutif de EVCA et a été Président de la Belgian Venturing Association.

##### **Monsieur Arthur Donny STROSBERG - Administrateur**

Diplômé d'un doctorat de sciences de l'université de Bruxelles, il débute sa carrière dans la recherche à l'hôpital de Boston, Massachusetts. Il continue d'enseigner principalement à l'université de Bruxelles (Belgique), mais également à l'université de Paris VII (France) où en 1977, il devient professeur titulaire en biochimie et en immunologie. De 1982 à 1985, il dirige par ailleurs le département biochimie de l'université. En 1986, il intègre l'Institut Pasteur pour ensuite poursuivre sa carrière en tant qu'enseignant à Harvard.

De 1990 à 1998, il dirige le département d'immuno-pharmacologie moléculaire au CNRS et est vice-président de l'institut Cochin de Génétique Moléculaire (Paris). En 1998, il crée et devient vice-président de France Biotech. En 1999, il crée HYBRIGENICS. Il y demeure au poste de Président Directeur Général jusqu'en 2005.



M. Strosberg est décédé en mars 2012. Jusqu'à cette date, il exerçait en tant que professeur à l'Institut de Recherche Scripps de Floride et à l'université de Floride Atlantique. Il a participé à la rédaction de plus de 400 publications. Il était éditeur associé de Clinical Proteomics, de Drug Discovery Targets, de Genetic Engineering News, d'Expert Reviews in Proteomics et de Biologicals.

#### **Docteur René KUIJTEN - Administrateur**

Il a débuté sa carrière à l'université de Pennsylvanie dans le domaine de la Recherche sur le Cancer, et publie notamment dans plusieurs journaux spécialisés tels que le « New England Journal of Medicine and Cancer Research ».

Monsieur René KUIJTEN poursuit sa carrière dans le conseil stratégique, au sein de McKinsey & Company où il acquiert une solide expérience dans le domaine des sciences de la vie.

En 2001, Monsieur René KUIJTEN rejoint Life Sciences Partners.

#### **Docteur Alain MUNOZ - Administrateur**

Le Dr Alain Munoz est cardiologue et anesthésiste de formation. Il compte plus de 20 années d'expérience dans l'industrie pharmaceutique à des postes de Direction, tout d'abord au sein du groupe Sanofi, comme Vice-président R&D, puis du groupe Fournier, d'abord en qualité de Vice-président R&D et Développement commercial, puis en tant que Vice-président senior de la division pharmaceutique du groupe. Sous sa direction, de nombreux médicaments générateurs d'un chiffre d'affaires très important ont été enregistrés dans le monde entier (Adenocard®, Plavix®, Lipanthyl®/Tricor™, Esclim®,...).

Le Dr Alain Munoz a une connaissance approfondie des marchés américain et japonais et a conclu plusieurs accords majeurs de licence avec des partenaires pharmaceutiques de renommée internationale. Désormais, il développe ses propres projets en tant qu'entrepreneur indépendant et intervient en qualité de conseiller auprès d'investisseurs.

Il siège au Conseil d'administration de plusieurs sociétés de biotechnologies (NYSE Euronext : Vivalis SA, VLS; Novagali Pharma SA, NOVA ; Nasdaq OMX: Zealand Pharma A/S, ZEAL).

#### **Eric CASTALDI – Administrateur**

Eric CASTALDI est Directeur Financier et membre du Comité de Direction de NicOx SA, une société pharmaceutique émergente cotée sur Eurolist à Paris et spécialisée dans la recherche et le développement de médicaments donneurs d'oxyde nitrique. Il a rejoint NicOx en 1998 et participé activement à son introduction en bourse en novembre 1999. Ensuite, Eric CASTALDI a supervisé des levées de fonds ultérieures pour un total de 312 millions d'euros, incluant un appel public à l'épargne, des placements privés et une augmentation de capital avec maintien du droit préférentiel de souscription.

Diplômé en finance, gestion et comptabilité de l'Université de Nice, Eric CASTALDI a commencé sa carrière en 1986 à Sophia-Antipolis en tant que contrôleur de gestion du Centre de Recherche et Développement de Cordis Corporation, une société américaine spécialisée dans l'instrumentation bio-chirurgicale. En 1989, il rejoint My Kinda Town plc, société européenne de loisirs, en tant que Directeur Financier et des Opérations puis, en 1997, intègre Safety Kleen Corporation, un groupe américain leader dans les services liés à l'environnement et au recyclage de déchets industriels en tant que Directeur des Opérations pour la France et la Belgique.

### **14.2 Conflits d'intérêts au niveau des organes d'administration, de direction et de surveillance et de la direction générale**

La Société a conclu le contrat suivant qui constitue une convention réglementée et qui a été autorisée par le Conseil d'Administration ou qui a fait l'objet d'une résolution spécifique soumise à l'approbation des actionnaires de la Société (voir également les paragraphes 16.2 « Contrats de services entre les membres des organes de direction et d'administration et la Société » et 19 « Opérations avec les apparentés » du présent document pour une description de ses conventions) :

- contrat de consultant avec Elkerim GmbH, société dont Monsieur Dann ELLENS, Président du Conseil d'Administration de la Société est Directeur Général ;

A l'exception des éléments indiqués ci-dessus, à la connaissance de la Société, il n'existe aucun conflit potentiel entre les intérêts privés des membres des organes d'administration et de direction de la Société et l'intérêt social de la Société.

Il est précisé qu'aucun actif utilisé par la Société n'appartient directement ou indirectement aux dirigeants d'HYBRIGENICS ou à des membres de leur famille.

## 15. REMUNERATION ET AVANTAGES

### 15.1 Rémunérations, avantages en nature, options et actions gratuites attribués aux mandataires sociaux

La Société n'est pas soumise aux recommandations AFEP / MEDEF d'octobre 2008 sur la rémunération des dirigeants mandataires sociaux, car ces dernières concernent les sociétés dont les titres sont admis aux négociations sur un marché réglementé. Néanmoins, la Société tend à s'y conformer et souhaite présenter les différents tableaux recommandés par l'AFEP / MEDEF.

Remarque préliminaire : le Directeur général a été nommé à ce poste en septembre 2005, puis a été également nommé administrateur deux ans plus tard, en octobre 2007. Il est donc lié à la Société par un contrat de travail, qui n'a pas été suspendu, et par un mandat social. Le salaire de référence est fixé annuellement par le Conseil d'administration sur proposition du Comité des rémunérations.

Au titre des exercices 2010 et 2011, les rémunérations allouées aux membres du Conseil d'Administration et au dirigeant de la Société au titre de l'exercice de leurs fonctions sociales sont détaillées dans les tableaux suivants :

➤ Tableau récapitulatif des rémunérations des dirigeants mandataires sociaux

Rémi Delansorne, Directeur Général et administrateur	Exercice 2010		Exercice 2011	
	Montants dus	Montants versés	Montants dus	Montants versés
Rémunération fixe	207 199	207 199	204 874	204 874
Rémunération variable *	11 000	38 386	33 000	11 000
Jetons de présence	10 000	10 000	10 000	10 000
Avantage en nature	Néant		Néant	
<b>Total</b>	<b>228 199</b>	<b>255 585</b>	<b>247 874</b>	<b>225 874</b>

Daan Ellens, Président du Conseil d'administration	Exercice 2010		Exercice 2011	
	Montants dus	Montants versés	Montants dus	Montants versés
Rémunération fixe	0	0	0	0
Rémunération variable	0	0	0	0
Jetons de présence	15 000	9 000	15 000	15 000
Avantage en nature	Néant		Néant	
Autres rémunérations **	3 500	3 500	6 500	6 500
<b>Total</b>	<b>18 500</b>	<b>12 500</b>	<b>21 500</b>	<b>21 500</b>

\* Critères en application desquels la rémunération variable de M. Rémi Delansorne est calculée :  
Des critères de performance sont définis par le comité des rémunérations pour chaque branche d'activité de la Société (Recherche, Développement Clinique et Services).  
Une évaluation stricte en est réalisée chaque année par le comité des rémunérations.

\*\* Contrat de consultance (convention réglementée) :  
Paiement d'honoraires à hauteur de 1 500 euros par jour de présence dans l'entreprise.

- Tableau sur les jetons de présence et les autres rémunérations perçues par les mandataires sociaux non dirigeants

Deux remarques sont à apporter concernant ces rémunérations : d'une part, le président du conseil d'administration agit en tant que consultant pour la Société, et ce depuis plusieurs années : sa facturation est détaillée dans les rapports spéciaux des commissaires aux comptes sur les conventions réglementées.

D'autre part, l'attribution de jetons de présence a été votée en assemblée générale pour la première fois en 2009, avec un versement intervenu sur l'exercice 2010 pour la majorité des administrateurs. De même, les jetons de présence dus au titre de l'exercice 2011 ont été versés en début d'année 2012.

Administrateurs	Fonction	Montants versés en 2010	Montants versés en 2011
<b>Eric Castaldi</b>	Administrateur		
Jetons de présence		10 000	10 000
<b>Rendex</b>	Administrateur		
Jetons de présence		10 000	10 000
<b>René Kuijten</b>	Administrateur		
Jetons de présence		Néant	Néant
<b>Arthur Donny Strosberg</b>	Administrateur		
Jetons de présence		10 000	10 000
<b>Bernhard Ehmer</b>	Administrateur		
Jetons de présence		Néant	10 000
<b>Alain Munoz *</b>	Administrateur		
Jetons de présence		Néant	Néant

\* Coopté le 30 septembre 2011

L'Assemblée Générale du 29 juin 2009 a fixé à 75 000 euros le montant des jetons de présence à allouer aux administrateurs au titre de l'exercice en cours, et des exercices suivants. Cette somme a été allouée en comité de rémunération en 2011, les montants ont donc été versés ensuite sur l'exercice 2012.

- Options de souscription ou d'achat d'actions attribuées durant l'exercice à chaque dirigeant mandataire social par l'émetteur et par toute société du groupe  
Néant
- Options de souscription ou d'achat d'actions levées durant l'exercice par chaque dirigeant mandataire social  
Néant
- Actions gratuites attribuées à chaque mandataire social au cours des derniers exercices.

Des actions gratuites ont été attribuées à Monsieur Daan ELLENS, ainsi qu'à Monsieur Rémi DELANSORNE. Les informations sur les actions gratuites attribuées par la Société sont présentées à la section 21.1.4 du présent document.

Pour les deux mandataires sociaux concernés, le tableau ci-dessous présente les actions gratuites attribuées à la date du présent document :

Bénéficiaires	Nombre d'actions attribuées	Date d'attribution	Date de l'AG approuvant le plan d'actions gratuites	Actions définitivement acquises à la date du présent document	Conditions de performance
Daan Ellens	25 000	21 septembre 2006	20 juin 2006	oui	oui
	25 000	26 avril 2007	20 juin 2006	oui	oui
	14 500	25 juin 2010	29 juin 2009	non	oui
Rémi Delansorne	139 000	21 septembre 2006	20 juin 2006	oui	oui
	12 600	8 février 2007	20 juin 2006	oui	non
	25 400	26 avril 2007	20 juin 2006	oui	oui
	15 600	5 février 2008	20 juin 2006	oui	non
	10 020	25 septembre 2009	29 juin 2009	oui	oui
	10 155	1 mars 2010	29 juin 2009	oui	non
	14 500	6 août 2010	25 juin 2010	oui	oui
	15 000	3 février 2012	25 juin 2010	oui	oui

Les critères d'acquisitions des actions gratuites reposent sur le remplissage de différentes conditions, qui peuvent se combiner : réalisation d'objectifs précis, et présence dans la société sur une période de temps définie.

Il est précisé que, conformément à la loi, l'attribution des actions à leurs bénéficiaires est définitive au terme de la période d'acquisition de deux ans à compter de la date d'attribution, et que la période d'obligation de conservation des actions qui court à compter de l'attribution définitive est également de deux ans.

De plus, des conditions de cessions ont également été prévues : les actions gratuites attribuées au Président doivent être conservées au nominatif jusqu'à la fin de son mandat ; et 50% des actions gratuites attribuées au Directeur général doivent être conservées au nominatif jusqu'à la cessation de ses fonctions.

- Actions gratuites de performance devenues disponibles durant l'exercice 2011 pour chaque mandataire social

Rémi Delansorne, Directeur général	10 020
Daan Ellens, Président du Conseil d'administration	Néant

- Autres actions gratuites devenues disponibles durant l'exercice 2011 pour chaque mandataire social

Rémi Delansorne, Directeur général	Néant
Daan Ellens, Président du Conseil d'administration	Néant

- Historique des attributions d'options de souscription ou d'achat d'actions

A la date du présent document, deux plans d'options de souscription d'actions sont en cours au sein de la Société, les bénéficiaires des attributions étant principalement des salariés de la Société (voir paragraphe 17.2.2. du présent document « Options de souscription et d'achat d'actions consenties aux salariés non mandataires sociaux »), et Monsieur Rémi DELANSORNE, qui détient 8 000 options de souscription d'actions donnant droit à la souscription de 80 000 actions compte tenu des ajustements intervenus sur le capital social de la Société suite à l'Assemblée Générale du 15 octobre 2007 (division de la valeur nominale des titres par 10). Le prix d'exercice par option est de 85,30 euros, soit un prix de revient par action de 8,53 euros.

Ces options lui avaient été attribuées à son arrivée dans la Société aux fonctions de Vice-président Recherche et Développement en juillet 2004. Le tableau ci-dessous en reprend les principales caractéristiques.

Le détail des attributions d'options de souscription d'actions est fourni au paragraphe 17.2.2 « options de souscription ou d'achat d'actions consenties aux salariés non mandataires sociaux », ainsi qu'au paragraphe 21.1.4 du présent document « Autres titres donnant accès au capital ».

Date d'assemblée	14/06/2002
Date du conseil d'administration	14/06/2002
Nombre total d'actions pouvant être souscrites ou achetées	80 000
Point de départ d'exercice des options	01/07/2005
Date d'expiration	30/06/2014
Prix de souscription ou d'achat	8,53
Modalité d'exercice	2000 options exerçables 12 mois après leur attribution ; les 6000 options restantes sont acquises à raison de 167 options par mois entier travaillé pour la société à compte de la date du 1er juillet 2005.
Nombre d'actions souscrites au 31 décembre 2010	0
Nombre cumulé d'options de souscription ou d'achat d'actions annulées ou caduques	0
Options de souscription ou d'achat d'actions restantes en fin d'exercice	80 000

- Options de souscription ou d'achat d'actions consenties aux dix premiers salariés non mandataires sociaux attributaires et options levées par ces derniers

Néant

- Informations supplémentaires sur les conditions de rémunération et autres avantages consentis au Directeur général

Il n'existe aucune prime d'arrivée ni aucune prime de départ prévue au bénéfice des mandataires sociaux ou des administrateurs.

Il n'existe pas non plus de clause de non-concurrence.

Enfin, il n'existe aucun régime de retraite complémentaire, autre que celui accordé à l'ensemble des salariés, au bénéfice des mandataires sociaux ou des administrateurs.

### **15.2 Prêts et garanties accordés ou constitués en faveur des membres des organes d'administration, de direction ou de surveillance de la Société**

Néant

### **15.3 Sommes provisionnées ou constatées par la Société aux fins de versement de pensions, de retraite ou d'autres avantages**

Aucune somme n'a été provisionnée ou constatée par la Société aux fins de versement de pensions, de retraites ou d'avantages au profit des mandataires sociaux de la Société.

## 16. FONCTIONNEMENT DES ORGANES D'ADMINISTRATION ET DE DIRECTION

### 16.1 Direction de la Société

#### ✓ *Exercice de la Direction de la Société*

La Société est représentée à l'égard des tiers par Monsieur Rémi DELANSORNE, Directeur Général.

#### ✓ *Mandat des administrateurs*

Le tableau ci-dessous indique la composition du Conseil d'Administration de la Société à la date du présent rapport annuel ainsi que les principales informations relatives aux mandataires sociaux.

Membres du Conseil d'administration	Fonction	Date de première nomination	Date d'échéance du mandat
Daan Ellens	Président du Conseil Administrateur	14 octobre 2005	AGO statuant sur les comptes clos au 31/12/2012
Rémi Delansorne	Directeur Général Administrateur	15 octobre 2007	AGO statuant sur les comptes clos au 31/12/2012
Eric Castaldi	Administrateur	10 juillet 2008	AGO statuant sur les comptes clos au 31/12/2012
Rendex	Administrateur	3 octobre 2000	AGO statuant sur les comptes clos au 31/12/2012
René Kuijten	Administrateur	1er mars 2002	AGO statuant sur les comptes clos au 31/12/2012
Alain Munoz	Administrateur	30 septembre 2011	AGO statuant sur les comptes clos au 31/12/2012

### 16.2 Contrats de services entre les membres des organes de direction et d'administration et la Société

A l'exception de la convention suivante (décrite au chapitre 19 du présent document « Opérations avec les apparentés »), il n'existe aucun autre contrat de services conclu entre la Société et l'un de ses membres des organes d'administration et de direction :

- Contrat de consultant conclu avec Elkerim GmbH, société dont Monsieur Daan ELLENS, Président du Conseil d'Administration de la Société est Directeur Général ;

### 16.3 Comités spécialisés

Le Conseil d'Administration d'HYBRIGENICS SA a décidé de créer trois comités par délibération en date du 19 avril 2002, chargés d'assister le Conseil dans la préparation de ses décisions relatives aux rémunérations, l'audit et les fusions et acquisitions de la Société.

Ces comités ont une mission d'étude, d'analyse et de synthèse sur toute question que leur soumettrait le Conseil d'Administration et auront à émettre sur ces questions des recommandations argumentées.

Les membres des comités sont choisis par le Conseil d'Administration. Les comités sont composées de membres du Conseil d'Administration et peuvent comprendre, le cas échéant, des personnes non membres du Conseil d'Administration.

Les comités se réunissent sur convocation de leur Président désigné par les membres du comité aussi souvent que l'intérêt l'exige.

Les comités peuvent, dans leur domaine d'intervention, rencontrer les dirigeants de la Société ainsi que des experts et notamment, s'agissant du comité d'Audit, les commissaires aux comptes de la Société, et solliciter de leur part la fourniture de l'assistance et des informations nécessaires à la conduite de leurs travaux.

Elles rendent compte au conseil chaque fois que nécessaire. Les débats des comités sont conduits par leur Président qui s'assure du compte-rendu de ceux-ci.

### **16.3.1 Comité des rémunérations**

Ce comité est chargé de formuler des recommandations au Conseil d'Administration sur les questions suivantes :

- fixation de la rémunération du Président et des membres composant les comités,
- fixation de la rémunération des autres dirigeants ainsi que ses accessoires tels que l'octroi d'options de souscription ou d'achat d'actions, d'actions gratuites, détermination de la mise en place d'une pension de retraite, d'un régime de prévoyance maladie et accident, et avantages en nature,
- fixation de la rémunération des membres du Conseil d'Administration (le montant annuel des jetons de présence à soumettre à l'Assemblée Générale ainsi que leur répartition entre les membres du Conseil d'Administration), les rémunérations exceptionnelles et le montant du remboursement des frais engagés par les administrateurs dans l'intérêt de la Société.

Le comité des Rémunérations émet un avis sur les principes de rémunération des dirigeants de la Société et de ses filiales, les projets de plans d'options et de souscriptions d'actions, ainsi que les grandes orientations de la Société en matière de politique de rémunération.

Les critères de fixation des rémunérations variables des dirigeants, d'attribution des options de souscription d'actions ou d'actions gratuites sont l'ancienneté, l'appartenance au Comité de Direction, le fait de faire partie du groupe de personnes considérées comme clés par la Société.

En 2011, le comité des rémunérations s'est réuni une seule fois.

Composition actuelle du comité :

- Daan ELLENS
- René KUIJTEN
- Alain MUNOZ
- Rémi DELANSORNE

### **16.3.2 Comité d'Audit**

Ce comité a pour objet :

- l'examen du traitement des principaux risques généraux et financiers liés à l'activité de la Société,
- l'examen des principes et méthodes comptables suivis par la Société,
- formuler un avis sur la désignation des commissaires aux comptes,
- l'examen des travaux, conclusions et observations des commissaires aux comptes de la Société,
- l'examen des budgets annuels.

En 2011, le comité d'Audit s'est réuni à deux reprises, une fois au moment de l'approbation des comptes annuels de la Société au titre de l'exercice 2010, et une fois dans le cadre de l'examen des comptes intermédiaires de la Société au 30 juin 2011.

