Société Anonyme au capital de 3 579 599,80 €
Siège social : 3-5, Impasse Reille
75 014 PARIS

RCS de Paris : 415.121.854

Document de Référence 2016

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 29 juin 2017 sous le numéro R.17-049. 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'AMF. Il a été établi par l'émetteur et engage la responsabilité de ses signataires.

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

Des exemplaires du présent Document de référence sont disponibles sans frais au siège social de la Société HYBRIGENICS ainsi que sur les sites internet d'Hybrigenics (www.hybrigenics.com) et de l'Autorité des marchés financiers (www.amf-france.org).

Le présent Document de référence a été établi conformément à l'annexe XXV du règlement européen n°486/2012 du 30 mars 2012

SOMMAIRE

1. PERSONNES RESPONSABLES 6

1.1. Responsable du document de référence 6

1.2. Attestation du responsable du document de référence 6

1.3. Responsables de l'information financière 6

2. CONTROLEURS DES COMPTES 7

2.1. Commissaire aux comptes titulaire 7

2.2. Commissaire aux comptes suppléant 7

2.3. Informations sur les contrôleurs légaux ayant démissionné, ayant été écartés ou n'ayant pas été renouvelés 7

3. INFORMATIONS FINANCIERES SELECTIONNEES 8

3.1. Informations financières sélectionnées 8

4. FACTEURS DE RISQUE 10

4.1. Risques liés à l'activité de la Société 10

4.1.1. Possibilité d'échec commercial 10

4.1.2. Risques fournisseurs et d'approvisionnement 11

4.1.3. Risques liés à la concurrence 11

4.1.4. Risques clients 12

4.1.5. Risques industriels et liés à l'environnement 13

4.2. Risques liés à la propriété intellectuelle 13

4.2.1. Risques liés aux marques et/ou aux brevets 13

4.2.2. Risques liés aux contrats de licences 14

4.2.3. Risques liés aux données, procédés, savoir-faire non brevetables ou non brevetés 15

4.3. Risques liés à la réglementation applicable et à son évolution 15

4.3.1. Cadre réglementaire applicable aux activités de la Société 15

4.3.2. Risques liés aux essais pré-cliniques 18

4.3.3. Risques liés aux essais cliniques 18

4.4. Risques liés à l'organisation de la société 18

4.4.1. Risques humains et dépendances à l'égard des dirigeants et des collaborateurs clés 18

4.4.2. Risques liés à l'absence de ressources de vente, de marketing et de moyens de distribution 19

4.4.3. Risques liés au recours à l'externalisation des essais cliniques 19

4.4.4. Risques liés aux partenariats 20

4.5. Risques liés à l'absence de bénéfices générés par la Société 20

4.5.1. La Société est déficitaire et pourrait ne jamais réaliser de bénéfices 20

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 20

4.5.3. Risque de dilution 21

4.6. Risques financiers 21

4.6.1. Risques de liquidité 21

4.6.2. Risques liés au Crédit Impôt Recherche 21

4.6.3. Risques de taux d'intérêt 22

4.6.4. Risques de change 22

4.6.5. Risques sur actions 22

4.7. Assurances et couverture des risques 22

4.8. Faits exceptionnels et litiges 23

5. INFORMATIONS CONCERNANT L'EMETTEUR 24

5.1. Histoire et évolution de la société 24

5.1.1. Raison sociale et siège social de l'émetteur 24

5.1.2. Lieu et numéro d'enregistrement de l'émetteur 24

5.1.3. Date de constitution et durée de vie de la société 24

5.1.4. Forme juridique et législation régissant ses activités (article 1 des statuts) et exercice social 24

5.1.5. Historique de la Société et de ses propriétés et faits marquants 24

5.2. Investissements 30

5.2.1. Principaux investissements réalisés au cours des exercices 2015 et 2016 : 30

5.2.2. Principaux investissements en cours 30

5.2.3. Politique future d'investissements 30

6. APERCU DES ACTIVITES 31
Présentation générale **31**
6.1. Recherche et Développement pharmaceutiques 31
6.1.1. Développement clinique de l'inécalcitol **31**
6.1.2. Recherche de nouvelles molécules anti-cancéreuses **40**
6.2. Prestations de services scientifiques génomiques 42
6.3. Événements exceptionnels 43
6.4. Dépendance à l'égard de brevets ou licences, de contrats ou de nouveaux procédés de fabrication 43
7. ORGANIGRAMME 44
7.1 Description du Groupe 44
7.2 Principales filiales de l'émetteur 44
7.3 Principaux flux intra-groupe 44
8. PROPRIETES IMMOBILIERES, USINES ET EQUIPEMENTS 46
8.1 Propriétés immobilières louées 46
8.2 Actifs opérationnels liés à l'activité de la Société 46
8.2.1. Description des laboratoires de Recherche **46**
8.2.2. Description du laboratoire de Production **47**
8.3 Question environnementale 47
9. EXAMEN DE LA SITUATION FINANCIERE ET DU RESULTAT 48
9.1 Evolution de l'activité au cours de la période présentée 48
9.1.1 Formation du résultat opérationnel **48**
9.1.2 Formation du résultat net **52**
9.2 Facteurs de nature gouvernementale, économique, budgétaire, monétaire ou politique pouvant 52
10. TRESORERIE ET CAPITAUX 53
10.1 Informations sur les capitaux, liquidité et sources de la Société 53
10.1.1 Information sur les liquidités **53**
10.1.2 Information sur les sources de financement du Groupe **53**
10.2 Evolution des flux de trésorerie 54
10.3 Conditions d'emprunts et de structure de financement 57
10.4 Restrictions éventuelles à l'utilisation des capitaux 57
10.5 Sources de financement attendues, nécessaires pour honorer les engagements 57
11. RECHERCHE ET DEVELOPPEMENT, BREVETS ET LICENCES 58
11.1 Activité de recherche et développement 58
11.2 Frais de recherche et développement 58
11.3 Brevets et licences concédées 58
11.4 Accords de licences au profit de la Société 60
11.5 Autres droits de propriété intellectuelle : Marques et Noms de domaines 62
12. INFORMATIONS SUR LES TENDANCES 63
12.1 Tendances ayant affecté les activités de l'émetteur depuis le 31 décembre 2016 63
12.2 Éléments susceptibles d'influencer les perspectives de l'émetteur 63
13. PREVISIONS OU ESTIMATIONS DE BENEFICES 64
14. ORGANES D'ADMINISTRATION, DE DIRECTION ET DE SURVEILLANCE ET DE DIRECTION GENERALE 65
14.1 Informations générales relatives aux dirigeants et administrateurs 65
14.1.1 Membres du Conseil d'Administration **65**
14.1.2 Autres mandats actuellement exercés par les membres du Conseil d'administration et la Direction à l'extérieur de la Société **66**
14.1.3 Autres mandats exercés au cours des 5 derniers exercices mais ayant cessé à ce jour **67**
14.1.4 Profils des membres du Conseil d'administration et de la Direction **67**
14.2 Conflits d'intérêts au niveau des organes d'administration, de direction et de surveillance et de la direction générale 68
15. REMUNERATION ET AVANTAGES 69
15.1 Rémunérations des mandataires sociaux 69