Composition actuelle du Comité :

- Daan ELLENS
- Eric CASTALDI
- RENDEX représentée par Piet SERRURE

## **16.4 Gouvernement d'entreprise**

La Société ne se réfère à aucun code de gouvernance ; néanmoins les mesures prises en matière de gouvernement d'entreprise sont décrites ci-après :

### **✓ Administrateurs indépendants**

Messieurs Eric CASTALDI et Alain MUNOZ satisfont aux critères suivants :

- Ne sont pas salariés de la Société ;

- Ne sont pas mandataires sociaux ou représentants d'une société dans laquelle la Société détient directement ou indirectement un mandat d'administrateur ou dans laquelle un salarié désigné en tant que tel ou un mandataire social de la Société (actuel ou l'ayant été depuis moins de cinq ans) détient un mandat d'administrateur ;
- Ne sont pas clients, fournisseurs, banquiers d'affaires, ou banquiers de financement significatifs de la Société, ou pour lequel la Société représente une part significative de l'activité ;
- N'ont pas de lien familial proche avec un mandataire social ;
- N'ont pas été auditeurs de l'entreprise au cours des cinq dernières années ;
- Ne sont pas administrateurs de l'entreprise depuis plus de douze ans.

Ces deux personnes peuvent ainsi être qualifiées d'Administrateurs indépendants.

#### ✓ **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 personnes, forment un collège. Ils sont choisis librement en raison de leur compétence.

Ils sont nommés pour une durée d'une année 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.

A la date du présent rapport annuel, la Société ne dispose pas d'un censeur.

#### ✓ **Rôle et fonctionnement du Conseil d'Administration**

Le rôle et le fonctionnement du Conseil d'Administration sont décrits au paragraphe 21.2.2 du présent document « Dispositions statutaires relatives aux membres des organes d'administration, de direction et de surveillance (articles 11 à 15 des statuts) ».

A noter par ailleurs qu'au cours de l'exercice 2011, le Conseil d'Administration s'est réuni à douze reprises.

Les agendas des conseils se décomposent de la façon suivante :

- Approbation de l'ordre du jour ;
- Approbation des minutes du précédent Conseil d'Administration ;
- Rapport du management sur les différentes activités : Services, Développement, Recherche, Finance et Juridique et Risques Corporate. Les points spécifiques ou exceptionnels sont ensuite traités dans un deuxième temps pour enfin terminer sur la session « exécutive ».

Le taux de participation des administrateurs aux différents conseils s'étant tenus en 2011 est de 83,5 %.

#### ✓ **Contrôle interne**

Par ailleurs, la Société a mis en place un certain nombre de procédures internes lui garantissant un niveau de contrôle interne satisfaisant.

Le processus d'engagement de dépenses est soumis à une double validation, en fonction de plafonds définis. Les factures sont rapprochées des demandes d'engagement pour vérification.

Un reporting bimensuel permet de suivre les dépenses et leur évolution par rapport au budget, ce qui permet de prendre rapidement des mesures en cas d'écart significatif.

Enfin, bien que ne disposant pas d'un effectif important, une séparation des tâches est organisée au sein de la société, afin d'assurer un contrôle adéquat.

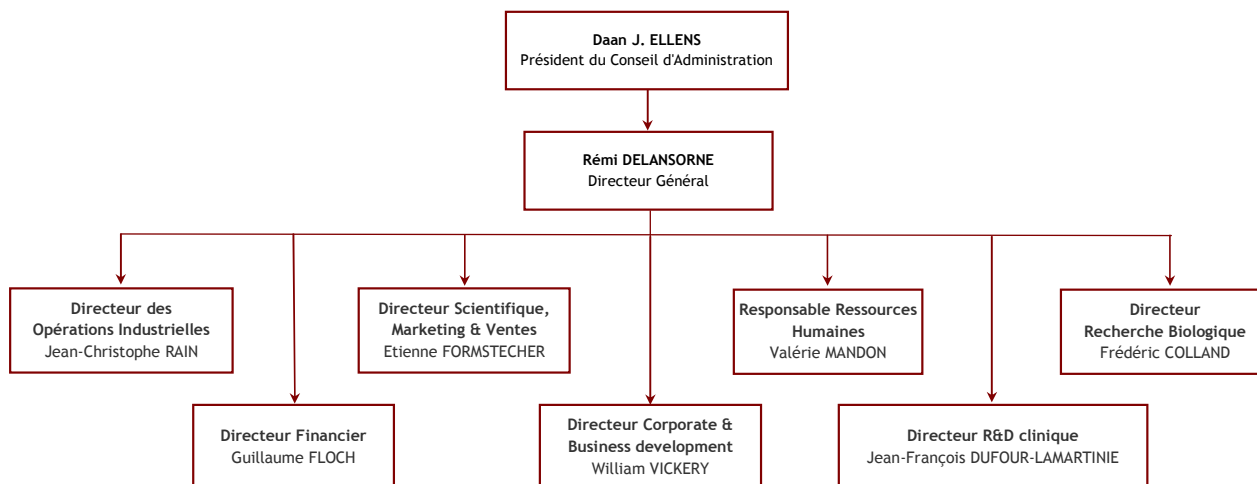
Les commissaires aux comptes revoient une fois par an les mesures de contrôle interne, et font part de leurs conclusions au comité d'audit des comptes annuels.



## 17. SALARIES

### 17.1 Effectifs et ressources humaines au 31 décembre 2011

#### ✓ *Organigramme fonctionnel*



#### **Rémi DELANSORNE – Directeur Général et Administrateur**

Diplômé d'un doctorat en médecine vétérinaire de l'Ecole Nationale Vétérinaire d'Alfort et d'un doctorat en sciences de la vie de l'Université Pierre et Marie Curie, Rémi DELANSORNE dispose de vingt-cinq années d'expérience en R&D. Il a notamment rempli de nombreuses fonctions de haut niveau, chez Théramex, filiale du groupe Merck. En 2002, il devient Directeur de la Recherche dans le domaine de la diabétologie.

C'est en 2004 que Rémi DELANSORNE rejoint HYBRIGENICS en tant que Directeur de la Recherche et du Développement. Depuis le mois de septembre 2005, Rémi DELANSORNE est Directeur Général de la Société.

Depuis le 15 octobre 2007, Monsieur Rémi DELANSORNE est également administrateur de la Société.

#### **Frédéric COLLAND – Directeur de la Recherche Biologique**

Frédéric COLLAND, docteur ès sciences, est Directeur de la Recherche Biologique. Frédéric a obtenu un doctorat de Biochimie et Biologie Moléculaire à l'Institut Pasteur de Paris. Fort de son expertise en biochimie des protéines issue d'une mission de longue durée au National Institute of Genetics au Japon, il rejoint HYBRIGENICS en 2000 en tant que chercheur post-doctoral et a depuis, occupé des postes à responsabilité croissante. Frédéric COLLAND est auteur de plus d'une trentaine d'articles et de brevets scientifiques.

#### **Jean-François DUFOUR-LAMARTINIE – Directeur de la Recherche et du Développement cliniques**

Jean-François DUFOUR-LAMARTINIE a rejoint HYBRIGENICS en 2006 en tant que Directeur de la Recherche et du Développement Cliniques. Il a une grande expérience du développement clinique de médicaments au travers des fonctions de médecin au sein de centres de lutte contre le cancer (IGR) et de direction médicale occupées dans l'industrie pharmaceutique. Avant de rejoindre HYBRIGENICS, Jean-François DUFOUR-LAMARTINIE a occupé pendant plus de 3 ans des fonctions similaires au sein de BioAlliance Pharma, société biopharmaceutique française, et a contribué à la mise sur le marché de leur premier médicament.

#### **Guillaume FLOCH – Directeur Financier**

Diplômé du DESCF, Guillaume FLOCH a débuté sa carrière dans des cabinets d'audit, avant de rejoindre l'industrie pharmaceutique en 2001. Chez Elan France, en tant que contrôleur financier, il a participé au développement de la filiale, notamment par la mise en place de SAP, et des procédures comptables. Devenu le responsable administratif et financier de la filiale, il l'a également accompagnée au gré des changements d'actionnaires : LBO avec la création du groupe paneuropéen Zeneus Pharma, puis revendu deux ans plus tard à Cephalon France. Guillaume Floch a alors intégré le siège Europe de ce laboratoire, pour y occuper le poste de responsable Business Planning & Performance. Il a rejoint HYBRIGENICS en juin 2008.

#### **Etienne FORMSTECHE – Directeur Scientifique, Marketing & Ventes – HYBRIGENICS Services**

Diplômé de l'École Polytechnique et titulaire d'un Doctorat de neurobiologie de l'Université Pierre et Marie Curie (Paris VI), Etienne FORMSTECHE a rejoint HYBRIGENICS en 2002. Il participe à l'établissement des premières cartes

d'interactions protéine-protéine à grande échelle chez la drosophile et l'homme, en collaboration avec l'Institut Curie et d'autres centres de recherche contre le cancer.

#### **Valérie MANDON – Responsable des Ressources Humaines**

Valérie MANDON a effectué l'essentiel de sa carrière au sein de cabinets d'avocats d'affaires internationaux (Linklaters, puis Willkie Farr & Gallagher) où elle a d'abord assuré la responsabilité des Ressources Humaines avant de prendre également en charge la responsabilité de la Communication. Valérie Mandon a rejoint HYBRIGENICS en janvier 2007 et a intégré le Comité de Direction de la Société en 2008.

#### **Jean-Christophe RAIN – Directeur des Opérations Industrielles – HYBRIGENICS Services**

Titulaire d'un Doctorat en Génétique Cellulaire et Moléculaire de l'Université Paris XI obtenu après une thèse effectuée à l'Institut Pasteur de Paris, Jean-Christophe RAIN a participé à la fondation de la société HYBRIGENICS en 1998. Il a effectué le transfert puis l'industrialisation de la technologie de cartographie d'interaction protéine-protéine de la société. Expert en protéomique fonctionnelle reconnu par de nombreux brevets et publications, il dirige depuis 2006 les laboratoires de l'activité de service de la société.

#### **William VICKERY – Directeur « Corporate and Business Development »**

William VICKERY a rejoint Hybrigenics en novembre 2010. Il travaille en « business development » dans l'industrie pharmaceutique depuis 2001, aussi bien dans la biotech (ExonHit Therapeutics à Paris) que dans une grande société pharmaceutique (Hoffmann La Roche, en Suisse et aux Etats Unis). Durant ce temps il a travaillé sur une grande variété de partenariats et d'accords de licence entre des biotechs et des sociétés de taille moyenne et grande ainsi qu'avec des centres académiques. Chez ExonHit il a aussi dirigé l'équipe projet qui a mené l'étude de Phase 2a d'EHT 0202 (candidat médicament contre la maladie d'Alzheimer). William VICKERY est diplômé d'un MBA de l'INSEAD et d'un titre d'ingénieur de l'école des Hautes Etudes d'Ingénieur (HEI) de Lille.

#### ✓ **Organisation des activités de la Société**

Depuis l'assemblée générale du 25 juin 2010, HYBRIGENICS est organisé en deux entités légales, HYBRIGENICS SA et HYBRIGENICS Services SAS.

Cette dernière est détenue à 100% par sa maison mère HYBRIGENICS SA, et rassemble l'intégralité des activités liées aux prestations de services scientifiques, tandis que la première abrite les activités de recherche-développement ainsi que les directions générale, juridique, financière et administrative.

L'ensemble de ces activités est réalisé dans les bureaux et laboratoires situés au siège parisien de la société, à l'exception des activités de développement de l'inécalcitol, qui sont sous-traitées auprès de firmes spécialisées en essais cliniques, en façonnage de lots expérimentaux de médicament et en toxicologie réglementaire. Seuls la conception, la mise en place, la coordination et le suivi de ces études de développement ainsi que les relations avec les agences réglementaires et avec les partenaires potentiels sont menés au siège.

De même en ce qui concerne les activités propres de recherche pharmaceutique, les validations et criblages de nouvelles cibles thérapeutiques et de nouvelles molécules sont effectués exclusivement en interne, mais les tests sur animaux et les synthèses chimiques sont sous-traités sous contrat de propriété exclusive des résultats, HYBRIGENICS ne possédant pas des installations nécessaires.

#### ✓ **Effectifs**

L'effectif moyen de la Société s'élève, sur l'année 2011, à 47 personnes, contre 44 personnes sur l'exercice 2010. La ventilation de l'effectif moyen est la suivante :

Catégories	Personnel salarié	
	2011	2010
Cadres	36	33
Agents de maîtrise et techniciens	11	11
Intérimaires	0	0
<b>TOTAL</b>	<b>47</b>	<b>44</b>

#### ✓ **Gestion des ressources humaines**

Comme indiqué au paragraphe 4.4.1 « Risques humains et dépendances à l'égard des dirigeants et des collaborateurs clés », la gestion des effectifs revêt une importance considérable pour la Société. En effet, la Société doit pouvoir disposer de collaborateurs qualifiés présentant de fortes compétences, l'activité d'HYBRIGENICS reposant sur la qualité et l'efficacité de ses chercheurs.

La politique de recrutement de la Société, s'agissant de l'activité Pharma (activité de recherche et développement) consiste généralement à embaucher des chercheurs disposant d'ores et déjà d'une certaine expérience. S'agissant de ses activités Services, la Société s'emploie à embaucher des salariés disposant à la fois de compétences commerciales et de compétences scientifiques et techniques.

La Société estime avoir de bonnes relations avec son personnel.

Les contrats de travail de la Société sont soumis à la convention collective de la « Chimie – Industries Chimiques ». La Société n'a pas de comité d'entreprise, mais dispose cependant de délégués du personnel. La plus grande part des salariés de la Société travaillent sous contrats à durée indéterminée, la Société faisant toutefois appel à des salariés en contrats à durée déterminée et en contrats d'apprentissage afin de faire face à des hausses ponctuelles d'activités, notamment en ce qui concerne son pôle HYBRIGENICS Services.

En ce qui concerne la politique de rémunération, les contrats de travail peuvent prévoir, selon les cas, des compléments de rémunération variables déterminés en fonction de l'atteinte d'objectifs, ou des primes de productivité. Par ailleurs, des attributions gratuites d'actions de la Société peuvent être réalisées dans un souci de motivation des équipes opérationnelles d'HYBRIGENICS.

#### ✓ **Organisation du temps de travail**

L'organisation du temps de travail chez HYBRIGENICS est conforme à la loi Aubry II. En application de cette loi et de l'accord Cadre de la convention collective de la « Chimie – Industries Chimiques » du 8 février 1999, la durée de travail hebdomadaire moyenne est de 35 heures pour les salariés travaillant en temps complet depuis le 1<sup>er</sup> février 2000.

Pour l'ensemble des catégories de personnel, l'horaire hebdomadaire chez HYBRIGENICS est fixé à 37 heures, des journées de RTT étant accordées afin de maintenir la durée légale du travail à 35 heures.

A noter par ailleurs qu'à la demande de ses salariés, la Société a adopté le principe des horaires variables au travers d'un règlement mis en place depuis 1998.

## **17.2 Intéressement des salariés**

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

Aucun contrat d'intéressement n'a été mis en place au sein de la Société. Par ailleurs, la Société disposant de moins de 50 salariés, aucun contrat de participation des salariés dans le capital n'a été mis en place à cette date.

### **17.2.2 Options de souscription et d'achat d'actions consenties aux salariés non mandataires sociaux**

A la date du présent rapport annuel, deux plans de stock-options ont été créés au sein de la Société.

Le premier plan, plan n°2001-I a été autorisé par l'Assemblée Générale du 1<sup>er</sup> juin 2001, adopté par le Conseil d'Administration du 1<sup>er</sup> juin 2001, et complété par une décision du Conseil d'Administration en date du 25 octobre 2002.

Le deuxième plan, plan n°2002-I a été autorisé par l'Assemblée Générale du 14 juin 2002, adopté par le Conseil d'Administration du 14 juin 2002, et complété par une décision du Conseil d'Administration en date du 25 octobre 2002.

Les objectifs de ces plans sont

- d'intéresser les salariés de la Société ou des Sociétés Affiliées au capital de la Société ;
- d'offrir un élément de motivation supplémentaire aux Personnes Eligibles ;
- de promouvoir le succès du groupe constitué de la Société.

Le nombre de titres pouvant faire l'objet d'options et être émis en vertu de chacun de ses deux plans est de 40 000 d'une valeur nominale de 1 euro (soit, compte tenu des ajustements sur le capital social intervenus suite à l'Assemblée Générale du 15 octobre 2007, 400 000 titres de 0,10 euro de valeur nominale).

Dans le cadre de ces deux plans, des options pouvaient être attribuées jusqu'au 14 août 2005 inclus.

La durée de chaque option ne pourra excéder 10 ans à compter de la date d'attribution. Le prix de souscription sera égal à la valeur de marché déterminé par le Conseil d'Administration lors de l'attribution des stock-options. Le Conseil d'Administration déterminera la période pendant laquelle chaque option pourra être exercée ou les conditions auxquelles l'exercice d'une option sera subordonné.

Las actions souscrites par les bénéficiaires en conséquence de la levée d'options devront être conservées par ces derniers jusqu'à la quatrième date anniversaire de l'attribution des options ou jusqu'à la troisième date anniversaire de la levée des options si cette seconde date anniversaire est antérieure à la quatrième date anniversaire de l'attribution des options.

	Plan 2001-I	Plan 2002-I
Date de l'Assemblée Générale	1 juin 2001	14 juin 2002
Nombre de titres pouvant faire l'objet d'options <sup>(2)</sup>	400 000	400 000
Date d'arrêté du plan par le Conseil d'administration	1 juin 2001 <sup>(1)</sup>	14 juin 2002 <sup>(1)</sup>
Date limite d'attribution des stocks-options	14 août 2005	
<b>Nombre de titres ayant fait l'objet d'attribution d'options <sup>(3)</sup></b>	<b>400 000</b>	<b>223 380</b>
- dont celles attribuées aux mandataires sociaux	0	80 000
- dont celles attribuées aux salariés	400 000	143 380
Date d'expiration	10 ans à compter de la date d'attribution	
Prix de souscription	Selon la date d'attribution <sup>(4)</sup>	
Nombre d'actions souscrites au 30 septembre 2007	-	-
<b>Nombre de titre équivalents au nombre d'options annulées <sup>(3)</sup></b>	<b>212 350</b>	<b>86 020</b>
<b>Nombre total d'actions pouvant être souscrites <sup>(3)</sup></b>	<b>187 650</b>	<b>137 360</b>
- dont celles pouvant être souscrites par les mandataires sociaux	0	80 000
- dont celles pouvant être souscrites par les attributaires salariés	187 650	57 360
Effet dilutif <sup>(5)</sup>	1,1%	0,8%

(1) Ces plans ont été complétés par une décision du Conseil d'administration en date du 25 octobre 2002.

(2) Compte tenu des ajustements réalisés sur le capital social de la Société dans le cadre de la 6ème résolution de l'Assemblée générale des actionnaires du 15 octobre 2007 (division de la valeur nominale des actions par 10), le nombre de titres pouvant faire l'objet d'options a été ajusté de 40 000 à 400 000.

(3) Compte tenu des ajustements réalisés sur le capital social de la Société dans le cadre de la 6ème résolution de l'Assemblée générale des actionnaires du 15 octobre 2007 (division de la valeur nominale des actions par 10), le nombre de titres ayant fait l'objet d'options a été ajusté.

(4) Le prix d'exercice correspond au prix déterminé par le Conseil d'Administration lors de l'attribution des options de souscription d'action. Compte tenu des ajustements intervenus sur le capital social, il a été déterminé à 8,12 euros pour toutes les options attribuées avant le 5 octobre 2001 (le total de ces options pouvant donner lieu à l'émission d'un total de 156 650 actions), et à 8,53 euros pour les options attribuées après le 5 octobre 2001 (le total de ces options pouvant donner lieu à l'émission d'un total de 168 360 actions). Le prix d'exercice moyen pondéré des options en circulation est de 8,332 euros.

(5) Sur la base d'un capital social constitué de 17 363 347 actions au 31 mai 2012, en ne tenant pas compte de l'ensemble des actions gratuites attribuées et de l'exercice de l'ensemble des options de souscription d'action exerçables en circulation.

A la date du présent document, il existe 32 501 options de souscription encore en circulation (pouvant donner lieu à l'émission potentielle de 325 010 titres compte tenu des ajustements du capital intervenus suite à l'Assemblée Générale du 15 octobre 2007), dont 8 000 attribuées à Monsieur Rémi DELANSORNE, Directeur Général, et 24 501 attribuées à 18 salariés non mandataires sociaux de la Société.

### 17.2.3 Attribution d'actions gratuites

Trois Assemblées Générales extraordinaires des actionnaires, réunies en date du 20 juin 2006, du 29 juin 2009, et du 25 juin 2010 ont autorisé l'attribution d'actions gratuites, en une ou plusieurs fois. La durée de validité de cette autorisation est de 38 mois à compter de la date de la tenue de l'Assemblée.

Les conditions d'émission ont été les suivantes :

- le nombre total d'actions attribuées gratuitement par le Conseil d'Administration ne pourra représenter plus de 570 000 actions, pour l'autorisation votée le 20 juin 2006, plus de 261 717 actions, pour l'autorisation votée le 29 juin 2009, et plus de 291 530 actions, pour l'autorisation votée le 25 juin 2010.