15.2 Sommes provisionnées ou constatées par la Société aux fins de versement de pensions, de retraite ou d'autres avantages 73
15.3 BSA ou BSPCE ou autres titres donnant accès au capital attribués aux mandataires sociaux 73
16. FONCTIONNEMENT DES ORGANES D'ADMINISTRATION ET DE DIRECTION 74
16.1 Direction de la Société 74
16.2 Contrats de services entre les membres des organes de direction et d'administration et la Société 74
16.3 Comités spécialisés 74
16.3.1 Comité des rémunérations 74
16.3.2 Comité d'Audit 75
16.4 Déclaration relative au gouvernement d'entreprise 75
17. SALARIES 78
17.1 Effectif et ressources humaines 78
17.2 Participations et stock-options des membres du conseil d'administration 80
17.3 Intéressement des salariés 80
17.3.1 Contrats d'intéressement et de participation 80
17.3.2 Options de souscription et d'achat d'actions consenties aux salariés non mandataires sociaux 80
17.3.3 Attribution d'actions gratuites 80
18. PRINCIPAUX ACTIONNAIRES 81
18.1 Répartition du capital et des droits de vote 81
18.2 Droits de vote des principaux actionnaires 81
18.3 Contrôle de l'émetteur 81
18.4 Contrat de liquidité 81
19. OPERATIONS AVEC DES APPARENTES 82
19.1 Conventions réglementées 82
19.2 Rapport spécial des commissaires aux comptes sur les conventions réglementées de l'exercice clos le 31 décembre 2015 82
19.3 Rapport spécial des commissaires aux comptes sur les conventions réglementées de l'exercice clos le 31 décembre 2016 85
20. INFORMATIONS FINANCIERES CONCERNANT LE PATRIMOINE, LA SITUATION FINANCIERE ET LES RESULTATS DE L'EMETTEUR 88
20.1 Etats financiers historiques 88
20.1.1 Etats financiers consolidés de l'exercice clos le 31 décembre 2016 88
20.1.2 Etats financiers consolidés de l'exercice clos le 31 décembre 2015 123
20.2 Informations financières pro forma 169
20.3 Vérification des informations financières 169
20.3.1 Rapport du commissaire aux comptes sur les comptes consolidés au 31 décembre 2015 169
Exercice clos le 31 décembre 2015 169
20.3.2 Rapport du commissaire aux comptes sur les comptes consolidés au 31 décembre 2016 171
20.4 Date des dernières informations financières 173
20.5 Informations financières intermédiaires 173
20.6 Politique de distribution des dividendes 173
20.7 Procédures judiciaires et d'arbitrage 173
20.8 Changement significatif de la situation financière ou commerciale 173
21. INFORMATIONS COMPLEMENTAIRES 174
21.1 Capital Social 174
21.1.1 Montant du capital social 174
21.1.2 Titres non représentatifs du capital 174
21.1.3 Acquisition par la Société de ses propres actions 174
21.1.4 Valeurs mobilières ouvrant droit à une quote-part de capital 175
21.1.4.1 Bons de souscription d'actions 175
21.1.4.2 Stocks options 175
21.1.4.3 Synthèse des instruments dilutifs 175
21.1.5 Capital autorisé 176
21.1.6 Informations sur le capital de tout membre du Groupe faisant l'objet d'une option ou d'un accord conditionnel ou inconditionnel prévoyant de le placer sous option 177
21.1.7 Historique du capital 177

21.1.7.1 Evolution du capital depuis le 1er janvier 2012 177
21.1.7.2 Evolution de la répartition du capital sur les exercices 2015 et 2016 178
21.2 Acte constitutif et statuts 178
21.2.1 Objet social 178
21.2.2 Dispositions statutaires relatives aux membres des organes d'administration, de direction et de surveillance (articles 11 à 15 des statuts) 179
21.2.3 Droits, privilèges et restrictions attachés aux actions de la Société 182
21.2.4 Assemblées générales 182
21.2.5 Dispositions statutaires susceptibles d'avoir une incidence sur le contrôle de la Société 183
21.2.6 Franchissements de seuils statutaires 183
21.2.7 Nantissements, garanties, sûretés sur les actifs 184
22. CONTRATS IMPORTANTS 185
23. INFORMATIONS PROVENANT DE TIERS, DECLARATIONS D'EXPERTS ET DECLARATION D'INTERETS 185
24. DOCUMENTS ACCESSIBLES AU PUBLIC 185
25. INFORMATIONS SUR LES PARTICIPATIONS 185

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. »

Fait à Paris le 29 juin 2017
Monsieur Rémi Delansorne
Directeur général

1.3. Responsables de l'information financière

Monsieur Rémi DELANSORNE Directeur général 3-5 impasse Reille – 75014 Paris Téléphone : 01 58 10 38 00 Adresse électronique : rdelansorne@hybrigenics.com	**Monsieur Guillaume Floch** Directeur financier 3-5 impasse Reille – 75014 Paris Téléphone : 01 58 10 38 00 Adresse électronique : gfloch@hybrigenics.com

2. CONTROLEURS DES COMPTES

2.1. Commissaire aux comptes titulaire

ERNST&YOUNG AUDIT
Membre de la compagnie régionale des commissaires aux comptes de Versailles
Représenté par Monsieur Cédric Garcia
Tour First
1/2, place des Saisons
92400 COURBEVOIE

Date de 1ère nomination : Assemblée Générale du 28 juin 2007
Durée du mandat en cours : 6 exercices à compter du 3 juin 2013
Expiration du présent mandat : Assemblée Générale approuvant les comptes de l'exercice clos le 31 décembre 2018

2.2. Commissaire aux comptes suppléant

AUDITEX
Membre de la compagnie régionale des commissaires aux comptes de Versailles
Tour First
1/2, place des Saisons
92400 COURBEVOIE

Date de 1ère nomination : Assemblée Générale du 28 juin 2007
Durée du mandat en cours : 6 exercices à compter du 3 juin 2013
Expiration du présent mandat : Assemblée Générale approuvant les comptes de l'exercice clos le 31 décembre 2018

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

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

Néant.

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

Les informations financières sélectionnées et présentées ci-dessous sont extraites des comptes pour les exercices 2016 et 2015, établis selon le référentiel comptable IFRS et figurant au chapitre 20 du présent Document de référence et qui ont fait l'objet d'un rapport d'audit du commissaire aux comptes de la Société.
Ces informations financières sélectionnées doivent être lues conjointement avec les informations contenues dans les chapitres 9 « Examen du résultat et de la situation financière de la Société », 10 « Trésorerie et capitaux » et 20 « Informations financières concernant le patrimoine, la situation financière et les résultats de l'émetteur » du présent Document de référence.

Les comptes consolidés de l'exercice 2016 comportent la mise en œuvre de la norme IFRS 5 relative aux « *Actifs non courants détenus en vue de la vente et activités abandonnées* ». En effet, à la suite de la signature le 26 décembre 2016 avec BIOFITEAM d'un protocole portant sur la cession de l'essentiel de l'activité de prestations de services scientifiques dans le domaine protéomique (ci-après **« l'Activité destinée à être cédée** » ou « activités non maintenues »), l'ensemble des conditions de qualification d'activité non poursuivie au sens des IFRS et notamment, la matérialité de l'activité concernée, ainsi que le caractère hautement probable de l'opération, ont été remplis.

À partir du 27 décembre 2016, et en application de la norme IFRS 5 :

- Les actifs et passifs correspondants ont été isolés sur des lignes dédiées dans le bilan au 31 décembre 2016 de même que le résultat des activités correspondantes. Les actifs sont présentés séparément des autres actifs ou groupe d'actifs, sur la ligne « actifs destinés à être cédés » du bilan consolidé et sont évalués au plus bas de la valeur comptable ou du prix de cession estimé, net des coûts relatifs à la cession. Les passifs du groupe d'actifs détenus en vue d'être cédés sont présentés sur la ligne « Passifs liés aux actifs détenus en vue d'être cédés » du passif du bilan consolidé ;
- Les éléments du compte de résultat, des autres éléments du résultat global et du tableau de flux de trésorerie relatifs à ces activités non poursuivies sont isolés dans les états financiers pour toutes les périodes présentées ;

- C'est pourquoi les données comparables 2015 présentées dans les comptes consolidés 2016 sont qualifiées de « retraitées » (ci-après dans les tableaux **« 2015 retraité** ») car elles ne correspondent pas aux données comptables 2015 publiées (ci-après dans les tableaux **« 2015 publié** »).

➢ **Informations financières sélectionnées du bilan**

Données consolidées (Normes IFRS - en K€)	Exercice clos le 31/12/2016	Exercice clos le 31/12/2015
Actifs non courants	**1 133**	**1 718**
dont Immobilisations incorporelles	*524*	*820*
dont Immobilisations corporelles	*326*	*585*
Actifs courants	**15 048**	**19 584**
dont Clients et comptes rattachés	*546*	*1 513*
dont Autres actifs courants	*3 833*	*6 092*
dont Trésorerie et équivalent de trésorerie	*8 489*	*11 716*
dont Actifs destinés à être cédés	*2 125*	*-*
Total Actif	**16 182**	**21 302**
Capitaux propres	10 882	15 976
Passifs non courants	**346**	**629**
dont Emprunts & dettes financières	*0*	*114*
dont Provisions non courantes	*346*	*515*
Passifs courants	**4 954**	**4 697**
dont Fournisseurs et comptes rattachés	*1 565*	*1 727*
dont Partie courante des emprunts & dettes fi.	*91*	*288*
dont Autres passifs courants	*1 139*	*2 623*
dont Passifs liés aux actifs destinés à être cédés	*2 154*	*-*
Total Passif	**16 182**	**21 302**