- l'attribution des actions à leurs bénéficiaires sera définitive au terme d'une période d'acquisition minimale de 2 ans et la durée minimale de l'obligation de conservation des actions par les bénéficiaires est fixée à 2 ans.

Les Conseils d'administration du 21 septembre 2006, du 8 février 2007, du 26 avril 2007, du 5 février 2008, 10 juillet 2008, du 1<sup>er</sup> mars 2010, du 25 juin 2010 et du 15 décembre 2010 ont procédé à l'attribution d'un total de 598 460 actions gratuites, après ajustements intervenus sur le capital social suite à l'Assemblée Générale du 15 octobre 2007, au profit de 43 salariés non mandataires sociaux de la Société.

Il est à noter par ailleurs que les droits à l'attribution desdites actions gratuites sont fixés de manière individuelle pour chaque bénéficiaire : les droits d'attribution seront ainsi confirmés, selon les cas :

- en fonction de la présence dudit attributaire à des dates prédéfinies par le Conseil d'Administration,
- en fonction de la réalisation d'objectifs précis.

#### **17.2.4 Bons de souscription d'actions et bons de souscriptions de parts de créateurs d'entreprise**

Il n'existe aucun bon de souscription ou bon de souscription de parts de créateurs d'entreprise au profit de salariés non mandataires sociaux.

## 18. PRINCIPAUX ACTIONNAIRES

### 18.1 Répartition du capital et des droits de vote

La Société n'a pas créé différentes sortes d'actions, en conséquence chaque action représente un droit de vote.

Il est très difficile pour la Société d'avoir une idée précise de la composition exacte de son actionnariat, du fait que la plupart des titres sont au porteur. Une solution consiste à les identifier par TPI, mais cette opération a un certain coût et ne peut donc pas être réalisée de manière régulière.

Un TPI a été réalisé en mai 2012 afin de préparer au mieux l'assemblée générale de juin 2012.

A la connaissance de la Société, les principaux actionnaires au début du mois de mai 2012 étaient donc les suivants :

Actionnaires	Nombre d'actions détenues	Détention en %
Institut Pasteur	301 468	1,7%
Fondateurs, dirigeants & salariés	1 024 046	5,9%
Life Science Partners	1 572 263	9,1%
Autres investisseurs institutionnels	4 578 455	26,4%
Public	9 887 115	56,9%
<b>Total</b>	<b>17 363 347</b>	<b>100,0%</b>

L'historique de la répartition du capital au cours des 3 dernières années est synthétisé dans le tableau ci-dessous :

Actionnaires	31/12/2009	%	31/12/2010	%	31/12/2011	%	02/05/2012	%
Apax Partners	2 820 339	24%	2 820 339	23%	820 887	6%	0	0%
Life Science Partners	1 629 734	14%	1 629 734	13%	1 629 734	12%	1 572 263	9%
Autres investisseurs historiques	1 562 770	14%	759 949	6%	759 949	5%	759 949	4%
Autres investisseurs institutionnels	1 255 431	11%	1 333 086	11%	1 588 652	11%	3 818 506	22%
Institut Pasteur	301 468	3%	301 468	2%	301 468	2%	301 468	2%
Fondateurs, dirigeants & salariés	1 014 801	9%	988 340	8%	991 883	7%	1 024 046	6%
Public (actionnaires individuels)	2 989 018	26%	4 638 843	37%	7 878 502	56%	9 887 115	57%
<b>Total</b>	<b>11 573 561</b>		<b>12 471 759</b>		<b>13 971 075</b>		<b>17 363 347</b>	

Remarque importante : à la connaissance de la Société, aucun fonds n'a détenu sur la période 2009 – 2012 plus de 5% d'Hybrigenics, en dehors d'Apax Partners et de Life Science Partners.

De même, toujours à la connaissance de la Société, aucun membre du conseil d'administration ne détient plus de 5% d'Hybrigenics.

L'évolution de l'actionnariat reflète plusieurs événements importants survenus dans la vie de la Société :

- tout d'abord l'introduction en Bourse de décembre 2007, qui a ouvert l'actionnariat au public avec la création de 708 269 actions nouvelles ;

- ensuite deux augmentations de capital par placement privé, la première en décembre 2009 (1 124 000 nouvelles actions créées) et la seconde en mars 2012 (2 948 512 titres créés) ;

- l'ouverture de la ligne de crédit auprès du fonds Yorkville, dont les tirages représentent, en cumul au 31 mai 2012, une création totale de 2 494 873 actions. Ces actions ont toutes été revendues sur le marché par Yorkville, qui n'a pas vocation à les conserver. Pour rappel, le contrat Yorkville prévoit le plafonnement de sa détention de titres à 9,9% du capital d'Hybrigenics ;

- enfin, le passage à une cotation continue de l'action depuis juin 2009 a généré une importante liquidité, ce qui a permis à de nombreux actionnaires historiques de vendre leurs titres, principalement pour des raisons de fin de vie des fonds investis, y compris Apax, actionnaire fondateur et longtemps resté l'actionnaire de référence d'Hybrigenics.

La conséquence directe de ces sorties est une augmentation du flottant, qui s'élève aujourd'hui à environ 80% des actions émises si on additionne le public et les autres investisseurs institutionnels.

Les placements privés de décembre 2009 et mars 2012 ont permis l'entrée au capital d'une vingtaine de nouveaux actionnaires, dits institutionnels. Trois d'entre eux détiennent à ce jour (selon le dernier TPI) une participation relativement importante :

- La Française AM avec 766 513 titres (4,4%)

- Odyssee Venture avec 507 842 titres (2,9%)
- Natixis avec 580 000 titres (3,3%).

La plupart des autres actionnaires ont revendu leur participation dans les mois qui ont suivi les augmentations de capital.

La structure du capital de la Société a donc beaucoup évolué, passant d'une société privée détenue par des actionnaires historiques, à une société publique, disposant d'un noyau dur d'actionnaires réduit (LSP principalement), et avec un flottant supérieur à 80 % (en y incluant les investisseurs institutionnels).

Le TPI réalisé en mai 2012 a montré que les actions au porteur étaient détenues à 70% par des actionnaires individuels, au nombre de 4 600, à 28% par des investisseurs institutionnels français et étrangers, et à 2% par diverses sociétés, dont Hybrigenics dans le cadre du contrat de liquidité.

Enfin, l'ensemble des actions émises au profit de Yorkville dans le cadre de la ligne de tirages sur fonds propres décrite au chapitre 21.1.1, s'est retrouvé dans le flottant, puisque Yorkville ne détenait plus aucun titre lors du TPI de mai 2012.

## **18.2 Droits de vote des principaux actionnaires**

Dans les Assemblées générales ordinaires et extraordinaires de la Société, chaque action donne droit à une voix.

## **18.3 Contrôle de l'émetteur**

A la date d'enregistrement du présent rapport annuel, aucun actionnaire (seul ou de concert) ne contrôle la Société. Le premier actionnaire de la société est le fonds Life Sciences Partners qui détient 9,4 % du capital et des droits de vote d'HYBRIGENICS.

A la connaissance de la Société :

- aucun actionnaire seul ne détient, directement ou indirectement, la majorité des droits de vote dans la Société ;
- il n'existe aucun accord entre les actionnaires conférant à un actionnaire la majorité des droits de vote dans la Société ;
- aucun actionnaire n'est en mesure de déterminer les décisions des actionnaires de la Société sur la seule base des droits de vote dont il est titulaire dans la Société ; et
- aucun actionnaire ne dispose du pouvoir de nommer ou de révoquer la majorité des membres du Conseil d'Administration.

A la connaissance de la Société, il n'existe, à la date du présent document, aucun accord dont la mise en œuvre pourrait, à une date ultérieure, entraîner un changement de son contrôle.

## **18.4 Pacte d'actionnaires et actions de concert**

Néant

## **18.5 Contrat de liquidité**

A la suite de la deuxième résolution approuvée en Assemblée Générale du 26 novembre 2008, la Société a signé avec Euroland Finance un contrat de liquidité portant sur les actions ordinaires. Au 31 décembre 2011, ce contrat a été transféré à la société de Bourse Bryan Garnier. Pour le bon fonctionnement de ce contrat, la société y a affecté la somme de 70.000 euros, ainsi que les 18 434 titres gérés auparavant par Euroland Finance pour le compte d'Hybrigenics. Au 4 mai 2012, Bryan Garnier détenait 7 434 titres, et 88 291 euros en compte.

## 19. OPERATIONS AVEC DES APPARENTES

### 19.1 Conventions réglementées

A la date d'enregistrement du présent document, la Société fait état d'une seule convention réglementée effective, conclue avant le début de l'exercice 2007 et qui s'est poursuivie au cours des exercices suivants.

- Contrat de consultant conclu avec Elkerim GmbH, société dont Monsieur Daan ELLENS, Président du Conseil d'Administration de la Société est Directeur Général.

En tant qu'expert dans le domaine de biopharmaceutique, Monsieur Daan ELLENS dispose de compétences reconnues de l'environnement des sociétés de biotechnologies et ce, spécialement en Europe et en Asie. La Société est susceptible de faire appel à ces compétences dans le cadre de certaines décisions techniques ou stratégiques. Dans ce cadre, un contrat de consultant, renouvelable annuellement par tacite reconduction, a été signé le 12 décembre 2005. Cette convention a été autorisée par le Conseil d'Administration du 9 décembre 2005.

En vertu de ce contrat, Monsieur Daan ELLENS peut être consulté dans le cadre de réunions physiques, de visioconférences ou téléconférence. La convention prévoit le paiement forfaitaire de 1 500 euros par journée travaillée dans le cadre de ces réunions, ses frais de déplacement étant pris en charge par la Société. Enfin, dans son article 5, cette convention engage Monsieur Daan ELLENS à la stricte confidentialité des informations auxquelles il aura accès dans le cadre de ses travaux.

Au titre de ce contrat, la Société a acquitté une somme de 6 500 euros en 2011, et 7 750 euros en 2010.

Cette convention a été revue par les Commissaires aux comptes et a fait l'objet d'un rapport spécial, que l'on retrouve ci-dessous.

### 19.2 Rapport des commissaires aux comptes sur les conventions réglementées de l'exercice clos le 31 décembre 2011

#### Hybrigenics S.A.

Assemblée générale d'approbation des comptes de l'exercice clos le 31 décembre 2011

#### Rapport spécial du commissaire aux comptes sur les conventions réglementées

Aux Actionnaires,

En notre qualité de commissaire aux comptes de votre société, nous vous présentons notre rapport sur les conventions réglementées. Il nous appartient de vous communiquer, sur la base des informations qui nous ont été données, les caractéristiques et les modalités essentielles des conventions dont nous avons été avisés ou que nous aurions découvertes à l'occasion de notre mission, sans avoir à nous prononcer sur leur utilité et leur bien-fondé ni à rechercher l'existence d'autres conventions. Il vous appartient, selon les termes de l'article R. 225-31 du Code de commerce, d'apprécier l'intérêt qui s'attachait à la conclusion de ces conventions en vue de leur approbation.

Par ailleurs, il nous appartient, le cas échéant, de vous communiquer les informations prévues à l'article R. 225-31 du Code de commerce relatives à l'exécution, au cours de l'exercice écoulé, des conventions déjà approuvées par l'assemblée générale.

Nous avons mis en œuvre les diligences que nous avons estimé nécessaires au regard de la doctrine professionnelle de la Compagnie nationale des commissaires aux comptes relative à cette mission. Ces diligences ont consisté à vérifier la concordance des informations qui nous ont été données avec les documents de base dont elles sont issues.



### **Conventions soumises à l'approbation de l'assemblée générale**

Nous vous informons qu'il ne nous a été donné avis d'aucune convention autorisée au cours de l'exercice écoulé à soumettre à l'approbation de l'assemblée générale en application des dispositions de l'article L. 225-38 du Code de commerce.

### **Conventions déjà approuvées par l'assemblée générale**

En application de l'article R. 225-30 du Code de commerce, nous avons été informés que l'exécution de la convention suivante, déjà approuvée par l'assemblée générale au cours d'exercices antérieurs, s'est poursuivie au cours de l'exercice écoulé.

#### **Avec la société Elkerim GmbH**

##### ***Nature et objet***

Contrat de consultant avec la société Elkerim GmbH.

##### ***Modalités***

Conclu le 12 décembre 2005, le contrat de consultant fixe les modalités de collaboration technique. Au cours de l'exercice 2011, les honoraires de consultant se sont élevés à € 6.562,44 hors taxes.

Paris-La Défense, le 27 avril 2012

Le Commissaire aux Comptes  
ERNST & YOUNG Audit

Denis Thibon

## 20. INFORMATIONS FINANCIERES CONCERNANT LE PATRIMOINE, LA SITUATION FINANCIERE ET LES RESULTATS DE L'EMETTEUR

Les informations financières présentées dans ce chapitre ont été établies selon les normes comptables applicables en France.

### 20.1 Etats financiers consolidés au 31 décembre 2011

Les états financiers du Groupe sont exprimés en milliers d'euros, sauf indication contraire.

### BILAN ACTIF

En Milliers d'euros	Notes	Brut	Amortissement / Provision	31/12/2011	31/12/2010
<b>ACTIF IMMOBILISÉ</b>					
<b>Immobilisations incorporelles</b>	5.1				
Frais de recherche et développement	5.17				
Concessions, brevets, droit similaire		2 600	1 990	610	943
Autres immobilisations incorporelles					
Avances et acomptes/Immo. Incorp.		50	0	50	50
<b>Immobilisations corporelles</b>	5.1				
Terrains					
Constructions					
Installations techniques, Mat. Outil.		1 544	1 441	103	67
Autres immobilisations corporelles		5 303	5 019	284	648
Immobilisations en cours					
Avances et acomptes					
<b>Immobilisations financières</b>	5.2				
Créances rattachées à des participations					
Autres immobilisations financières		266	0	266	242
<b>TOTAL (I)</b>		<b>9 762</b>	<b>8 449</b>	<b>1 313</b>	<b>1 950</b>
<b>ACTIF CIRCULANT</b>					
<b>Stocks</b>	5.3				
Matières premières approvisionnement.		376	146	230	168
En cours de productions de biens					
En cours de production de services		31	0	31	48
Produits intermédiaires et finis					
Marchandises					
Avances & ac. versés/commandes		18	0	18	15
<b>Créances</b>	5.4				
Clients comptes rattachés		1 340	151	1 189	840
Autres créances		1 727	0	1 727	1 544
<b>Trésorerie brute</b>	5.5				
Valeurs mobilières de placement		1 708	26	1 682	17
Disponibilités et équivalents de disponibilités		968	0	968	2 348
<b>Comptes de régularisation</b>					
Charges constatées d'avance	5.4.2	55	0	55	43
<b>TOTAL (II)</b>		<b>6 223</b>	<b>323</b>	<b>5 900</b>	<b>5 023</b>
<b>TOTAL GENERAL (I à II)</b>		<b>15 985</b>	<b>8 773</b>	<b>7 213</b>	<b>6 974</b>

Les notes indiquées ci-dessus renvoient aux paragraphes des compléments d'informations au bilan et au compte de résultat de l'annexe

## BILAN PASSIF

En milliers d'euros	Notes	31/12/2011	31/12/2010
<b>CAPITAUX PROPRES</b>			
	5.6		
Capital social		1 397	1 247
Primes d'émission, de fusion, d'apport...		59 997	58 168
Réserves et résultats consolidés		(59 730)	(55 173)
Autres réserves		0	0
<b>RESULTAT DE L'EXERCICE (Bénéfice ou perte)</b>		<b>(2 063)</b>	<b>(4 558)</b>
Subventions d'investissement			
Provisions réglementées			
<b>TOTAL (I)</b>		<b>(399)</b>	<b>(315)</b>
<b>AUTRES FONDS PROPRES</b>			
	5.7		
Avances conditionnées		3 130	3 190
<b>TOTAL (II)</b>		<b>3 130</b>	<b>3 190</b>
<b>PROVISIONS POUR RISQUES ET CHARGES</b>			
	5.8		
Provisions pour risques		218	259
Provisions pour charges			
<b>TOTAL (III)</b>		<b>218</b>	<b>259</b>
<b>DETTES</b>			
Emprunts et dettes auprès des établissements de crédit		650	0
Emprunts et dettes financières divers	5.10	151	241
Concours bancaires courants		0	13
Total ICNE		0	7
Avances et acomptes reçus sur commandes en cours		45	50
Dettes fournisseurs et comptes rattachés		1 163	1 579
Dettes fiscales et sociales	5.11	1 472	1 233
Dettes sur immobilisations et comptes rattachés		20	17
Autres dettes		108	97
<b>COMPTES DE RÉGULARISATION</b>			
Produits constatés d'avance	5.11	655	604
<b>TOTAL (IV)</b>		<b>4 265</b>	<b>3 840</b>
<b>TOTAL GENERAL (I à IV)</b>		<b>7 213</b>	<b>6 974</b>

Les notes indiquées ci-dessus renvoient aux paragraphes des compléments d'informations au bilan et au compte de résultat de l'annexe

# COMPTE DE RESULTAT

En milliers d'euros	Notes	France	Exportation	31/12/2011 Total	31/12/2010 Total
Production vendue de biens					
Prod. vend. de services		3 554	2 167	5 722	3 735
<b>Chiffres d'affaires net</b>	5.13	<b>3 554</b>	<b>2 167</b>	<b>5 722</b>	<b>3 735</b>
Production stockée				(17)	(21)
Production immobilisée					
Reprise /amortis.& Provision transfert de charges				42	58
Autres produits	5.14			849	804
<b>Total produits d'exploitation</b>				<b>6 595</b>	<b>4 576</b>
Achats marchandises				0	0
Achats matières premières & autres approvisionnements				457	502
Variation stock matières premières & approvisionnement				(62)	175
Autres achats et charges externes	5.15			3 953	4 115
Impôt, taxes et versements assimilés				150	104
Salaires & traitements	5.16			2 618	2 285
Charges sociales	5.16			1 208	1 079
Dotations aux amortissements et provisions	5.18			813	1 002
Autres charges				178	177
<b>Total charges d'exploitation</b>				<b>9 315</b>	<b>9 440</b>
<b>RESULTAT D'EXPLOITATION</b>				<b>(2 720)</b>	<b>(4 864)</b>
Autres intérêts & produits assimilés				3	4
Reprises sur provisions & transfert de charges				5	0
Différences positives de change				69	67
Produits nets sur cessions de v.m.p.				0	8
<b>Total des produits financiers</b>				<b>77</b>	<b>79</b>
Dotations financières aux amortissements & Provisions				10	25
Intérêts & charges assimilés				27	31
Différences négatives de change				43	84
Autres charges financières				0	0
<b>Total des charges financières</b>				<b>81</b>	<b>141</b>
<b>RESULTAT FINANCIER</b>	5.19			<b>(4)</b>	<b>(62)</b>
<b>RESULTAT COURANT AVANT IMPOTS</b>				<b>(2 724)</b>	<b>(4 926)</b>
Produits exceptionnels sur opérations de gestion				5	0
Produits exceptionnels sur exerc. antérieurs				0	12
Autres produits exceptionnels				23	0
Reprises sur Provisions & transferts de charges				61	0
<b>Total produits exceptionnels</b>				<b>89</b>	<b>12</b>
Charges exceptionnelles sur opérations de gestion				8	3
Dotations exceptionnelles aux amortissements & provisions				0	83
<b>Total charges exceptionnelles</b>				<b>8</b>	<b>86</b>
<b>RESULTAT EXCEPTIONNEL</b>	5.20			<b>81</b>	<b>(74)</b>
Impôts sur les bénéfices	5.12			(579)	(442)
Impôts différés	5.12			0	0
<b>TOTAL DES PRODUITS</b>				<b>6 761</b>	<b>4 667</b>
<b>TOTAL DES CHARGES</b>				<b>8 824</b>	<b>9 224</b>
<b>BENEFICE OU PERTE</b>				<b>(2 063)</b>	<b>(4 558)</b>
<b>Nombre moyen pondéré d'actions avant dilution</b>				<b>13 363 719</b>	<b>11 938 475</b>
<b>Résultat net par action (en euros)</b>				<b>-0,154</b>	<b>-0,382</b>

Les notes indiquées ci-dessus renvoient aux paragraphes des compléments d'informations au bilan et au compte de résultat de l'annexe.