Informations financières sélectionnées du compte de résultat

Données consolidées (Normes IFRS - en K€)	Exercice clos le 31/12/2016	Exercice clos le 31/12/2015 retraité*
Chiffres d'affaires	2 518	1 163
Marge brute	1 676	59
Résultat opérationnel courant	-4 333	-4 806
Résultat opérationnel	-4 320	-5 016
Coût de l'endettement financier net	34	56
Résultat net des activités maintenues	-4 289	-4 980
Résultat net des activités non maintenues	116	639
Résultat net part du groupe**	-5 257	-4 375

*** dont dotation pour la provision liée à la moins value de cession pour 1 079 K€ en 2016*

Informations financières sélectionnées des flux de trésorerie

Données consolidées (Normes IFRS - en K€)	Exercice clos le 31/12/2016	Exercice clos le 31/12/2015 retraité*
Flux net de trésorerie généré par l'activité	**-2 689**	**-5 249**
*dont flux d'exploitation liés aux activités non maintenues**	*-112*	*478*
Flux net de trésorerie lié aux opérations d'investissement	**-274**	**-548**
*dont flux d'investissement liés aux activités non maintenues**	*-259*	*-264*
Flux net de trésorerie lié aux opérations de financement	**-157**	**7 865**
*dont flux de financement liés aux activités non maintenues**	*-51*	*25*
Incidence variation cours des devises	0	2
Fluts nets de trésorerie relatifs aux activités non poursuivies*	419	-242
Trésorerie nette d'ouverture	**11 074**	**9 244**
Trésorerie nette de clôture	**8 489**	**11 074**
Variation de la trésorerie nette	**-2 585**	**1 830**

** se referer au paragraphe 20.1, note 2.1.2 des annexes aux comptes consolidés de l'exercice 2016*

4. FACTEURS DE RISQUE

Les investisseurs sont invités à prendre en considération l'ensemble des informations figurant dans le présent Document de référence, y compris les facteurs de risques décrits dans le présent chapitre, avant de décider de souscrire ou d'acquérir des actions de la Société. La Société a procédé à une revue des risques qui pourraient avoir un effet défavorable significatif sur la Société, son activité, sa situation financière, ses résultats, ses perspectives ou sa capacité à réaliser ses objectifs. A la date d'enregistrement du présent Document de référence, la Société n'a pas connaissance d'autres risques significatifs que ceux présentés dans le présent chapitre.
L'attention des investisseurs est toutefois attirée sur le fait que la liste des risques et incertitudes décrits ci-dessous n'est pas exhaustive. D'autres risques ou incertitudes inconnus ou dont la réalisation n'est pas considérée par la Société, à la date d'enregistrement du présent Document de référence, comme susceptible d'avoir un effet défavorable significatif sur la Société, son activité, sa situation financière, ses résultats ou ses perspectives, peuvent exister ou pourraient devenir des facteurs importants susceptibles d'avoir un effet défavorable significatif sur la Société, son activité, sa situation financière, ses résultats, son développement ou ses perspectives.
Dans chaque paragraphe ci-dessous, les facteurs de risques sont présentés par ordre d'importance décroissante selon l'appréciation de la Société à la date d'enregistrement du présent Document de référence. La survenance de faits nouveaux, soit internes à la Société, soit externes, est donc susceptible de modifier cet ordre d'importance dans le futur.

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. L'inécalcitol a été testé par voie orale dans le cancer de la prostate au stade réfractaire aux thérapeutiques hormonales en 2008-2010, dans le psoriasis modéré à sévère en 2011-2012 et dans la leucémie lymphoïde chronique (LLC) en 2012-2014. Deux études cliniques sont en cours, dans la leucémie myéloïde chronique (LMC) depuis 2015 et dans la leucémie myéloïde aiguë (LMA) depuis 2016.