## TABLEAUX DE VARIATION DES CAPITAUX PROPRES

En milliers d'euros

Variation des Capitaux Propres	Capital Social	Prime d'émission	Réserves	Report à nouveau	Résultat de l'exercice	Autres	TOTAL
<b>Capitaux propres au 31 décembre 2009</b>	<b>1 157</b>	<b>56 675</b>	<b>0</b>	<b>(50 977)</b>	<b>(4 196)</b>	<b>0</b>	<b>2 659</b>
Création d'actions gratuites (a)	4	(4)					0
Compensation de créance	2	31					33
Augmentation de capital	84	1 466					1 550
Affectation résultat exercice précédent				(4 196)	4 196		0
Résultat de la période					(4 558)		(4 558)
<b>Capitaux propres au 31 décembre 2010</b>	<b>1 247</b>	<b>58 168</b>	<b>0</b>	<b>(55 173)</b>	<b>(4 558)</b>	<b>0</b>	<b>(315)</b>
<b>Capitaux propres au 31 décembre 2010</b>	<b>1 247</b>	<b>58 168</b>	<b>0</b>	<b>(55 173)</b>	<b>(4 558)</b>	<b>0</b>	<b>(315)</b>
Création d'actions gratuites (a)	1	(1)					0
Augmentation de capital	149	1 830					1 979
Affectation résultat exercice précédent				(4 558)	4 558		0
Résultat de la période					(2 063)		(2 063)
<b>Capitaux propres au 31 décembre 2011</b>	<b>1 397</b>	<b>59 997</b>	<b>0</b>	<b>(59 730)</b>	<b>(2 063)</b>	<b>0</b>	<b>(399)</b>

(a) La création d'actions gratuites a été réalisée par imputation sur la prime d'émission, conformément à la décision prise par le Conseil d'administration.

## TABLEAU DE FLUX DE TRESORERIE

En milliers d'euros

Tableau de flux de trésorerie	31/12/2011	31/12/2010
<b>EXPLOITATION</b>		
<b>Résultat net</b>	(2 063)	(4 558)
Dotations aux amortissements	745	876
Dotations aux provisions	23	131
Reprises de provisions	(63)	(5)
Plus ou moins values de cessions		
<b>Marge brute d'autofinancement</b>	<b>(1 358)</b>	<b>(3 555)</b>
Diminution / (augmentation) des Autres actifs non courants	(12)	(8)
Diminution / (augmentation) des Clients	(349)	(219)
Diminution / (augmentation) des Autres actifs courants	(233)	(244)
Augmentation / (diminution) des Fournisseurs et comptes rattachés	(416)	17
Augmentation / (diminution) des Autres passifs courants	290	408
<b>Variation nette du besoin en fonds de roulement lié à l'exploitation</b>	<b>(720)</b>	<b>(47)</b>
<b>Total des flux nets d'exploitation [A]</b>	<b>(2 077)</b>	<b>(3 602)</b>
<b>INVESTISSEMENT</b>		
Acquisition d'immobilisations incorporelles et corporelles	(84)	(57)
Acquisition d'actifs financiers	(24)	(28)
Cessions d'immobilisations incorporelles et corporelles	0	0
Augmentation / (diminution) des Fournisseurs d'immobilisations	4	8
<b>Variation nette du besoin en fonds de roulement lié aux investissements</b>	<b>(104)</b>	<b>(77)</b>
<b>Total des flux nets d'investissements [B]</b>	<b>(104)</b>	<b>(77)</b>
<b>FINANCEMENT</b>		
Augmentation de capital ou apports	1 979	1 593
Avance remboursable OSEO	(60)	871
Augmentation des emprunts	650	7
Remboursement des emprunts	(90)	(65)
<b>Total des flux nets de financement [C]</b>	<b>2 479</b>	<b>2 406</b>
<b>Variation de la trésorerie et équivalents de trésorerie [A+B+C]</b>	<b>298</b>	<b>(1 273)</b>
<b>Trésorerie et équivalents de trésorerie à l'ouverture de l'exercice</b>	<b>2 353</b>	<b>3 625</b>
<b>Trésorerie et équivalents de trésorerie à la clôture de l'exercice</b>	<b>2 650</b>	<b>2 353</b>

# 1. NATURE DE L'ACTIVITE

HYBRIGENICS est un groupe biopharmaceutique français qui présente deux pôles d'activités:

- L'activité « Pharma » focalise ses programmes internes de R&D sur des cibles et des thérapeutiques innovantes contre les maladies prolifératives, cancéreuses ou non-cancéreuses,
- L'activité « Services » correspond à la commercialisation et la réalisation d'études scientifiques pour identifier, valider et inhiber les interactions entre protéines.

La Société HYBRIGENICS SA a été constituée le 29 décembre 1997. Les actions HYBRIGENICS SA sont admises à la cotation sur le marché Alternext de NYSE Euronext Paris depuis le 17 décembre 2007, sous le code ISIN FR0004153930 (mnémonique ALHYG).

Les activités de services scientifiques sont logées au sein de HYBRIGENICS Services SAS, filiale dédiée et détenue à 100 % par HYBRIGENICS S.A.

## 1.1. Présentation de l'activité « Pharma »

---

La R&D pharmaceutique d'HYBRIGENICS est focalisée contre les maladies prolifératives, cancéreuses ou non-cancéreuses, avec un programme de développement clinique basé sur l'inécalcitol et un programme de recherche de pointe sur les protéases spécifiques de l'ubiquitine.

En novembre 2005, la Société a fait l'acquisition d'une licence mondiale exclusive pour toutes les indications thérapeutiques de l'inécalcitol, un analogue synthétique de la vitamine D. HYBRIGENICS se concentre depuis sur une formulation orale de l'inécalcitol, notamment dans le cancer de la prostate au stade hormono-réfractaire, ainsi que dans le psoriasis modéré à sévère. Dans ce cadre, l'inécalcitol constitue le candidat médicament de la Société pour lequel le stade de développement est le plus avancé.

Par ailleurs, la recherche d'HYBRIGENICS porte sur les protéases spécifiques de l'ubiquitine (USPs) validées en interne en tant que cibles oncologiques originales, et sur la découverte d'inhibiteurs d'USP comme nouveaux médicaments anti-cancéreux. Dans ce domaine, la société a noué en 2011 un partenariat avec les Laboratoires Servier pour des programmes de recherche qui génèrent des revenus.

## 1.2. Présentation de l'activité « Services »

---

La prestation de services scientifiques résulte directement de l'exploitation de la plateforme technologique ayant suscité la création d'HYBRIGENICS en 1997. La technologie utilisée, issue de l'Institut Pasteur, repose sur le « criblage double hybride en levure » appliqué à grande échelle. HYBRIGENICS bénéficie d'une exclusivité mondiale pour l'exploitation de ces brevets, dont la validité expire en 2022 pour le plus récent d'entre eux. Cette technologie intéresse tous les chercheurs en sciences de la vie, qu'elle soit animale, végétale ou microbiologique : dès qu'un génome d'une nouvelle espèce vivante est déchiffré, ou même juste défriché, le criblage double-hybride peut s'appliquer pour étudier les interactions entre les protéines de cette même espèce.

D'autre part, HYBRIGENICS fournit une assistance en conception d'études ou les conduit pour ses clients, avec pour objectifs la validation des interactions les plus pertinentes et le criblage de petites molécules capables de les inhiber.

## 2. EVENEMENTS SIGNIFICATIFS DE L'EXERCICE

### 2.1. Développement de l'activité

---

HYBRIGENICS a poursuivi son développement basé sur ses deux activités :

- Recherche et Développement pharmaceutiques ;
- et prestations de services scientifiques.

Après avoir annoncé en Septembre 2010 les résultats définitifs de l'étude de tolérance clinique de Phase IIa de l'inecalcitol dans le cancer de la prostate hormono-résistant, en association avec la chimiothérapie de référence à base de Taxotère, HYBRIGENICS a démarré une étude clinique dans une nouvelle indication.

Il s'agit d'une étude d'efficacité afin de tester l'inecalcitol contre placebo chez des patients souffrant de psoriasis modéré à sévère. Le recrutement de 60 patients s'est déroulé très rapidement au cours du dernier trimestre de l'année. Les résultats complets de l'étude seront disponibles au début du mois de juin 2012.

Le programme de recherche sur les protéases spécifiques de l'ubiquitine et leurs inhibiteurs en tant qu'agents anticancéreux innovants a fait l'objet d'un contrat de partenariat avec les laboratoires Servier. Il s'agit d'un accord de licence et de collaboration de recherche dans le domaine des enzymes de dé-ubiquitination (DUBs) appliqué à l'oncologie, la neurologie, la psychiatrie, la rhumatologie, l'ophtalmologie, le diabète et aux maladies cardiovasculaires. Dans le cadre de cette collaboration, HYBRIGENICS a pour mission d'identifier et de valider parmi les DUBs de nouvelles cibles pertinentes pour des applications dans ces aires thérapeutiques. HYBRIGENICS va également cribler des médicaments potentiels capables de moduler quatre cibles confidentielles déjà sélectionnées comme DUBs d'intérêt prioritaire pour cette collaboration.

Enfin, cet accord de licence et de collaboration prévoit le versement à HYBRIGENICS d'un paiement initial et de dotations de recherche pour un montant total de 4 millions d'euros sur 3 ans. En fonction de l'atteinte de succès prédéfinis de recherche, de développement et d'enregistrement, cet accord prévoit par ailleurs des versements complémentaires au profit d'HYBRIGENICS, à hauteur de 9,5 millions d'euros au total pour chacune des cibles aboutissant à la mise sur le marché d'un nouveau médicament, ainsi que des redevances sur les ventes de kits de diagnostic « compagnon ».

En 2011, HYBRIGENICS Services, la filiale détenue à 100% par HYBRIGENICS et dédiée aux services scientifiques spécialisés dans les interactions entre protéines, a également contribué à la croissance des revenus par l'augmentation de +17% de son chiffre d'affaires et de ses subventions de recherche, qui sont passés de 3,54 à 4,14 millions d'euros de 2010 à 2011.

### 2.2. Financement de l'activité

---

La trésorerie nette s'établit à K€ 2 650 au 31 décembre 2011 contre K€ 2 353 au 31 décembre 2010, soit une amélioration de trésorerie d'environ K€ 298 sur l'exercice.

Cette variation s'explique principalement par cinq éléments :

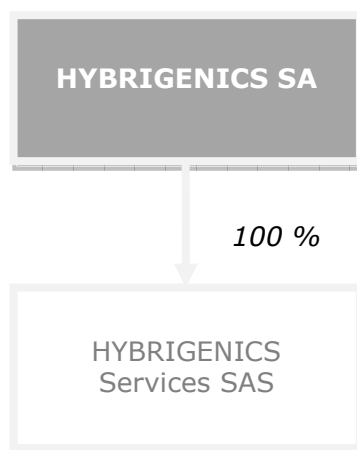
- La consommation de cash au titre de l'exploitation pour un montant K€ 2 077 ;
- Le remboursement du Crédit d'Impôt Recherche 2010 pour K€ 442 ;
- Le versement de K€ 650 par OSEO au titre d'un emprunt à taux zéro accordé pour financer l'étude de psoriasis ;
- Le tirage de huit tranches sur la ligne de crédit mise à disposition par Yorkville, représentant une augmentation de capital de K€ 1 700.
- Une augmentation de capital dans le cadre de la loi TEPA pour K€ 294.

Pour rappel, un contrat de financement a été signé avec la société américaine Yorkville Advisors, mettant en place une ligne de crédit de 12 millions d'euros au bénéfice d'HYBRIGENICS. Les fonds sont disponibles par tranche de 200 000 euros et sont payés en actions, par émission immédiate. A noter également que la société Yorkville Advisors ne peut détenir plus de 9,9 % du capital de la société, et qu'il a été tiré K€ 3 330 à la date de clôture et K€ 3 830 à la date d'arrêté des ces états financiers.



### 3. ORGANIGRAMME ET PERIMETRE DE CONSOLIDATION

#### 3.1. Organigramme du Groupe au 31 décembre 2011



#### 3.2. Périmètre de consolidation au 31 décembre 2011

Nom	Adresse	Pays	Méthode conso	% contrôle		% intérêts	
				2011	2010	2011	2010
Hybrigenics SA	3-5 impasse Reille 75014 Paris	France	SC	N/A	N/A	N/A	N/A
Hybrigenics Services SAS	3-5 impasse Reille 75014 Paris	France	IG	100	100	100	100

SC : Société Consolidante

IG : Intégration Globale

## 4. PRINCIPES ET METHODES COMPTABLES

### 4.1. Règles générales d'établissement et de présentation des comptes

---

Les comptes consolidés sont établis conformément aux dispositions de la législation française et notamment aux dispositions du règlement 99-02 du Comité de réglementation comptable du 29 avril 1999.

Les conventions générales comptables ont été appliquées, conformément aux hypothèses de base :

- continuité de l'exploitation ;
- permanence des méthodes comptables ;
- indépendance des exercices ;

et conformément aux règles générales d'établissement et de présentation des comptes consolidés.

La production d'états financiers en conformité avec les principes comptables français nécessite de la part des dirigeants certaines estimations qui affectent le montant des actifs et passifs figurant au bilan, certains éléments du compte de résultat ou les montants inclus dans les notes annexes. Il est possible que la réalité se révèle différente de ces estimations et hypothèses.

Les comptes consolidés sont établis en euros.

### 4.2. Principes de consolidation

---

Les sociétés dans lesquelles HYBRIGENICS exerce directement ou indirectement un contrôle exclusif, sont intégrées globalement.

Les comptes réciproques et les opérations réalisées à l'intérieur du groupe entre les sociétés intégrées ont été éliminés.

Toutes les sociétés consolidées par le Groupe ont clôturé leurs comptes au 31 décembre 2011.

### 4.3. Opérations diverses

---

Les revenus de la Société sont parfois facturés en devises étrangères (principalement le dollar USD), et le résultat de ces opérations peut en être affecté. La Société peut être amenée à conclure ponctuellement des opérations de couverture à terme afin de réduire son exposition aux risques de change des monnaies étrangères.

Aucun instrument de change n'est souscrit à des fins spéculatives.

Les ventes (ainsi que les achats) en devises étrangères sont comptabilisées au cours en vigueur à la date d'émission de la facture et de comptabilisation du chiffre d'affaires, ou au cours de couverture dans le cas où la Société a contracté un instrument qui fige le cours de la devise à l'échéance.

Les dettes, créances et disponibilités en devises figurent au bilan pour leur contre-valeur au cours du dernier jour de l'exercice. Les pertes et gains de change latents sur soldes monétaires en devises ne faisant pas l'objet de couvertures sont constatés en résultat de la période. En cas de couverture, les créances et dettes sont valorisées sur la base du cours de couverture et la différence éventuelle entre le montant valorisé au cours de couverture et le montant enregistré initialement au cours du jour de l'opération est constatée en résultat financier.

### 4.4. Reconnaissance du chiffre d'affaires

---

**ACTIVITE « PHARMA »**

Le chiffre d'affaires provient des contrats de partenariat conclus avec des laboratoires de l'industrie pharmaceutique pour des programmes de recherche dans le domaine des protéases spécifiques de l'ubiquitine (USP). Les revenus relatifs à ces contrats sont constitués :

- de paiements forfaitaires de financement de la recherche, qui sont fonction des ressources allouées au programme scientifique concerné, et qui sont calculés sur la base du nombre de « FTE » (Full Time Equivalent ou Equivalent Temps Plein) alloués, multipliés par un taux annuel de facturation. Ces paiements sont reconnus en chiffre d'affaires linéairement sur la durée contractuelle du programme de recherche concerné.
- De paiements non remboursables, ces montants sont immédiatement enregistrés en chiffre d'affaires dès lors que leur recouvrabilité est assurée et à condition qu'aucune obligation future ne subsiste à la charge du Groupe, qu'il n'existe pas de condition de validation préalable par le cocontractant, et qu'il n'existe pas d'autre obligation future au titre d'un contrat connexe. Dans le cas contraire, ces montants sont enregistrés en chiffre d'affaires linéairement sur la durée des contrats;

Les facturations excédant le montant du chiffre d'affaires pouvant être reconnu sont comptabilisées en produits constatés d'avance.

#### **ACTIVITE « SERVICES »**

Le chiffre d'affaires est comptabilisé lorsque la prestation de service a été exécutée et livrée au client. Dans le cas où la prestation de services nécessite la constitution préalable d'une banque de protéines spécifiques, celle-ci est facturée au client lorsqu'elle est réalisée. Les coûts encourus avant la remise des résultats au client sont stockés en en-cours.

Par ailleurs, les montants facturés aux clients dans le cadre d'accords de licence d'utilisation du logiciel PimRider sont comptabilisés linéairement en chiffre d'affaires sur la période d'utilisation.

#### **4.5. Frais de recherche et développement et crédit d'impôt correspondant**

---

Les frais de recherche et développement composés essentiellement de dépenses de personnel, d'achats de consommables, de travaux et études sous-traités et de charges d'amortissement d'immobilisation sont enregistrés en charges de l'exercice au cours duquel ils sont engagés.

Ces frais ouvrent droit en France, sous certaines conditions, à un crédit d'impôt enregistré à la clôture de l'exercice. Lorsqu'il n'a pu être utilisé pour compenser un impôt dû, le crédit d'impôt fait l'objet d'un remboursement dans l'année suivant sa constatation.

#### **4.6. Immobilisations incorporelles**

---

Les immobilisations incorporelles sont comptabilisées à leur coût d'acquisition initial diminué du cumul des amortissements et des pertes de valeur.

Toutes les immobilisations incorporelles ont une durée de vie définie et sont amorties sur la base de leur durée d'utilité estimée, selon le mode linéaire et sur les bases suivantes :

<b>Licences :</b>	le plus court entre la durée de protection de la propriété intellectuelle sous-jacente et la durée de vie économique
<b>Logiciels et autres :</b>	12 mois

Dans le compte de résultat, les charges d'amortissement des immobilisations incorporelles sont comptabilisées en « dotations aux amortissements sur immobilisations ».

#### **4.7. Immobilisations corporelles**

---

Les immobilisations corporelles sont comptabilisées au coût d'acquisition initial diminué du cumul des amortissements.

Tous les biens corporels sont amortis sur la base de leur durée d'utilité en mode linéaire et comme ci-dessous suivant leur nature :

Matériel industriel & installations techniques	3 à 5 ans
Installations, agencements et aménagements divers	10 ans
Matériel de bureau et informatique	3 à 5 ans
Mobilier	10 ans

Dans le compte de résultat, les charges d'amortissement des immobilisations corporelles sont comptabilisées en « dotations aux amortissements sur immobilisations ».

#### 4.8. Biens acquis en location-financement

Les biens financés par un contrat de crédit-bail ou un contrat de location longue durée qui transfère au Groupe les risques et avantages liés à la propriété, ou dont la valeur actualisée des loyers est environ égale à la valeur à neuf du bien, sont comptabilisés dans les immobilisations avec en contrepartie l'inscription d'une dette financière.

Ils sont amortis sur la durée de vie du bien lorsque le contrat est assorti d'une option d'achat ou sur la durée résiduelle du contrat. La dotation aux amortissements correspondante est comprise dans les charges d'amortissement.

#### 4.9. Dépréciation des actifs immobilisés

A chaque clôture, le Groupe examine si un indice de perte de valeur existe sur ses actifs immobilisés. En cas d'indice de perte de valeur, un test de dépréciation est effectué de manière à vérifier que la valeur nette comptable n'est pas supérieure à la valeur actuelle.

La valeur actuelle est la plus haute de la valeur vénale et de la valeur d'usage. La valeur vénale correspond au montant, net des coûts de sortie, qui pourrait être obtenu, à la date de la clôture, de la vente de l'actif, lors d'une transaction conclue à des conditions normales de marché. La valeur d'usage est déterminée en fonction des flux nets de trésorerie attendus.

Si la valeur actuelle est inférieure à la valeur nette comptable des actifs, une perte de valeur est comptabilisée afin de ramener cette dernière à sa valeur actuelle. La nouvelle valeur de l'actif est amortie prospectivement sur la durée de vie résiduelle de l'actif.

#### 4.10. Immobilisations financières

Le Groupe enregistre dans ce poste :

- Les dépôts de garantie, qui concernent le bâtiment loué (3 mois de loyers soit K€ 180) ainsi qu'une machine mise à disposition (K€ 13)
- Les espèces relatives au contrat de liquidité mis en place avec Euroland Finance, qui sont comptabilisées en autres immobilisations financières pour tenir compte de leur indisponibilité.

#### 4.11. Stock et en-cours

Les stocks et en-cours de production sont valorisés de la manière suivante :

- La valeur brute des approvisionnements correspond au prix d'achat augmenté des frais accessoires d'achat à l'exception de toute valeur ajoutée.
- Les en-cours de production sont valorisés à leur coût de revient en fonction de l'état d'avancement des travaux.
- Le stock est valorisé selon la méthode du « premier entré premier sorti ».

Une dépréciation des stocks est constatée lorsque la valeur nette de réalisation de ces stocks est inférieure à leur valeur nette comptable.

Le stock de librairies chimiques est déprécié en mode linéaire sur une durée de 4 ans.

#### **4.12. Créances**

---

Les créances sont comptabilisées à leur valeur historique.

Une dépréciation pour créance douteuse est pratiquée au cas par cas lorsqu'une perte paraît probable pour le montant de la différence entre la valeur de recouvrement et la valeur comptable de la créance hors taxes.