En raison des résultats cliniques mitigés de l'inécalcitol dans le psoriasis modéré à sévère et de l'avance prise par des compétiteurs sur le marché, HYBRIGENICS a renoncé en 2014 à poursuivre le développement dans cette indication thérapeutique. HYBRIGENICS se concentre depuis sur les indications anticancéreuses de l'inécalcitol qui 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, ne peut être évaluée avec un certain degré de fiabilité que pour le cancer de la prostate. En effet, dans cette indication thérapeutique, le nombre de patients est très élevé (le cancer de la prostate est le deuxième cancer le plus fréquent chez l'homme, cf 6.1.1.1.6.) et leur recrutement dans les essais cliniques ne constitue pas un facteur limitant en soi, moyennant des ressources importantes adaptées. De plus, un certain nombre de développements d'autres produits ont eu lieu récemment, positifs ou infructueux, qui peuvent servir d'éléments de comparaison. A ce jour, le reste du développement clinique jusqu'à la commercialisation de l'inécalcitol dans le cancer de la prostate est estimé à environ 7 années. En revanche, dans les indications thérapeutiques orphelines que sont les leucémies de l'adulte (cf 6.1.1.3, 6.1.1.4 et 6.1.1.5.), le nombre de patients est par définition beaucoup plus faible et la vitesse de recrutement imprévisible.

HYBRIGENICS ne souhaite pas elle-même franchir toutes les étapes nécessaires à la mise sur le marché de l'inécalcitol sur tous les territoires, notamment aux Etats-Unis ou au Japon où un partenaire sera nécessaire. En conséquence, la Société projette d'accroître ses revenus à court ou moyen terme grâce à la signature de partenariats de développement clinique et de commercialisation future. Cependant, malgré l'excellente tolérance observée dans l'essai de Phase IIa dans le cancer de la prostate et dans les études dans les leucémies de l'adulte et en dépit de la présomption d'efficacité résultant du taux de réponse au traitement dans le cancer de la prostate et dans la LLC, 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. Dans la mesure où aucune équipe dédiée à une éventuelle commercialisation n'a encore été recrutée, un tel échec n'aurait pas d'impact sur la structure de coût de la Société. Par ailleurs, les revenus issus des activités de services scientifiques génomiques, totalement indépendants de l'activité pharmaceutique, ne seraient pas affectés par l'absence de commercialisation de l'inécalcitol. La question se poserait uniquement sur le devenir de l'activité du département de R&D cliniques et des coûts externes induits, dont la réduction serait gérée dans le cadre d'une éventuelle restructuration.

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. Initialement fournisseur de HYBRIGENICS, Théramex ne produit plus l'inécalcitol.

Sigma Aldrich Fine Chemicals (SAFC), basé à Madison dans le Wisconsin aux Etats-Unis, est à ce jour l'unique fournisseur d'inécalcitol pour les essais cliniques menés par HYBRIGENICS. Afin de réduire le risque d'approvisionnement et de diminuer le prix de revient de l'inécalcitol, HYBRIGENICS a confié l'exploration d'une nouvelle voie de synthèse à une firme chimique européenne qui a réussi en 2016 à produire les premiers grammes d'inécalcitol pour un coût diminué par deux par rapport à SAFC.

Toutefois, une dégradation des relations d'approvisionnement avec SAFC, ou une montée en quantités industrielles (« scale-up ») plus lente ou plus onéreuse que prévue par la firme chimique européenne, pourraient être de nature à entraîner des retards dans les programmes de développement de l'inécalcitol par HYBRIGENICS.

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.

Toutefois, la formulation de l'inécalcitol en comprimés est beaucoup plus « standard » que celle en capsules molles. Les fabricants à façon de comprimés sont beaucoup plus nombreux et se livrent à une concurrence exacerbée, ce qui minimise le risque d'approvisionnement en comprimés. Pour le moment, les comprimés sont fabriqués par Bertin Pharma, en France, qui assure également les études de leur stabilité à long terme.