#### **4.13. Trésorerie brute**

---

La trésorerie brute inclut les disponibilités et équivalents de disponibilités ainsi que les valeurs mobilières de placement.

Les disponibilités et équivalents de disponibilités sont constitués par les liquidités immédiatement disponibles et par les placements à court terme, sans risque en capital, dont l'échéance est généralement inférieure ou égale à trois mois à leur date d'acquisition.

Les valeurs mobilières de placement sont constituées des actions propres détenues dans le cadre d'un contrat de liquidité.

#### **4.14. Capitaux propres**

---

Les actions émises dans le cadre de l'exercice d'options de souscription d'actions ou de bons de souscription d'actions sont comptabilisées en augmentation de capital, à la date d'exercice et au prix d'exercice des options ou des bons (cf paragraphe 5.6 pour le détail de ces plans).

#### **4.15. Autres fonds propres consolidés – Avances conditionnées**

---

Le Groupe bénéficie au 31 décembre 2011 de plusieurs avances remboursables accordées par OSEO, le Ministère de l'Industrie et la Coface. Le remboursement de ces avances est conditionné par la réussite des projets subventionnés. Le Groupe comptabilise les montants reçus en autres fonds propres consolidés.

Tout ou partie de ces avances est comptabilisé en autres produits dans le cas où l'apporteur de fonds et le Groupe concluent à l'échec d'un projet subventionné et dès lors que l'apporteur de fonds notifie alors un abandon total ou partiel de sa créance.

Le solde des avances conditionnées est diminué des remboursements effectués selon l'échéancier contractuel.

#### **4.16. Provisions pour risques et charges**

---

Des provisions sont comptabilisées lorsque le Groupe a une obligation, légale ou implicite, vis-à-vis d'un tiers, résultant d'événements passés et dont il est probable qu'elle se traduira par une sortie de ressources sans contrepartie au moins équivalente.

Une provision pour indemnités de départ à la retraite est comptabilisée conformément à la recommandation 2003-R01 du CNC.

#### **4.17. Risque de crédit**

---

L'activité Services du Groupe est réalisée au travers de la commercialisation de cribles double-hybrides. Dans ce cadre, les principaux clients du Groupe sont des groupes académiques ou des grands groupes industriels, généralement de taille importante. Compte tenu de la nature de ces principaux clients, le Groupe estime que le risque de défaillance de ces derniers est très faible.

#### 4.18. Droit Individuel à la Formation (DIF)

---

Les dépenses engagées au titre du DIF constituent une charge de la période et donnent lieu à une provision. Une mention est faite au paragraphe 6.1.1 (d) de cette annexe du volume d'heures à la clôture de l'exercice de la part ouverte des droits avec indication du volume d'heures n'ayant pas fait l'objet de demandes de salariés.

#### 4.19. Retraites et autres engagements vis à vis du personnel

---

Les montants des engagements du Groupe en matière de pensions, de compléments de retraite et d'indemnités de départ en retraite sont comptabilisés sous forme de provisions calculées sur la base des estimations des droits acquis par chaque salarié dans le cadre de son contrat de travail, actualisées pour déterminer sa valeur actuelle. Ces indemnités provisionnées sont payables lors du départ en retraite des salariés sous condition de leur présence dans le Groupe à la date de leur départ en retraite.

**Ces engagements ont été calculés sur la base des hypothèses suivantes :**

	31/12/2011	31/12/2010
Age de la retraite	65 ans	65 ans
Turn-over moyen	2 à 5% (cadres) 1 à 4% (non cadres)	2 à 5% (cadres) 1 à 4% (non cadres)
Taux de charges sociales	45%	45%
Taux d'actualisation	5%	5%
Taux de revalorisation des salaires	3% (cadres) 2% (non cadres)	3% (cadres) 2% (non cadres)

La table de mortalité retenue est la table mixte par génération TPG 93.

#### 4.20. Passifs éventuels

---

Un passif éventuel est :

- Soit une obligation potentielle de l'entreprise à l'égard d'un tiers résultant d'événements dont l'existence ne sera confirmée que par la survenance, ou non, d'un ou plusieurs événements futurs incertains qui ne sont pas totalement sous le contrôle de l'entreprise ;
- Soit une obligation de l'entreprise à l'égard d'un tiers dont il n'est pas probable ou certain qu'elle provoquera une sortie de ressources sans contrepartie au moins équivalente attendue de celui-ci.

Les passifs éventuels ne sont pas comptabilisés au bilan ; ils sont mentionnés en annexe.

#### 4.21. Impôts différés

---

Les impôts différés sont calculés selon la méthode du report variable.

Les actifs et passifs d'impôts différés sont déterminés sur la base des différences entre les valeurs comptables et fiscales des actifs et passifs, en retenant le taux d'imposition en vigueur à la clôture de l'exercice et qui seront applicables à la date de renversement des différences.

Les impôts différés actifs nets appréciés par juridiction fiscale qui ont été préalablement reconnus sont provisionnés si leur recouvrabilité devient incertaine.

#### 4.22. Résultat net par action

---

Le résultat net par action est calculé en divisant le résultat net consolidé par le nombre moyen pondéré d'actions en circulation sur la période. Les effets dilutifs liés à l'existence de bons de souscription d'actions et d'options de souscription d'actions sont pris en compte dans le calcul du résultat net par action dilué.

En cas de perte, aucun résultat net par action dilué n'est calculé.

#### **4.23. Intéressement et plan d'épargne salariale**

---

Le Groupe n'a pas mis en place à ce jour de plan d'intéressement ou de plan d'épargne salariale.

#### **4.24. Critères d'appréciation retenus pour l'identification des opérations exceptionnelles**

---

Les éléments ne se rapportant pas aux activités ordinaires de l'entreprise sont comptabilisés dans le résultat exceptionnel. Les éléments des activités ordinaires même exceptionnels par leur fréquence ou leur montant sont compris dans le résultat courant.

## 5. EXPLICATION DES PRINCIPAUX POSTES DU BILAN ET DU COMPTE DE RESULTAT ET DE LEUR VARIATION

### BILAN

#### 5.1. Immobilisations incorporelles et corporelles

##### VALEURS BRUTES

En milliers d'euros

Valeurs Brutes	31/12/2010	Acquisitions ou transfert	Mise au rebut	Cession	31/12/2011
Logiciels	373	2			375
Licences inecalcitol	2 225				2 225
Avances et acomptes versés s/ immo.incop.	50				50
<b>IMMOBILISATIONS INCORPORELLES</b>	<b>2 648</b>	<b>2</b>		<b>0</b>	<b>2 650</b>
Matériels et outillages	1 472	72			1 544
Installations agenc. & aménagements	4 106				4 106
Matériels de bureau et informatique	940	9			949
Mobilier	247				247
Avances et acomptes versés s/ immo.corp.	0				0
<b>IMMOBILISATIONS CORPORELLES</b>	<b>6 765</b>	<b>82</b>		<b>0</b>	<b>6 846</b>
<b>TOTAL GENERAL</b>	<b>9 413</b>	<b>84</b>	<b>0</b>	<b>0</b>	<b>9 496</b>
<i>Dont biens financés en crédit-bail</i>	<i>227</i>				<i>227</i>

Les brevets et demandes de brevets développés en interne par le Groupe ne sont pas immobilisés.

Le poste « Licences inecalcitol » d'un montant de K€ 2 225 est composé :

- des versements effectués en contrepartie du droit d'utiliser, de développer et de commercialiser la molécule de l'inecalcitol. Le Groupe a effectué un paiement initial de M€ 1 à la signature des contrats avec ses partenaires, la société Theramex et l'Université de Louvain, en novembre 2005. Ce paiement initial est assorti de paiements conditionnels (milestones) dont la réalisation est subordonnée au franchissement des différentes phases du développement du médicament. Au 31 décembre 2008, deux milestones de K€ 550 chacun ont été comptabilisés, correspondant à l'entrée en Phase Clinique 1 en décembre 2006 et à l'entrée en Phase Clinique 2 en novembre 2007 de l'inecalcitol. Le montant activé au titre de ces contrats est de K€ 2 100.
- d'un paiement de K€ 125 effectué sur le premier semestre 2007 à l'occasion de la signature avec Theramex d'un nouvel accord de licence exclusif concernant les méthodes de synthèse de l'inecalcitol.

Aux 31 décembre 2011 et 2010, la valeur brute des biens financés par contrat de crédit-bail s'élève à K€ 227 et concerne la mise en place d'une infrastructure de virtualisation des serveurs et de sauvegarde des données. L'amortissement pratiqué depuis juin 2010 s'élève à K€ 120 dont K€ 76 de dotation au titre de l'exercice 2011.



## AMORTISSEMENTS & DEPRECIATIONS

En milliers d'euros

Amortissements	31/12/2010	Dotations	Reprises	31/12/2011
Logiciels	317	18		335
Licences inecalcitol	1 338	317		1 655
<b>IMMOBILISATIONS INCORPORELLES</b>	<b>1 655</b>	<b>335</b>		<b>1 990</b>
Matériels et outillages	1 405	37		1 441
Installations agenc. & aménagements	3 739	248		3 986
Matériels de bureau et informatique	684	113		798
Mobilier	222	13		235
<b>IMMOBILISATIONS CORPORELLES</b>	<b>6 049</b>	<b>410</b>	<b>0</b>	<b>6 460</b>
<b>TOTAL GENERAL</b>	<b>7 705</b>	<b>745</b>		<b>8 450</b>
<i>Dont biens financés en crédit-bail</i>	<i>44</i>	<i>76</i>		<i>120</i>

L'amortissement des licences acquises pour le développement de l'inecalcitol est réalisé sur la durée de vie restante du brevet principal qui expire en juillet 2013 et décembre 2020. L'évaluation de ces licences sera réexaminée chaque année afin de tenir compte de l'évolution du développement clinique de l'inecalcitol.

Au 31 décembre 2011 et au 31 décembre 2010, aucun indice de perte de valeur n'a été identifié par le Groupe compte tenu du bon déroulement des études cliniques illustré par l'entrée en phase I puis en phase II en novembre 2007.

## VALEURS NETTES

En milliers d'euros

Valeurs Nettes	31/12/2011	31/12/2010
Logiciels	40	56
Licences inecalcitol	570	887
Avances & acomptes sur immobilisations	50	50
<b>IMMOBILISATIONS INCORPORELLES</b>	<b>660</b>	<b>992</b>
Matériels et outillages	103	67
Installations agenc. & aménagements	120	366
Matériels de bureau et informatique	152	256
Mobiliers	12	26
<b>IMMOBILISATIONS CORPORELLES</b>	<b>387</b>	<b>715</b>
<b>TOTAL GENERAL</b>	<b>1 046</b>	<b>1 708</b>
<i>Dont biens financés en crédit-bail</i>	<i>107</i>	<i>183</i>

## 5.2. Immobilisations financières

	31/12/2010	Augmentation	Diminution	31/12/2011
Dépôt de garantie	193			193
Espèces relatives au contrat de liquidité	49	24		73
<b>IMMOBILISATIONS FINANCIERES</b>	<b>242</b>	<b>24</b>	<b>0</b>	<b>266</b>

Au 31 décembre 2011, ce poste est constitué par :

- Un dépôt de garantie relatif aux locaux loués pour K€ 180 (3 mois de loyers) et à une machine de laboratoire pour K€ 13.
- les espèces relatives au contrat de liquidité mis en place avec Euroland Finance pour K€ 73.
- Il n'y a pas eu de variation autre que celles décrites dans le tableau depuis la clôture précédente.

## 5.3. Stocks et en-cours

Les stocks du Groupe sont composés de matières premières et d'en-cours de production. Le tableau ci-dessous présente la valeur nette comptable au 31 décembre 2011 et 2010 des stocks du Groupe par catégorie :

En milliers d'euros

Catégories	31/12/2011			31/12/2010
	Brut	Dépréciation / Amortissement	VNC	
Stocks de consommables	77		77	68
Stock librairies chimiques	146	(146)	0	(0)
Stock Inecalcto1	153		153	99
<b>MATIERES PREMIERES</b>	<b>376</b>	<b>(146)</b>	<b>230</b>	<b>168</b>
<b>EN-COURS DE PRODUCTIONS</b>	<b>31</b>		<b>31</b>	<b>48</b>
<b>TOTAL GENERAL</b>	<b>407</b>	<b>(146)</b>	<b>261</b>	<b>216</b>

Le stock de librairies chimiques est totalement déprécié depuis fin 2010.

#### 5.4. Analyse et échéance des créances

En milliers d'euros

	31/12/2011			31/12/2010
	Montant brut	A 1 an au plus	A plus d'1 an	Montant brut
Créances rattachées à des participations				
Autres immobilisations financières	266	266	0	242
<b>ACTIF IMMOBILISE</b>	<b>266</b>	<b>266</b>	<b>0</b>	<b>242</b>
Créances clients		0		
Clients douteux ou litigieux	158	158	0	110
Autres créances clients	1 182	1 182	0	840
<b>Sous-total créances clients et comptes rattachés</b>	<b>1 340</b>	<b>1 340</b>	<b>0</b>	<b>950</b>
Fournisseur - Avances et Acomptes	18	18	0	15
<b>Sous-total- Avances et Acomptes</b>	<b>18</b>	<b>18</b>	<b>0</b>	<b>15</b>
Personnel et comptes rattachés	0	0	0	15
Sécurité sociale et autres organismes sociaux	8	8	0	25
Etat et autres collectivités publiques	1 288	1 288	0	1 105
Groupes et associés	0	0	0	0
Débiteurs divers	431	431	0	399
<b>Sous-total autres créances</b>	<b>1 727</b>	<b>1 727</b>	<b>0</b>	<b>1 544</b>
Charges constatées d'avance	55	55	0	43
<b>ACTIF CIRCULANT ET CCA</b>	<b>3 406</b>	<b>3 406</b>	<b>0</b>	<b>2 795</b>

##### 5.4.1. Etat et autres collectivités publiques

Au 31 décembre 2011, le poste « Etat et autres collectivités publiques » est essentiellement constitué par le Crédit d'Impôt Recherche, qui s'élève à K€ 579 et qui a été estimé sur la base des montants engagés à cette date, et par des créances de TVA. Pour information, le CIR de 2010 a été intégralement remboursé en juin 2011, de même que le CIR 2009 avait été intégralement remboursé en 2010.

Le poste « Débiteurs divers » concerne les créances clients que le Groupe rétrocède à sa société de factoring.

#### 5.4.2. Charges constatées d'avance

Le détail de ces charges est donné dans le tableau ci-après :

*En milliers d'euros*

<b>Charges constatées d'avances</b>	<b>31/12/2011</b>	<b>31/12/2010</b>
Redevances	4	8
Cotisations professionnelles	3	
Leasing et location	11	8
Assurance	5	2
Maintenance	10	4
Divers	22	21
<b>TOTAL</b>	<b>55</b>	<b>43</b>

#### 5.5. Trésorerie

*En milliers d'euros*

	<b>31/12/2011</b>	<b>31/12/2010</b>
Disponibilités et équivalents de disponibilités	968	2 348
Valeurs mobilières de placement	1 682	17
<b>TRESORERIE BRUTE</b>	<b>2 650</b>	<b>2 365</b>
Soldes créditeurs de banque	0	13
<b>TRESORERIE NETTE</b>	<b>2 650</b>	<b>2 353</b>

La société investit ses excédents de trésorerie dans des comptes à terme à capital garanti et en valeurs mobilières de placement à fort coefficient de liquidités (SICAV). Ces titres sont valorisés au coût d'acquisition diminué, le cas échéant, d'une provision lorsque la valeur d'inventaire est inférieure à la valeur d'acquisition.

Au 31 décembre 2011, les valeurs mobilières de placement sont composées:

- D'un placement de 1,663 million d'euros dans une SICAV monétaire, intitulée Amundi Trésor AAA dont le code ISIN est le FR0000983751 ;
- D'actions propres détenues dans le cadre d'un contrat de liquidité. En 2011, ces actions propres ont été dépréciées à hauteur de K€ 26.

Une partie des disponibilités (K€ 164) est constituée de dollars américains.

#### 5.6. Capitaux propres

##### 5.6.1. Capital social

Au 31 décembre 2011, le capital social de la société mère est entièrement libéré et s'élève à € 1 397 107,50. Il est composé de 13 971 075 actions d'une valeur nominale de € 0.10, toutes de même catégorie, dont 1 499 316 nouvelles actions émises au cours de l'année 2011.

L'augmentation du capital enregistrée résulte :

- de l'émission d'actions gratuites (10 020 titres) ;
- de huit augmentations de capital réservées, par tirage sur la ligne de crédit Yorkville (1 233 874 titres) ;
- d'une augmentation de capital dite « TEPA » (255 422 titres).

Le tableau de variation des capitaux propres, situé en page 5 de la présente annexe, fournit le détail chiffré de ces opérations.

### 5.6.2. Emissions potentielles d'actions et dilution du capital

Au 31 décembre 2011, le nombre total d'actions susceptibles d'être émises à la suite de la conversion des bons de souscription d'actions (65 000), de la levée des stocks options attribuées (325 010) et de l'acquisition des actions gratuites non encore acquises (321 735), soit 711 745 actions, représente environ 4,8 % du capital de la Société sur la base du nombre d'actions existantes à cette même date.

Le tableau ci-dessous présente l'effet de dilution des instruments émis et en circulation au 31 décembre 2011 :

		Nombre d'actions
Nombre d'actions en circulation	[1]	13 971 075
<b>Nombre d'actions potentiellement à émettre au titre des instruments</b>	[2]	<b>711 745</b>
<i>dont : BSA</i>		<i>65 000</i>
<i>Stock options</i>		<i>325 010</i>
<i>Droits à actions gratuites</i>		<i>321 735</i>
<b>Effet de dilution sur le bénéfice par actions des instruments émis</b>	[2] / [1] + [2]	<b>4,8%</b>

Compte tenu des résultats déficitaires, les instruments émis ont un effet relatif en 2011.

#### a) Situation des Bons de Souscriptions d'Actions

A la date du 31 décembre 2011, deux lignes de Bons de Souscriptions d'Actions intitulées BSA 08 et BSA 10 sont exerçables.

Les caractéristiques de ces bons sont données dans le tableau ci-dessous :

Caractéristiques	BSA 08	BSA 10
<b>Modalités d'émission</b>		
Date de l'AGM	15/10/2007	29/06/2009
Date du conseil d'administration	10/07/2008	01/03/2010
Quantité totale autorisée	70 000	70 000
Nombre de bons émis	15 000	50 000
Prix d'émission d'un BSA	0,56	0,38
Prix de souscription d'un BSA	3,76	2,54
Durée de validité	10 ans	10 ans
date limite d'exercice	09/07/2018	29/02/2020
<b>Mouvements sur les bons</b>		
Nombre de bons exercés	0	0
Montant reçu	0	0
Nombre de bons rachetés et/ou annulés	0	0
Nombre de bons en circulation	15 000	50 000
Augmentation de capital potentielle en nombre d'actions	15 000	50 000
Augmentation potentielle de capital social en valeur (euros)	1 500	5 000
Augmentation potentielle des capitaux propres en valeur (en euros)	64 800	146 000

#### b) Plans de stock-options

Deux plans de stock-options ont été créés en 2001 et 2002. Le tableau ci-après présente les caractéristiques des différents plans :

Caractéristiques	Plan 2001	Plan 2002
<b>Modalités d'émission</b>		
Montant de l'émission	0	0
Nombre de titres pouvant faire l'objet de stock-options	400 000	400 000
Prix d'acquisition des stock-options	0	0
Prix d'exercice (par stock-options) en €	(*)	(*)
Date limite d'attribution des stocks-options	14/08/2005	14/08/2005
Date limite d'exercice	10 ans à compter de la date d'attribution	
<b>Mouvements sur les bons</b>		
Nombre de titres ayant fait l'objet d'attribution de stock-options	400 000	223 380
Nombre d'actions souscrites au 31 décembre 2007	0	0
Nombre de titre équivalent au nombre d'options annulées	212 350	86 020
Montant reçu	0	0
Augmentation de capital potentielle en nombre d'actions	187 650	137 360
Augmentation potentielle de capital social en valeur (en euros)	18 765	13 736
Augmentation potentielle des capitaux propres en valeur (en euros)	1 523 718	1 171 681

(\*) : Le prix d'exercice correspond au prix déterminé par le Conseil d'Administration lors de l'attribution des stock-options. Compte tenu des ajustements intervenus sur le capital social lors de l'Assemblée Générale des actionnaires du 15 octobre 2007, il a été déterminé à € 8,12 (plan 2001) et à € 8,53 (plan 2002) suivant la date d'attribution.

c) Plan d'attribution d'actions gratuites

Conformément à la loi, l'attribution des actions à leurs bénéficiaires est définitive au terme d'une période d'acquisition de deux ans à compter de leur date d'attribution et la période de conservation est également de deux ans à compter de l'attribution définitive. Les attributions d'actions gratuites d'actions sont le cas échéant conditionnées à l'atteinte d'objectifs individuels définis dans les critères d'acquisition pour chaque bénéficiaire.

Deux plans d'attribution d'actions gratuites coexistent au 31 décembre 2011 :

- **PLAN D' ACTIONS GRATUITES DE L'AG DU 29 JUIN 2009**

Au 31 décembre 2009, il existait un plan d'attribution d'actions gratuites autorisé par l'Assemblée Générale du 29 juin 2009, au bénéfice des salariés, attribuées selon différents critères :

<b>attribution immédiate</b>	Pas de conditions d'attribution
<b>attribution différée</b>	50 % si le salarié est toujours présent dans 1 an, et 50 % si le salarié est toujours présent dans 2 ans
<b>attribution conditionnelle</b>	Des objectifs individualisés ouvrent droit à attribution en cas de succès.

Le tableau ci-après détaille les caractéristiques de ce plan d'attribution d'actions, qui est clos mais dont la période d'acquisition n'est pas achevée au 31 décembre 2011 :

Caractéristiques		Plan DAA		
<b>Modalités d'émission</b>				
Date de l'assemblée générale		29 juin 2009		
Nombre de droits à attribution délivrables		261 717		
Date d'expiration de la période d'attribution				
Période d'acquisition		2 ans à compter de la date d'effet du Droit d'Attribution		
<b>Mouvements sur les DAA</b>				
<b>Date d'attribution (Conseil d'administration )</b>	<b>25/09/2009</b>	<b>01/03/2010</b>	<b>25/06/2010</b>	
Nombre de droits à attribution délivrés et attribués	10 020	45 155	202 060	
Nombre de droits à attribution annulés	0	0	0	
Nombre de droits à attribution définitivement acquis	0	0	0	
Augmentation de capital potentielle en nombre d'actions	10 020	45 155	202 060	
Augmentation potentielle de capital social en valeur (en euros)	1 002	4 516	20 206	

- **PLAN D' ACTIONS GRATUITES DE L'AG DU 25 JUIN 2010**

L'Assemblée Générale du 25 juin 2010 a autorisé, en remplacement du plan autorisé au 29 juin 2009, la création d'un nouveau plan d'attribution d'actions gratuites, en remplacement du plan au bénéfice des salariés, attribuées selon différents critères :

<b>attribution immédiate</b>	Pas de conditions d'attribution
<b>attribution différée</b>	50 % si le salarié est toujours présent dans 1 an, et 50 % si le salarié est toujours présent dans 2 ans
<b>attribution conditionnelle</b>	Des objectifs individualisés ouvrent droit à attribution en cas de succès.

Le tableau ci-après détaille les caractéristiques du plan d'attribution d'actions, pour lequel les droits d'acquisition sont encore ouverts au 31 décembre 2011 :

Caractéristiques		Plan DAA	
<b>Modalités d'émission</b>			
Date de l'assemblée générale		25 juin 2010	
Nombre de droits à attribution délivrables		291 530	
Date d'expiration de la période d'attribution			
Période d'acquisition		2 ans à compter de la date d'effet du Droit d'Attribution	
<b>Mouvements sur les DAA</b>			
<b>Date d'attribution (Conseil d'administration )</b>	<b>06/08/2010</b>	<b>15/12/2010</b>	
Nombre de droits à attribution délivrés et attribués	14 500	50 000	
Nombre de droits à attribution annulés	0	0	
Nombre de droits à attribution définitivement acquis	0	0	
Augmentation de capital potentielle en nombre d'actions	14 500	50 000	
Augmentation potentielle de capital social en valeur (en euros)	1 450	5 000	

#### 5.7. Autres fonds propres - Avances conditionnées

L'objet, le solde et les modalités de remboursement au 31 décembre 2011 des avances remboursables sans intérêt reçues par le Groupe sont détaillés ci-après :

En euros

Avances conditionnées	Contrat OSEO ANVAR n°A0507004	Contrat OSEO n°A 08 03 001 Q	Convention Ministère de l'Industrie	Contrat d'assurance prospection Coface	Total
Montant au 31/12/2011	140 000 euros	1 400 000 euros	1 374 610 euros	215 070 euros	3 129 680
Objet	Avance accordée dans le cadre d'un programme ayant pour objet l'optimisation et la sélection d'un inhibiteur d'Ubiquitin-Specific Proteases pour le traitement des cancers.	Avance remboursable accordée dans le cadre du programme de développement clinique de l'inecalcitol dans le cancer de la prostate hormono-résistant.	Avance accordée dans le cadre d'un programme ayant pour objet la recherche de nouvelles cibles thérapeutiques et médicaments dans le domaine du cancer dans le cadre du projet « Réseau Genhomme ».	Contrat d'assurance prospection sur le Royaume-Uni souscrit auprès de la Coface présentant un solde d'avance remboursable.	
Avec ou sans intérêt	sans	sans	sans	sans	
Echéancier de remboursement	Sauf échec technique ou commercial des programmes, le remboursement des avances détaillées ci-dessus s'effectuera conformément à l'échéancier suivant : - moins d'1 an : 1 655 K€, - 1 à 3 ans : 975 K€, - plus de 3 ans : 480 K€.				
	Le programme scientifique sur lequel repose la Convention avec le Ministère de l'Industrie n'a pas généré de débouchés commerciaux. La société a demandé un constat d'échec du programme et considère ne pas devoir rembourser cette avance. Au cours du 2ème trimestre 2012, un comité doit se réunir au Ministère afin de statuer sur ce dossier.				
	Concernant le contrat signé avec la COFACE, la période d'amortissement court du 1.09.2011 au 31.08.2015. La société a considéré qu'aucun remboursement ne serait réalisé en 2012.				
	Les indemnités non remboursées, du fait de recettes insuffisantes à la fin de la période d'amortissement, restent définitivement acquises à l'entreprise.				

Sur l'année 2011, un remboursement d'avance conditionnée de K€ 100 a eu lieu.

## 5.8. Provisions pour risques et charges

Le tableau de variation des provisions pour risques et charges est le suivant :

En milliers d'euros

Nature des provisions	31/12/2010	Dotation	Reprise avec utilisation	Reprise sans utilisation	Reclassement	30/12/2011
Provision pour risques et charges	148	0	33	27		88
Provision pour retraites	112	18	0	0		130
<b>TOTAL</b>	<b>259</b>	<b>18</b>	<b>33</b>	<b>27</b>		<b>218</b>

L'impact en résultat s'impute en partie sur le résultat exceptionnel : K€ 60

Sur la base des hypothèses de calcul indiquées au paragraphe 4.19, la provision pour indemnité de départ à la retraite a été actualisée au 31 décembre 2011, et s'élève à K€ 130 soit une dotation de K€ 18 sur l'exercice 2011.

Les autres provisions pour risques et charges sont principalement constituées de provisions portant sur des litiges salariaux.

## 5.9. Passifs éventuels

Aucun passif éventuel n'a été identifié au 31 décembre 2011.

## 5.10. Emprunts et dettes financières

En milliers d'euros				
	Montant total	Moins d'un an	De 1 à 5 ans	Plus de 5 ans
Dettes sur crédit bail	73	54	19	0
Dettes OSEO - PTZ	650	81	569	
Dettes financières à moyen terme	78		78	
Agios bancaires	0			
Compte banque créditeur	0	0		
<b>TOTAL</b>	<b>801</b>	<b>135</b>	<b>666</b>	<b>0</b>

Dans le cadre du projet d'étude clinique pour évaluer l'efficacité de l'inecalcitol dans le traitement du psoriasis, le groupe HYBRIGENICS a bénéficié d'un prêt à taux zéro pour l'innovation d'un montant de K€ 650 auprès de l'organisme OSEO. L'amortissement de cet emprunt est linéaire en 16 remboursements trimestriels à compter du 30 septembre 2012.

Les dettes financières à moyen terme qui s'élèvent à K€ 78 sont constituées des dépôts de garantie reçus des sous-locataires du Groupe.

### 5.11. Analyse et échéance des dettes d'exploitation

En milliers d'euros

	31/12/2011				31/12/2010 Montant brut
	Montant brut	A 1 an au plus	A plus d'1 an et 5 ans au plus	A plus de 5 ans	
Fournisseurs et comptes rattachés	1 163	1 163			1 579
<b>Sous-total comptes fournisseurs et comptes rattachés</b>	<b>1 163</b>	<b>1 163</b>	<b>0</b>	<b>0</b>	<b>1 579</b>
Clients - Avances et Acomptes	45	45	0	0	50
<b>Sous-total- Avances et Acomptes</b>	<b>45</b>	<b>45</b>	<b>0</b>	<b>0</b>	<b>50</b>
Personnel, Sécurité sociale et autres org.	969	969			783
Etat et autres collectivités publiques	504	504			450
Dettes sur immobilisations et comptes rattachés	20	20			17
Autres dettes	108	108			97
<b>Sous-total autres dettes</b>	<b>1 600</b>	<b>1 600</b>	<b>0</b>	<b>0</b>	<b>1 347</b>
Produits constatés d'avance	655	655			604
<b>DETTES D'EXPLOITATIONS ET PCA</b>	<b>3 464</b>	<b>3 464</b>	<b>0</b>	<b>0</b>	<b>3 579</b>

#### 5.11.1. Détail des produits constatés d'avance (PCA)

En milliers d'euros

Produits constatés d'avance	31/12/2011	31/12/2010
Prestation de services	577	593
Sous locations	78	10
<b>TOTAL</b>	<b>655</b>	<b>604</b>

Le niveau élevé de PCA s'explique par la signature, en mai 2009, d'un contrat avec une société américaine opérant dans les sciences du vivant, pour 700 000 US dollars par an pendant 3 ans. Ce contrat prévoit une facturation anticipée, qui se retrouve dans les PCA à hauteur de 295 k€ au 31/12/2011 (318 k€ au 31/12/2010) en attendant d'être reconnu en chiffre d'affaires au fur et à mesure de la réalisation de la prestation.

### 5.12. Impôt sur les bénéficiaires et impôt différé

Les sociétés du groupe HYBRIGENICS font partie d'un groupe d'intégration fiscale dont la tête de groupe est la société HYBRIGENICS SA.

#### 5.12.1. Analyse de la charge d'impôt

En milliers d'euros

	31/12/2011	31/12/2010
Impôt courant (1)	(579)	(442)
Impôt différé	0	0
<b>TOTAL</b>	<b>(579)</b>	<b>(442)</b>



### 5.12.2. Analyse des impôts différés au bilan

Sur la base des prévisions budgétaires (limitées aux trois prochains exercices en raison des incertitudes inhérentes à l'établissement de prévisions au delà) qui entendent des pertes structurelles futures, la récupération des déficits créés avant l'intégration fiscale (débutée au 1<sup>er</sup> janvier 2010), et qui s'élèvent à K€ 55 245, n'a pas été jugée probable.

La récupération des déficits reportables du groupe d'intégration fiscale, d'un montant de K€ 7 488, n'a pas été jugée probable pour les mêmes raisons.

Par conséquent, les actifs d'impôts différés n'ont pas été activés à fin 2011. Leur montant s'élève à K€ 2 533 et provient principalement du déficit reportable.

### 5.12.3. Preuve d'impôt

*En milliers d'euros*

<b>Preuve d'impôt</b>	<b>31/12/2011</b>
Résultat consolidé avant impôt	(2 643)
Taux d'imposition	33,33%
<b>Impôt théorique</b>	<b>881</b>
Différences permanentes	(43)
Déficits d'intégration fiscale non activés	(838)
Différences temporaires non activées	0
Crédits d'impôts recherche	579
<b>Impôt effectif</b>	<b>579</b>

## COMPTE DE RESULTAT

### 5.13. Information sectorielle

L'activité du Groupe est analysée selon deux secteurs d'activité, constitués par les prestations de services d'une part, et par les études de recherche-développement d'autre part.

#### Ventilation du chiffre d'affaires

*En milliers d'euros*

<b>Répartition par secteur d'activité</b>	<b>31/12/2011</b>	<b>31/12/2010</b>
Hybrigenics Pharma	2 313	400
Hybrigenics Services	3 409	3 335
<b>TOTAL</b>	<b>5 722</b>	<b>3 735</b>

*En milliers d'euros*

<b>Répartition par marché géographique</b>	<b>31/12/2011</b>	<b>31/12/2010</b>
France	3 554	1 498
Etranger	2 167	2 237
<b>TOTAL</b>	<b>5 722</b>	<b>3 735</b>

#### Ventilation du résultat d'exploitation

*En milliers d'euros*

<b>Répartition par secteur d'activité</b>	<b>31/12/2011</b>	<b>31/12/2010</b>
Hybrigenics Pharma	(3 216)	(5 177)
Hybrigenics Services	496	313
<b>TOTAL</b>	<b>(2 720)</b>	<b>(4 864)</b>

#### 5.14. Autres produits

---

Le montant des autres produits sur l'exercice 2011 s'élève à K€ 849 et contient, d'une part, des subventions d'exploitation obtenues dans le cadre de projets de recherche, nationaux et européens, et d'autre part, les revenus issus de la sous-location des locaux :

*En milliers d'euros*

<b>Autres produits</b>	<b>31/12/2011</b>	<b>31/12/2010</b>
Subventions d'exploitation	312	202
Autres locations	537	602
<b>TOTAL</b>	<b>849</b>	<b>804</b>

#### 5.15. Autres achats et charges externes

---

Le montant des autres achats et charges externes au 31 décembre 2011 s'élève à K€ 3 953. Le détail de ces charges est donné dans le tableau ci-après :

*En milliers d'euros*

<b>Autres achats et charges externes</b>	<b>31/12/2011</b>	<b>31/12/2010</b>
Sous traitance générale	1 309	1 376
Locations	1 090	1 078
Entretien et réparation	137	201
Assurances	48	53
Rémunérations d'intermédiaire et honoraires	812	1 018
Divers	556	388
<b>TOTAL</b>	<b>3 953</b>	<b>4 115</b>

En raison de la fin de l'étude clinique de phase IIa en cours, la diminution des dépenses de sous-traitance se poursuit en 2011 soit une baisse de K€ 67 par rapport à 2010.

#### 5.16. Effectifs et charges de personnel

---

Au 31 décembre 2011, le Groupe emploie 47 personnes hors apprentis et stagiaires. La ventilation par catégorie de l'effectif moyen sur l'année est présentée dans le tableau ci-après.

<b>Catégories</b>	<b>Personnel salarié</b>	
	<b>2011</b>	<b>2010</b>
Cadres	36	33
Agents de maîtrise et techniciens	11	11
Intérimaires	0	0
<b>TOTAL</b>	<b>47</b>	<b>44</b>

En 2011, les charges de personnel (salaires et charges sociales), d'un montant total de K€ 3 826, représentent 41,1% du total des charges d'exploitation. En 2010, les charges de personnel, d'un montant total de K€ 3 364, représentaient 35,6% du total des charges d'exploitation.

#### 5.17. Frais de recherche et de développement

---

HYBRIGENICS SA a pris l'option de ne pas immobiliser l'ensemble de ses dépenses de développement. Elle les enregistre donc au compte de résultat sur la période au cours de laquelle elles sont engagées.

*En milliers d'euros*

<b>Dépenses de R&amp;D</b>	<b>Au 31/12/2011</b>	<b>Au 31/12/2010</b>
Dépenses de Recherche	698	577
Dépenses de Développement	2 452	2 580
<b>TOTAL CHARGES de R&amp;D</b>	<b>3 150</b>	<b>3 157</b>

### 5.18. Dotations d'exploitation

---

Les dotations d'exploitation de la période se décomposent en :

<i>En milliers d'euros</i>		
	<b>31/12/2011</b>	<b>31/12/2010</b>
Amortissements des immobilisations corporelles	335	336
Amortissements des immobilisations incorporelles	410	540
Dépréciation des actifs circulants	49	76
Dotation pour les engagements de retraite	18	49
<b>Total</b>	<b>813</b>	<b>1 002</b>

### 5.19. Résultat financier

---

Le résultat financier de K€ -4 s'explique essentiellement par des charges financières (frais bancaires et frais d'escompte au factor) à hauteur de K€ 27, auxquelles s'ajoutent K€ 5 de provision pour dépréciation des actions propres, détenues dans le cadre d'un contrat de liquidité.

En contrepartie, on trouve des gains de changes nets pour un montant de K€ 25.

### 5.20. Résultat exceptionnel

---

Le résultat exceptionnel est positif à hauteur de K€ 81.

Il s'explique principalement par une reprise de provision pour litige prud'hommes à hauteur de K€ 60 suite au dénouement d'un litige salarial, l'effet net sur le résultat exceptionnel n'étant que de K€ 27.

## 6. AUTRES INFORMATIONS

### 6.1. Engagements hors bilan

#### 6.1.1. Engagements hors bilan donnés

##### a) Engagements liés à l'activité courante

Il n'existe aucun engagement lié à l'activité courante au 31 décembre 2011.

##### b) Engagements conditionnels

Dans le cadre de l'acquisition des licences inecalcitol en novembre 2005, le Groupe s'est engagé à effectuer des paiements futurs conditionnels, dont l'exigibilité sera fonction du franchissement des différentes phases de développement et du succès de la commercialisation d'un médicament issu de la molécule. Le solde de ces paiements conditionnels au 31 décembre 2011 s'élève à K€ 1 900.

Par ailleurs, le contrat d'acquisition des licences inecalcitol prévoit le paiement par HYBRIGENICS de royalties à hauteur de 3 % des ventes futures de médicaments.

Le nouvel accord de licence signé avec Theramex sur le premier semestre 2007 stipule qu'un paiement complémentaire de K€ 75 devra être versé au cas où l'inecalcitol est produit par toute autre personne que Theramex. Il sera exigible dès reconnaissance de la conformité aux spécifications convenues du premier lot produit.

##### c) Engagements de paiements futurs (obligations contractuelles)

Les engagements de paiements futurs concernent le contrat de location immobilière décrit ci-après :

Il s'agit d'un bail commercial signé avec la Régie Immobilière de la Ville de Paris portant sur les locaux du siège social du Groupe. Le tableau ci-dessous mentionne les loyers dus pour les prochaines années, au-delà de l'échéance de la période triennale en cours, qui prend fin le 30 novembre 2012.

*En milliers d'euros*

	Montant
Montant annuel des loyers à la signature du contrat	720
Montant annuel des charges locatives à la signature du contrat	160
Date de départ du bail	01/12/2009
Durée du bail	9 ans
Redevances Loyer exercice 2010	941
Redevances Loyer exercice 2011	990

*En milliers d'euros*

Bail locatif	Loyers restant à payer au 31/12/2011		
	Total	moins d'1 an	1 à 3 ans
Loyers et charges locatives	2 640	880	1 760

d) Droit individuel à la formation

Conformément aux dispositions de la loi n°2004-391 du 4 mai 2004 relative à la formation professionnelle, le Groupe accorde à ses salariés un droit individuel à la formation (DIF) d'une durée de vingt heures minimum par année civile cumulable sur une durée maximale de six ans. Au terme de ce délai et à défaut d'utilisation, le droit sera plafonné à cent vingt heures.

Au 31 décembre 2011, le volume d'heures de formation cumulées correspondant au droit acquis du DIF s'élève à 2 952 heures.

**6.1.2. Engagements hors bilan reçus**

HYBRIGENICS SA a mis en place des conventions de sous-location des locaux professionnels qu'elle occupe. A ce titre, le Groupe a reçu des engagements de paiements fermes des sous-locataires sur la durée des contrats (cf. ci-dessous).

*En milliers d'euros*

Conventions de sous-location	Loyer restant à percevoir		
	Total	moins d'1 an	1 à 3 ans
Loyers et charges locatives	1 097	371	725

**6.1.3. Engagements de crédit-bail**

Les redevances minimales futures au titre des contrats de crédit-bail capitalisés au 31 décembre 2011 de chaque année s'analysent comme suit :

(en milliers d'euros)	31/12/2011
2012	65
2013	21
<b>Total des redevances minimales intérêts compris...</b>	<b>85</b>

**6.2. Transactions avec les parties liées**

---

Les opérations conclues avec des parties liées au cours de l'exercice ont toutes été réalisées à des conditions de marché normales.

Au titre de l'exercice 2011, le montant des rémunérations brutes perçues par les organes d'administration et de direction du groupe s'est élevé à K€ 307 contre K€ 301 en 2010

### 6.3. Honoraires des commissaires aux comptes

---

*En milliers d'euros*

	Ernst and Young	UFP
<b>Audit</b>		
<i>Commissariat aux comptes, certification et examen des comptes individuels et consolidés</i>		
- Hybrigenics SA	140	
- Filiale intégrée globalement (Hybrigenics SAS.)		36
<i>Autres diligences et prestations directement liées à la mission du commissaire aux comptes</i>		
- Hybrigenics SA		
- Filiale intégrée globalement (Hybrigenics SAS.)		
<b>Sous Total</b>	<b>140</b>	<b>36</b>
<b>Autres prestations rendues par les réseaux aux filiales intégrées globalement</b>		
Juridique, fiscal, social		
Autres		
<b>Sous Total</b>	<b>0</b>	<b>0</b>
<b>Total</b>	<b>140</b>	<b>36</b>

### 6.4. Evénements postérieurs à la clôture des comptes

---

Le Groupe a réalisé en Mars 2012 deux augmentations de capital par placement privé.

3,3 millions d'euros ont ainsi été levés tandis que 2 948 513 actions étaient créées en contrepartie.

## 20.2 Informations financières pro forma

Non applicable.

## 20.3 Informations financières historiques relatives aux comptes 2009 et 2010

Les comptes consolidés 2010 sont inclus par référence dans le présent Document de Référence, ainsi que les comptes sociaux 2009 (cf indication page 2).

## 20.4 Vérification des informations financières historiques

### 20.4.1 Rapport général des commissaires aux comptes sur les comptes consolidés au 31 décembre 2011

#### Hybrigenics S.A.

Exercice clos le 31 décembre 2011

#### Rapport du commissaire aux comptes sur les comptes consolidés

Aux Actionnaires,

En exécution de la mission qui nous a été confiée par votre assemblée générale, nous vous présentons notre rapport relatif à l'exercice clos le 31 décembre 2011, sur :

le contrôle des comptes consolidés de la société Hybrigenics S.A., tels qu'ils sont joints au présent rapport ;

la justification de nos appréciations ;

la vérification spécifique prévue par la loi.

Les comptes consolidés ont été arrêtés par le conseil d'administration. Il nous appartient, sur la base de notre audit, d'exprimer une opinion sur ces comptes.

## **I. Opinion sur les comptes consolidés**

Nous avons effectué notre audit selon les normes d'exercice professionnel applicables en France ; ces normes requièrent la mise en œuvre de diligences permettant d'obtenir l'assurance raisonnable que les comptes consolidés ne comportent pas d'anomalies significatives. Un audit consiste à vérifier, par sondages ou au moyen d'autres méthodes de sélection, les éléments justifiant des montants et informations figurant dans les comptes consolidés. Il consiste également à apprécier les principes comptables suivis, les estimations significatives retenues et la présentation d'ensemble des comptes. Nous estimons que les éléments que nous avons collectés sont suffisants et appropriés pour fonder notre opinion.

Nous certifions que les comptes consolidés de l'exercice sont, au regard des règles et principes comptables français, réguliers et sincères et donnent une image fidèle du patrimoine, de la situation financière, ainsi que du résultat de l'ensemble constitué par les personnes et entités comprises dans la consolidation.

## **II. Justification des appréciations**

En application des dispositions de l'article L. 823-9 du Code de commerce relatives à la justification de nos appréciations, nous portons à votre connaissance les éléments suivants :

Les principes de base concernant la continuité d'exploitation, selon lesquels les comptes consolidés ont été établis, s'appuient sur les hypothèses de financement de l'activité décrites dans les notes 2.2. « Financement de l'activité » et 6.4. « Evénements postérieurs à la clôture des comptes » de l'annexe des comptes consolidés.

Dans le cadre de notre appréciation des règles et principes comptables suivis par votre groupe, nous avons vérifié le caractère approprié des hypothèses visées ci-dessus et des informations fournies en annexe.

Les appréciations ainsi portées s'inscrivent dans le cadre de notre démarche d'audit des comptes consolidés, pris dans leur ensemble, et ont donc contribué à la formation de notre opinion exprimée dans la première partie de ce rapport.

## **III. Vérification spécifique**

Nous avons également procédé, conformément aux normes d'exercice professionnel applicables en France, à la vérification spécifique prévue par la loi des informations données dans le rapport sur la gestion du groupe.

Nous n'avons pas d'observation à formuler sur leur sincérité et leur concordance avec les comptes consolidés.

Paris-La Défense, le 16 avril 2012

Le Commissaire aux Comptes  
ERNST & YOUNG Audit

#### **20.4.2 Rapports des commissaires aux comptes sur les comptes au 31 décembre 2009 et sur les comptes au 31 décembre 2009**

Les rapports des commissaires aux comptes sur les comptes sociaux 2009 et sur les comptes consolidés 2010 sont inclus par référence dans le présent Document de Référence (cf indication page 2).

#### **20.5 Date des dernières informations financières**

Les dernières informations financières présentées dans ce document sont celles du 31 décembre 2011.

#### **20.6 Informations financières intermédiaires**

Depuis le 31 décembre 2011, la société n'a procédé à la publication d'aucune information financière intermédiaire.

#### **20.7 Politique de distribution des dividendes**

La Société n'a, compte tenu de ses pertes, jamais procédé à une distribution de dividendes.

Dans l'intérêt de ses actionnaires, la Société compte consacrer l'ensemble de ses ressources financières à l'augmentation de la valeur d'entreprise. La Société n'envisage donc pas de distribution de dividendes au cours des trois années à venir (2012, 2013 et 2014). Pour les exercices suivants, la politique de distribution de dividendes dépendra des résultats dégagés et de l'appréciation des moyens nécessaires pour assurer le développement de la Société.

#### **20.8 Procédures judiciaires et d'arbitrage**

La Société peut occasionnellement être impliquée dans une procédure judiciaire, administrative ou réglementaire découlant de ses activités normales (voir également paragraphe 4.10 du présent document).

Il n'existe pas de procédure gouvernementale, judiciaire, ou d'arbitrage, y compris toute procédure dont la Société a connaissance, qui est en suspens ou dont elle est menacée, susceptible d'avoir ou ayant eu au cours des douze derniers mois un effet défavorable significatif sur son activité, sa situation financière ou sa rentabilité.

#### **20.9 Changement significatif de la situation financière ou commerciale**

Néant



## 21. INFORMATIONS COMPLEMENTAIRES

### 21.1 Capital Social

#### 21.1.1 *Capital Social et des droits attachés aux actions (articles 6 et 9 des statuts)*

##### **Capital social**

Au 31 mai 2012, le capital social est fixé à la somme de 1 736 334,70 euros.

Il est divisé en 17 363 347 actions de 0,10 euro de nominal chacune, entièrement souscrites et libérées, toutes de même catégorie.

##### **Capital autorisé non émis**

Remarque préliminaire : le texte intégral des délégations décrites ci-dessous est disponible sur le site Internet de la Société. Il figure dans les « Avis de réunion valant avis de convocation publié au BALO » correspondant à chaque assemblée générale, dans la partie « Relations investisseurs \ Assemblées Générales ».

Le tableau ci-dessous synthétise l'ensemble des résolutions d'émission prises par l'Assemblée Générale des actionnaires du 25 juin 2010 et dont bénéficie la Société à la date de réalisation du présent document.

N° de la résolution	Délégations données au Conseil d'Administration par l'Assemblée Générale	Montant nominal maximum autorisé	Durée de la délégation (mois)	Modalités spécifiques applicables à la fixation du prix d'achat ou d'émission des titres
dixième	Emission d'actions ordinaires ou de toutes autres valeurs mobilières donnant accès au capital de la Société, avec maintien du droit préférentiel de souscription des actionnaires <sup>(1)</sup>	1 166 122,60 €	26	Na.
onzième	Emission d'actions ou de toutes autres valeurs mobilières donnant accès au capital de la Société, avec suppression du droit préférentiel de souscription des actionnaires pour une offre au public <sup>(1)</sup>	1 166 122,60 €	26	Prix au moins égal à la moyenne des cours pondéré par les volumes des 5 dernières séances de bourse précédant la fixation du prix d'émission, éventuellement diminuée d'une décote maximale de 20%
douzième	Emission d'actions ou de toutes autres valeurs mobilières donnant accès au capital de la Société, 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) <sup>(1)</sup>	1 166 122,60 €	26	Prix au moins égal à la moyenne des cours pondéré par les volumes des 5 dernières séances de bourse précédant la fixation du prix d'émission, éventuellement diminuée d'une décote maximale de 20%
treizième	Augmenter le montant de chacune des émissions avec ou sans droit préférentiel de souscription	15 % de l'émission initiale <sup>(2)</sup>	26	Conformément aux modalités précisées aux neuvième à douzième résolutions
quinzième	Augmenter le capital par incorporation de primes, réserves, bénéfices ou autres	116 612 € <sup>(3)</sup>	26	Na.
dix-septième	Attribution gratuite d'actions existantes ou à émettre par la Société <sup>(5)</sup>	291 530 actions <sup>(4)</sup>	38	Na.
dix-huitième	Emission d'options de souscriptions ou d'achats d'actions de la Société <sup>(6)</sup>	291 530 actions <sup>(4)</sup>	38	Prix d'achat ou de souscription au moins égal à 95 % de la moyenne des prix de vente d'une action à la clôture durant les vingt jours de cotation précédant le jour de la décision du conseil d'administration d'attribuer les options

(1) Le montant global nominal des augmentations de capital est limité à 1 166 122,60 €.

Il est précisé que les plafonds des émissions décidées selon les délégations visées ci-dessus ne se cumulent pas, et que les émissions viennent s'imputer sur un plafond global maximal de 1 166 122,60 euros nominal, quelque soit la nature de l'opération, avec maintien ou suppression du droit préférentiel de souscription, étant précisé que s'agissant de la douzième résolution, le montant total des augmentations de capital ne pourra pas excéder 20% du capital par an, dans la limite du plafond susvisé.

Montant auquel s'ajoute le cas échéant le montant supplémentaire des actions ou valeurs mobilières à émettre pour préserver, conformément à la loi, les droits des porteurs de valeurs mobilières donnant droit à des actions.

(2) Ce montant s'impute sur le montant du plafond global de 1 166 122,60 € commun à toutes les augmentations de capital.

(3) Ce plafond est fixé de façon autonome et ne s'impute pas sur le plafond global de 1 166 122,60 € qui correspond aux plafonds d'augmentation de capital réalisées en vertu des délégations visées aux neuvième et treizième résolutions.

(4) Le nombre total d'actions susceptibles d'être émises sur exercice des BSA qui seraient attribués, ajouté au nombre d'actions gratuites le cas échéant attribuées en vertu de la dix-septième résolution, ne pourra pas excéder un total de 583.060 actions.

(5) Sous réserve d'éventuels ajustements qui seraient rendus nécessaires pour maintenir les droits des attributaires, sans que cela dépasse la limite globale de 10 % du capital de la Société à la date de décision de leur attribution.

(6) Le nombre total d'actions pouvant être souscrites sur exercice des options de souscription d'actions ouvertes et non levées ne pourra jamais être supérieur au tiers du capital social.

Enfin, le tableau ci-dessous synthétise l'ensemble des résolutions d'émission prises par l'Assemblée Générale Extraordinaire des actionnaires du 15 novembre 2010 et dont bénéficie la Société à la date de réalisation du présent document :

N° de la résolution	Délégations données au Conseil d'Administration par l'Assemblée Générale	Montant nominal maximum autorisé	Durée de la délégation (mois)	Modalités spécifiques applicables à la fixation du prix d'achat ou d'émission des titres
première	Emission d'actions ordinaires donnant accès au capital de la Société, avec suppression du droit préférentiel de souscription des actionnaires au profit de Yorkville Advisors Global Master SPV	250 000 € <sup>(1)</sup>	18	Le prix d'émission ne peut être inférieur à 80,75% du CMPV (cours moyen journalier pondéré par les volumes de l'action) de la dernière séance de bourse ayant précédé l'Avis de Tirage
deuxième	Emission d'actions ordinaires donnant accès au capital de la Société, avec suppression du droit préférentiel de souscription des actionnaires au profit de Yorkville Advisors Global Master SPV	2 000 € <sup>(2)</sup>	18	Le prix d'émission sera égal à la moyenne des cours moyens journaliers pondérés par les volumes de l'action sur le marché Alternext au cours des 20 derniers jours de bourse précédant la fixation du prix

(1) la présente délégation prive d'effet la délégation consentie aux termes de la première résolution de l'assemblée générale extraordinaire du 23 octobre 2009.

Par ailleurs, ce montant s'impute sur le plafond global de 1.166.122,60 euros visé à la quatorzième résolution de l'assemblée générale à caractère mixte du 25 juin 2010.

(2) Ce montant s'impute sur le plafond global de 1.166.122,60 euros visé à la quatorzième résolution de l'assemblée générale à caractère mixte du 25 juin 2010.

Ces délégations concernent exclusivement la société Yorkville. En détail, voici ce qu'elles autorisent :

- la première prévoit un plafond de 250 000 euros en valeur nominale pour les augmentations de capital réalisées dans les prochains 18 mois, ce qui représente une émission maximum de 2 500 000 actions d'une valeur nominale de 0,10 euro.

- la deuxième délégation a été votée afin de rémunérer en actions les honoraires engagés par Yorkville dans l'opération, soit 20 000 actions à émettre.

Pour rappel, le contrat signé le 10 septembre 2009 avec la société américaine Yorkville est une ligne de crédit payable en actions. Yorkville s'est engagé à mettre 5 millions d'euros à la disposition d'Hybrigenics, sur une durée de 3 ans. Ce contrat a été étendu en novembre 2010, selon le même principe de fonctionnement (décrit ci-dessous). La ligne de crédit s'élève à présent à 12 millions d'euros, et reste valide jusqu'en septembre 2013.

Ces fonds sont appelés par tirages successifs d'un montant maximum de 200 000 euros, en contrepartie desquels Hybrigenics émet des actions ordinaires réservées à Yorkville, selon les modalités suivantes :

- la Société émet une demande de tirage, dans laquelle elle précise le montant demandé.

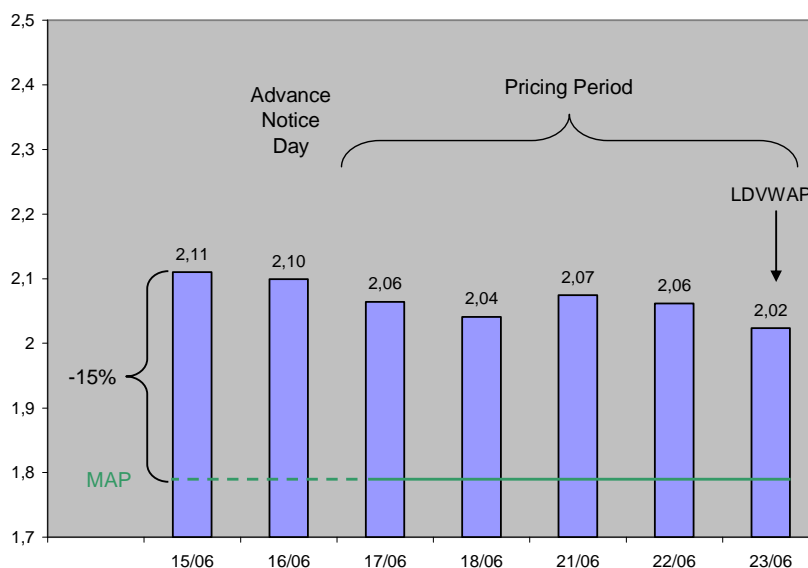
- cette demande ouvre dès le lendemain une période de 5 jours de Bourse, au cours de laquelle les prix quotidiens moyens pondérés par les volumes vont être relevés ; c'est sur la valeur la plus basse que s'appliquera une remise de 5%, qui fixera ainsi le prix d'émission des titres à créer. Une sécurité permet, en cas de forte chute du cours, de limiter la dilution en déterminant un prix minimum de souscription fixé à 15% du cours moyen pondéré par les volumes de la veille de la demande. Toute moyenne journalière, à l'intérieur de la période de 5 jours, qui serait en deçà de ce seuil, serait exclue du calcul, ce qui entraîne également la diminution de la somme tirée, d'un cinquième par journée exclue.

Conformément à la position de l'AMF en date du 16 novembre 2007 relative aux Equity Lines et aux PACEO, le contrat signé avec Yorkville prévoit l'abstention de toute intervention sur le marché du titre pendant les périodes de fixation du prix. Cela signifie que Yorkville ne peut ni vendre ni acheter de titres pendant les 5 jours qui suivent la demande de tirage effectuée par la Société.

- un conseil d'administration approuve le tirage, ce qui permet à Yorkville de faire parvenir à la Société un bulletin de souscription. Ce dernier permet la création et la livraison des titres à Yorkville par notre banque gestionnaire de titres. C'est cette dernière qui informe Euronext de la création des titres.

- la Société publie ensuite sur son site Internet un communiqué détaillant les caractéristiques de l'augmentation de capital.

En guise d'illustration, le graphique ci-dessous montre le mécanisme d'un tirage, intervenu le 16 juin 2010 :



La ligne verte représente le seuil de sécurité. On voit ici que c'est le dernier jour qui affiche le cours moyen pondéré par les volumes le plus faible, donc le prix d'émission s'élève à 95% de ce cours, soit 1,9221 euros. Les 200 000 euros demandés représentent donc 104 052 actions à ce prix.

Autre précision, les titres émis sont assimilés aux titres existants, et sont donc immédiatement cessibles sur le marché par Yorkville, qui n'est soumis à aucune condition de détention.

Enfin, le délai minimum entre deux tirages est d'environ 15 jours, car Yorkville n'accepte de nouveau tirage qu'à la condition d'avoir reçu les actions du tirage précédent. Or il faut compter 5 jours de marché (la période de fixation de prix), 1 ou 2 jour pour réunir un conseil d'administration qui approuvera l'augmentation de capital, et encore 2 à 3 jours pour permettre la création-livraison des titres auprès de Yorkville, le tout avec un ou deux week-end pouvant s'intercaler dans ce processus, d'où une moyenne de 15 jours.

A la date du présent document, l'utilisation de cette ligne de crédit a été la suivante : 19 tirages ont été effectués (un seul en 2009, huit en 2010, huit en 2011 et 2 en 2012), pour un montant total de 3 830 k€, ce qui a généré l'émission de 2 494 873 actions souscrites par Yorkville à un prix moyen de 1,535 euros. Le détail figure dans le tableau ci-dessous :

Tirage	Date de la demande de tirage	Nombre d'actions attribuées	Prix unitaire de l'action	Capital social	Augmentation de capital totale
1	26/10/2009	27 197	2,9415	2 719,70	79 999,98
sous-total 2009		27 197	2,94	2 719,70	79 999,98
2	23/03/2010	62 065	2,4168	6 206,50	149 998,69
3	03/05/2010	98 872	2,0228	9 887,20	199 998,28
4	21/05/2010	105 163	1,9018	10 516,30	199 998,99
5	16/06/2010	104 052	1,9221	10 405,20	199 998,35
6	01/09/2010	109 938	1,8192	10 993,80	199 999,21
7	15/09/2010	222 003	1,80177	22 200,30	399 998,35
8	26/10/2010	61 963	1,61386	6 196,30	99 999,61
9	19/11/2010	71 142	1,40562	7 114,20	99 998,62
sous-total 2010		835 198	1,86	83 519,80	1 549 990,10
10	07/01/2011	152 754	1,30929	15 275,40	199 999,28
11	28/01/2011	140 744	1,42101	14 074,40	199 998,63
12	08/03/2011	142 218	1,40629	14 221,80	199 999,75
13	13/04/2011	133 701	1,49587	13 370,10	199 999,31
14	16/05/2011	150 850	1,32582	15 085,00	199 999,95
15	06/06/2011	143 536	1,39337	14 353,60	199 998,76
16	21/06/2011	283 861	1,40914	28 386,10	399 999,89
17	23/08/2011	86 210	1,15995	8 621,00	99 999,29
sous-total 2011		1 233 874	1,38	123 387,40	1 699 994,87
18	30/01/2012	241 225	1,24365	24 122,50	299 999,47
19	10/02/2012	157 379	1,27082	15 737,90	200 000,38
sous-total 2012		398 604	1,25	39 860	500 000
<b>Total</b>		<b>2 494 873</b>	<b>1,54</b>	<b>249 487</b>	<b>3 829 985</b>

(La société communique sur son site Internet les résultats de chaque tirage effectué)

Il reste donc 8,170 millions d'euros disponibles sur cette ligne de crédit, qui s'éteint en Septembre 2013.

### 21.1.2 Titres non représentatifs du capital

A la date d'enregistrement du présent rapport annuel, il n'existe aucun titre non représentatif du capital de la Société.

### 21.1.3 Acquisition par la Société de ses propres actions

A la date d'enregistrement du présent rapport annuel, la Société ne détient aucune de ses actions, mais une certaine quantité (7 434 titres au 4 mai 2012) est détenue pour son compte par Bryan Garnier, dans le cadre d'un contrat de liquidité.

La valeur nominale de ces titres s'élève à 743,40 euros, et leur valeur comptable à 10 407,60 euros.

### 21.1.4 Autres titres donnant accès au capital

A la date du présent document, il existe différents titres qui donnent accès au capital de la société. Le tableau ci-dessous récapitule leur impact sur la dilution potentielle :

		Nombre d'actions
Nombre d'actions en circulation	[1]	17 363 347
<b>Nombre d'actions potentiellement à émettre au titre des instruments dilutifs</b>	<b>[2]</b>	<b>671 570</b>
<i>dont : BSA</i>		<i>65 000</i>
<i>Stock options</i>		<i>325 010</i>
<i>Droits à actions gratuites</i>		<i>281 560</i>
<b>Effet de dilution sur le bénéfice par actions des instruments émis</b>	<b>[2] / [1] + [2]</b>	<b>3,7%</b>

Remarques importantes : les options de souscriptions d'actions (stock options) ont une faible chance d'être exercées, leur prix moyen d'exercice s'élevant à 8,332 euros.

Par ailleurs, le contrat signé avec Yorkville, qui met en place une ligne de crédit payable en actions, se traduit à chaque tirage par une dilution de l'actionnariat, avec une décote fixée selon les modalités exposées au paragraphe 21.1.1.

Les différents instruments listés dans le tableau ci-dessus sont décrits ci-après :

- (i) 202 060 droits à attribution d'actions gratuites suite à la délégation de l'Assemblée Générale du 29 juin 2009 dont 45 400 droits d'attribution sont définitifs et 156 660 droits d'attribution sont conditionnés aux critères suivants :
- en fonction de la présence dudit attributaire à des dates prédéfinies par le Conseil d'Administration,
  - en fonction de la réalisation d'objectifs particuliers de la Société.

Caractéristiques	Plan DAA		
<b>Modalités d'émission</b>			
Date de l'assemblée générale	29 juin 2009		
Nombre de droits à attribution délivrables	261 717		
Date d'expiration de la période d'attribution			
Période d'acquisition	2 ans à compter de la date d'effet du Droit d'Attribution		
<b>Mouvements sur les DAA</b>			
<b>Date d'attribution (Conseil d'administration )</b>	<b>25/09/2009</b>	<b>01/03/2010</b>	<b>25/06/2010</b>
Nombre de droits à attribution délivrés et attribués	10 020	45 155	202 060
Nombre de droits à attribution annulés	0	0	0
Nombre de droits à attribution définitivement acquis	10 020	45 155	0
Augmentation de capital potentielle en nombre d'actions	0	0	202 060
Augmentation potentielle de capital social en valeur (en euros)	0	0	20 206

- (ii) 79 500 droits à attribution d'actions gratuites suite à la délégation de l'Assemblée Générale du 25 juin 2010, cette attribution étant définitive.  
Le tableau ci-dessous récapitule l'ensemble des attributions de ce plan :

Caractéristiques	Plan DAA		
<b>Modalités d'émission</b>			
Date de l'assemblée générale	25 juin 2010		
Nombre de droits à attribution délivrables	291 530		
Date d'expiration de la période d'attribution			
Période d'acquisition	2 ans à compter de la date d'effet du Droit d'Attribution		
<b>Mouvements sur les DAA</b>			
<b>Date d'attribution (Conseil d'administration )</b>	<b>06/08/2010</b>	<b>15/12/2010</b>	<b>03/02/2012</b>
Nombre de droits à attribution délivrés et attribués	14 500	50 000	15 000
Nombre de droits à attribution annulés	0	0	0
Nombre de droits à attribution définitivement acquis	0	0	0
Augmentation de capital potentielle en nombre d'actions	14 500	50 000	15 000
Augmentation potentielle de capital social en valeur (en euros)	1 450	5 000	1 500

- (iii) 32 501 options de souscriptions pouvant donner lieu à l'exercice de 325 010 actions de la Société suite à la décision de l'Assemblée Générale des actionnaires du 15 octobre 2007 de diviser la valeur nominale des titres par 10

	Plan 2001-I	Plan 2002-I
Date de l'Assemblée Générale	1 juin 2001	14 juin 2002
Nombre de titres pouvant faire l'objet d'options <sup>(2)</sup>	400 000	400 000
Date d'arrêté du plan par le Conseil d'administration	1 juin 2001 <sup>(1)</sup>	14 juin 2002 <sup>(1)</sup>
Date limite d'attribution des stocks-options	14 août 2005	
<b>Nombre de titres ayant fait l'objet d'attribution d'options <sup>(3)</sup></b>	<b>400 000</b>	<b>223 380</b>
- dont celles attribuées aux mandataires sociaux	0	80 000
- dont celles attribuées aux salariés	400 000	143 380
Date d'expiration	10 ans à compter de la date d'attribution	
Prix de souscription	Selon la date d'attribution <sup>(4)</sup>	
Nombre d'actions souscrites au 30 septembre 2007	-	-
<b>Nombre de titre équivalents au nombre d'options annulées <sup>(3)</sup></b>	<b>212 350</b>	<b>86 020</b>
<b>Nombre total d'actions pouvant être souscrites <sup>(3)</sup></b>	<b>187 650</b>	<b>137 360</b>
- dont celles pouvant être souscrites par les mandataires sociaux	0	80 000
- dont celles pouvant être souscrites par les attributaires salariés	187 650	57 360
Effet dilutif <sup>(5)</sup>	1,1%	0,8%

(1) Ces plans ont été complétés par une décision du Conseil d'administration en date du 25 octobre 2002.

(2) Compte tenu des ajustements réalisés sur le capital social de la Société dans le cadre de la 6ème résolution de l'Assemblée générale des actionnaires du 15 octobre 2007 (division de la valeur nominale des actions par 10), le nombre de titres pouvant faire l'objet d'options a été ajusté de 40 000 à 400 000.

(3) Compte tenu des ajustements réalisés sur le capital social de la Société dans le cadre de la 6ème résolution de l'Assemblée générale des actionnaires du 15 octobre 2007 (division de la valeur nominale des actions par 10), le nombre de titres ayant fait l'objet d'options a été ajusté.

(4) Le prix d'exercice correspond au prix déterminé par le Conseil d'Administration lors de l'attribution des options de souscription d'action. Compte tenu des ajustements intervenus sur le capital social, il a été déterminé à 8,12 euros pour toutes les options attribuées avant le 5 octobre 2001 (le total de ces options pouvant donner lieu à l'émission d'un total de 156 650 actions), et à 8,53 euros pour les options attribuées après le 5 octobre 2001 (le total de ces options pouvant donner lieu à l'émission d'un total de 168 360 actions). Le prix d'exercice moyen pondéré des options en circulation est de 8,332 euros.

(5) Sur la base d'un capital social constitué de 17 363 347 actions au 31 mai 2012, en ne tenant pas compte de l'ensemble des actions gratuites attribuées et de l'exercice de l'ensemble des options de souscription d'action exerçables en circulation.

#### **21.1.5 Droit d'acquisition et/ou obligations attachés au capital émis mais non libéré et engagement d'augmentation de capital**

Néant

#### **21.1.6 Capital de la Société faisant l'objet d'une option ou d'un accord conditionnel ou inconditionnel prévoyant de la placer sous option**

A la date d'enregistrement du présent document, il n'existe pas d'options d'achat ou de vente consenties par la Société portant sur ses actions.

## 21.1.7 Évolution du capital social depuis le prospectus d'introduction en bourse (décembre 2007)

Date	Événement	Nombre d'actions	Prix d'émission	Variation du capital social	Variation des primes d'émission, de fusion, ...	Nombre cumulé d'actions	Capital social cumulé	Primes cumulées	Variation cumulée des capitaux propres
	Capital social avant introduction en bourse	9 058 540					905 854	47 649 240	48 555 094
Décembre 2007	Augmentation de capital en numéraire avec introduction en bourse	708 269	8,70 €	70 826,90 €	6 091 113,40 €	9 766 809	976680,90	53 740 354	54 717 034
Février à Novembre 2008	Souscription de BSA	32 674		3 267,40 €	64 852,49 €	9 799 483	979 948,30	53 805 206	54 785 154
Septembre 2008	Attribution d'actions gratuites	344 500		34 450,00 €	-34 450,00 €	10 143 983	1 014 398,30	53 770 756	54 785 154
Janvier à Mai 2009	Augmentation de capital par exercice de BSA	20 835		2 083,50 €	61 541,50 €	10 164 818	1 016 481,80	53832 298	54 848 779
Février & Juin 2009	Acquisition définitive d'actions gratuites	181 000		18 100,00 €	-18 100,00 €	10 345 818	1 034 581,80	53 814 198	54 848 779
Avril 2009	Augmentation de capital par compensation de créances	47 893	2,61 €	4 789,30 €	120 211,43 €	10 393 711	1 039 711,10	53 934 409	54 973 780
Novembre 2009	Augmentation de capital par compensation de créances	28 653	3,49 €	2 865,30 €	97 133,67 €	10 422 364	1 042 236,40	54 031 543	55 073 779
Novembre 2009	Tirage Yorkville **	27 197	2,94 €	2 719,70 €	77 280,28 €	10 449 561	1 044 956,10	54 108 823	55 153 779
Décembre 2009	Augmentation de capital par placement privé	1 124 000	2,50 €	112 400,00 €	2 566 017 € *	11 573 561	1157 356,10	56 674 840	57 832 196
Mars & Août 2010	Attribution d'actions gratuites	43 000		4 300,00 €	-4 300,00 €	11 616 561	1 161 656,10	56 670540	57 832 196
Avril à Novembre 2010	Tirages Yorkville **	835 198	1,86 €	83 519,80 €	1 466 470,29 €	12 451 759	1 245 175,90	58 137 010	59 382 186
Novembre 2010	Augmentation de capital par compensation de créances	20 000	1,65 €	2 000,00 €	31 014,00 €	12 471 759	1 247 175,90	58 168 024	59 415 200
Janvier à Août 2011	Tirages Yorkville **	1 233 874	1,38 €	123 387,40 €	1 576 607,46 €	13 705 633	1 370 563,30	59 744 632	61 115 195
Septembre 2011	Augmentation de capital par placement privé "TEPA" *	255 422	1,15 €	25 542,20 €	253 506,34 €	13 961 055	1 396105,50	59 998 138	61 394 243
Septembre 2011	Acquisition définitive d'actions gratuites	10 020		1 002,00 €	-1 002,00 €	13 971 075	1 397 107,50	59997 136	61 394 243
Février 2012	Tirages Yorkville **	398 604	1,25 €	39 860,40 €	460 139,45 €	14 369 679	1 436 967,90	60 457 275	61894 243
Mars 2012	Augmentation de capital par placement privé *	2 948 513	1,12 €	294 851,30 €	2 836 266,53 €	17 318 192	1 731 819,20	63 293 542	65 025 361
Avril 2012	Acquisition définitive d'actions gratuites	45 155		4 515,50 €	-4 515,50 €	17 363 347	1 736 334,70	63289 026	65 025 361

\* Les frais relatifs à l'augmentation de capital ont été imputés sur le montant de la prime d'émission afférente.

\*\* L'ensemble des tirages effectués est détaillé dans le tableau situé en fin de chapitre 21.1.1.

## 21.2 Acte constitutif et statuts

### 21.2.1 *Objet social (nouvel article 3 des statuts suite à l'AGE du 26/11/2008)*

La société a pour objets tant en France qu'à l'étranger :

- la recherche fondamentale et appliquée en biologie et santé humaines, animales ou végétales, ou en microbiologie bactérienne, virale ou fongique,
- l'industrialisation de technologies ou de procédés biologiques, chimiques ou pharmaceutiques,
- le développement, la production, le marketing et la commercialisation de produits biologiques, chimiques ou pharmaceutiques,
- le développement, la production, le marketing et la commercialisation de services scientifiques, informatiques, documentaires ou réglementaires,
- le conseil, le support et la communication scientifiques ou techniques,
- l'hébergement de sociétés extérieures ayant un ou plusieurs objets similaires ou connexes et leur soutien logistique,
- la sous-traitance de travaux, études, productions et commercialisations de produits ou services pour des sociétés extérieures ayant un ou plusieurs objets similaires ou connexes,
- le dépôt, l'enregistrement, le maintien, l'exploitation, l'acquisition, la cession et l'aide à la négociation de titres de propriété intellectuelle (brevets, marques, modèles) ou de titres d'exploitation (licences, autorisation de mise sur le marché et en général tout accord officiel ou entre tiers de nature similaire),

pour tous les domaines ayant trait aux sciences de la vie au sens large et en particulier aux secteurs industriels suivants :

- biotechnologie
- bioinformatique,
- chimie thérapeutique,
- pharmacie, et en particulier tout ce qui a trait à la découverte, au développement, à l'enregistrement et à la commercialisation de médicaments thérapeutiques ou préventifs, ou d'outils biologiques d'aide au diagnostic, cosmétologie,
- agronomie,
- nutrition et alimentation,
- environnement,
- développement durable.

Elle pourra à cet effet :

- participer par voie de création de sociétés nouvelles, de filiales, de fusion, d'apport, de participation, de souscription d'actions, de parts, de titres ou d'obligations ou de quelque autre manière que ce soit dans toute entreprise ou société ayant un ou plusieurs objets similaires ou connexes, et
- généralement, toutes opérations mobilières, immobilières, financières ou commerciales se rattachant directement ou indirectement à l'un ou plusieurs des objets précités ou à tous objets similaires ou connexes ou susceptibles d'en faciliter la réalisation.

### 21.2.2 *Dispositions statutaires relatives aux membres des organes d'administration, de direction et de surveillance (articles 11 à 15 des statuts)*

#### (a) **Composition et Présidence du Conseil d'Administration (extraits des 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 de démission du représentant permanent.

La durée des fonctions des administrateurs est de deux années, l'année étant la période qui sépare deux assemblées générales ordinaires annuelles consécutives. 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 proche assemblée générale ordinaire. (...)

L'administrateur nommé en remplacement d'un autre administrateur dont le mandat n'est pas expiré ne demeure en fonction que pendant la durée du mandat de son prédécesseur restant à courir.

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.

Les administrateurs ne peuvent être âgés de plus de 77 ans. Par ailleurs, 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.

Le Conseil d'Administration élit parmi ses membres un président qui doit être une personne physique. Il détermine la durée de ses fonctions, qui ne peut excéder celle de son mandat d'administrateur, et peut le révoquer à tout moment. Le Conseil fixe sa rémunération.

Le président organise et dirige les travaux de celui-ci, dont il rend compte à l'assemblée générale. Il veille au bon fonctionnement des organes de la société et s'assure, en particulier, que les administrateurs sont en mesure de remplir leur mission.

Le président du Conseil ne peut être âgé de plus de 68 ans. Si le président atteint cette limite d'âge au cours de son mandat de président, il est réputé démissionnaire d'office. Son mandat se prolonge cependant jusqu'à la réunion la plus prochaine du Conseil d'Administration au cours de laquelle son successeur sera nommé. Sous réserve de cette disposition, le président du Conseil est toujours rééligible.

#### **(b) 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.

Toutefois, lorsque le Conseil ne s'est pas réuni depuis plus de deux mois, le tiers au moins des membres du conseil peut demander au président de convoquer celui-ci sur un ordre du jour déterminé.

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 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, même par lettre, télégramme, télex ou télécopie, 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.

#### **(c) 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.

#### **(d) Direction générale (article 14.1 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 65 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 dommages et 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 ci-dessus. 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 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 L. 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.

#### **(e) Directeurs généraux délégués (article 14.2 des statuts)**

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.

#### **(f) Collège des 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 5, forment un collège. Ils sont choisis librement en raison de leur compétence.

Ils sont nommés pour une durée d'une année prenant fin à l'issue de l'assemblée générale ordinaire des actionnaires ayant statué sur les comptes de l'exercice écoulé.

Le collège de censeurs étudie les questions que le Conseil d'Administration ou son président soumet, pour avis, à son examen. Les censeurs assistent aux séances du Conseil d'Administration et prennent part aux délibérations avec voix consultative seulement, sans que toutefois leur absence puisse affecter la validité des délibérations.

Ils sont convoqués aux séances du conseil dans les mêmes conditions que les administrateurs.

Le Conseil d'Administration peut rémunérer les censeurs par prélèvement sur le montant des jetons de présence alloué par l'assemblée générale aux administrateurs.

### **21.2.3 Droits, privilèges et restrictions attachés aux actions de la Société**

#### **(a) 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.

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 indiqué ci-dessus, 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 seront 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 pourra 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 pourra 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. (...)

**(b) 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.

**(c) Limitation au droit de vote**

Aucune clause statutaire ne restreint le droit de vote attaché aux actions.

**(d) Droits de vote double**

Il n'existe pas de droits de vote double.

**(e) Titres au porteur identifiable (article 8.2 des statuts)**

La société pourra en outre, 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

**21.2.4 Assemblées générales**

**(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 en lieu et place d'un envoi postal, elle doit préalablement recueillir l'accord des actionnaires intéressés qui indiqueront leur adresse électronique.

Les réunions ont lieu au siège social ou en tout autre lieu précisé dans l'avis de convocation.

Le droit de participer aux assemblées est régi par les dispositions légales et réglementaires en vigueur et est notamment subordonné à l'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 à un autre actionnaire ou à son conjoint, ou
- 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, qui 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.

##### ***21.2.5 Dispositions statutaires susceptibles d'avoir une incidence sur le contrôle de la Société***

Néant

##### ***21.2.6 Franchissements de seuils statutaires***

Il n'existe pas de stipulations particulières dans les statuts de la Société régissant des déclarations de franchissement de seuils statutaires.

Il est toutefois rappelé que toute personne physique ou morale agissant seule ou de concert qui vient à posséder un nombre d'actions représentant une quotité de capital ou des droits de vote supérieure aux seuils fixés par la loi, informe la Société dans le délai réglementaire, à compter du franchissement du seuil de participation, du nombre total d'actions ou de droits de vote qu'elle possède.

Cette information est également donnée dans les mêmes délais lorsque la participation en capital ou en droits de vote devient inférieure aux seuils mentionnés par cet alinéa.

La personne tenue à cette information précise le nombre de titres qu'elle possède donnant accès à terme au capital ainsi que les droits de vote qui y sont attachés.

Sur Alternext, marché non réglementé, cette personne informe également l'Autorité des marchés financiers, dans un délai et selon des modalités fixés par son règlement général, en cas de franchissement du seuil de participation de 50% et de 95%. Le cas échéant, cette information est portée à la connaissance du public dans les conditions fixées par le règlement général de l'Autorité des marchés financiers.

##### ***21.2.7 Nantissements, garanties, sûretés sur les actifs***

Néant

## 22. CONTRATS IMPORTANTS

Il n'existe aucun contrat important autre que ceux conclus dans le cadre des activités courantes de la Société.

Les contrats de licence suivants ont été formés par la Société (voir également paragraphe 11.4. du présent document « Accords de licences au profit de la Société ») :

- Les contrats de licences portant sur l'inécalcitol et notamment : le Contrat de licence avec l'Université Catholique de Louvain et l'Université de Gand, et les contrats de licence avec la société Théramex ;
- Le contrat de licence Institut Pasteur ;
- Le contrat de licence Centre National de la Recherche Scientifique (CNRS) ;
- Le contrat de licence The Research Foundation of State University of New York ;
- L'accord de licence et de collaboration de recherche dans le domaine des enzymes de dé-ubiquitination (DUBs) appliqué à l'oncologie, la neurologie, la psychiatrie, la rhumatologie, l'ophtalmologie, le diabète et aux maladies cardiovasculaires, signé avec les laboratoires Servier pour trois ans.

## 23. INFORMATIONS PROVENANT DE TIERS, DECLARATIONS D'EXPERTS ET DECLARATION D'INTERETS

Néant.

## 24. DOCUMENTS ACCESSIBLES AU PUBLIC

HYBRIGENICS atteste que, pendant la durée de validité du présent document, les copies des documents suivants peuvent être consultés et/ou demandés au siège de la Société :

- les statuts de la Société ;
- tous rapports, courriers et autres documents, informations financières historiques, évaluations et déclarations établis par un expert à la demande d'HYBRIGENICS, dont une partie est incluse ou visée dans le présent document ;
- les informations financières historiques d'HYBRIGENICS et ses filiales pour chacun des trois exercices précédents la publication du présent document.

Ces documents sont disponibles sur support papier sur simple demande auprès d'HYBRIGENICS, ainsi que sur son site internet : [www.hybrigenics.com](http://www.hybrigenics.com), rubrique Corporate puis « Relations Investisseurs ».

## 25. INFORMATIONS SUR LES PARTICIPATIONS

La Société a créé une filiale au cours de l'année 2009, intitulée HYBRIGENICS SERVICES SAS.

Détenue à 100%, cette société n'a pas eu d'activité au cours de l'année 2009.

En revanche, l'assemblée générale d'HYBRIGENICS SA, en date du 25 juin 2010, a décidé de transférer dans cette filiale, avec effet rétroactif au 1<sup>er</sup> janvier 2010, ses activités de services, qui constituaient jusqu'à présent une branche d'activité complète et autonome.