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. Les activités de R&D pharmaceutique et de prestations de services génomiques 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. Il existe une pression concurrentielle exercée par d'autres traitements, qui ont pour objectif de traiter le cancer de la prostate, la LLC, la LMC ou la LMA. Une liste détaillée figure au paragraphe 6.1.1 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. Ce risque est géré par l'analyse fine des marchés et tendances thérapeutiques avec l'acquisition régulière de données auprès de fournisseurs spécialisés comme Datamonitor, Decision Resources, Medtrack ou GlobalData, qui aboutit à un positionnement aussi pointu et original que possible de l'inécalcitol dans chacune de ses indications :

- en association de première ligne avec le Taxotere dans le cancer de la prostate métastastique et symptomatique ayant échappé aux traitements anti-hormonaux,
- en monothérapie pour les patients diagnostiqués avec une leucémie lymphoïde chronique, non encore éligibles à l'immuno-chimiothérapie de référence mais à fort risque de progression,
- en association avec le Glivec dans la leucémie myéloïde chronique mais seulement après deux ans de traitement pour atteindre une guérison éventuelle,
- dans la leucémie myéloïde aiguë mais seulement chez les patients fragiles qui ne supporteraient pas la poly-chimiothérapie de référence, et en association avec un seul traitement hypo-méthylant.

Suite à la signature d'un protocole d'accord le 26 décembre 2016, HYBRIGENICS SA a cédé le contrôle d'HYBRIGENICS Services, et de sa filiale américaine Hybrigenics Corp, à son management en mars 2017 en lui vendant 75,8% de sa participation tout en gardant 19,99% du capital. HYBRIGENICS Services est le leader mondial d'une activité de niche : l'identification et la validation d'interactions entre protéines par la technologie du criblage double-hybride en levure, sur laquelle 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 (aux Etats-Unis essentiellement).

De plus, cette technologie double-hybride en levure a été découverte il y a presque 30 ans et la plateforme industrielle d'HYBRIGENICS Services mise au point depuis presque 20 ans. Malgré des améliorations continues, le risque de tomber en désuétude auprès des clients potentiels et le risque d'obsolescence par rapport aux progrès de la technologie concurrente de spectrométrie de masse, ont amené la direction d'HYBRIGENICS à ne plus s'exposer au risque de pertes opérationnelles d'HYBRIGENICS Services, qui auraient pu obérer à l'avenir une partie des capacités de financement de la R&D pharmaceutique.

HYBRIGENICS conserve cependant une activité de services avec la division HELIXIO, dédiée à la prestation de services génomiques, qui opère dans un marché en forte croissance stimulée par la technologie récente (moins de dix ans) du séquençage de nouvelle génération de type Illumina. De très nombreux intervenants académiques ou privés de toutes tailles se sont lancés, et se créent encore actuellement, dans cette activité porteuse. Une concurrence importante s'exerce, à perte pour la plupart des acteurs, et avec l'augmentation des parts de marché comme principal objectif moteur de leurs dépenses et investissements. Au contraire, l'objectif prioritaire d'HELIXIO est d'atteindre l'équilibre opérationnel en 2017 dans cet environnement concurrentiel difficile, afin de minimiser les risques d'impact sur la trésorerie d'HYBRIGENICS et donc sur ses capacités de financement de la R&D pharmaceutique.

4.1.4. Risques clients

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

En ce qui concerne HELIXIO, la division dédiée à la prestation de services génomiques, les principaux clients sont des laboratoires publics de recherche académique ou des sociétés industrielles françaises généralement de taille importante, dont le risque de défaillance est très faible.

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

L'activité de recherche d'HYBRIGENICS entretient depuis 2001 des relations étroites avec un seul client, Servier. Un premier contrat de collaboration de recherche sur les protéines impliquées dans l'apoptose, a été conclu pour trois ans en 2001, puis prolongé jusqu'en 2005. Ensuite, un contrat de simple sous-traitance annuel sur divers sujets a été mis en place et renouvelé tous les ans de 2006 à 2011.

En septembre 2011, la Société a signé un autre accord de collaboration de recherche, sur les enzymes de dé-ubiquitination cette fois-ci, d'une durée initiale de 3 ans, et qui a été prolongé d'un an jusqu'au 30 septembre 2015. Deux étapes de recherche ont été atteintes dans le cadre de cette collaboration, correspondant à l'objectif assigné à HYBRIGENICS. Au total, le paiement initial, les paiements d'étape et le financement de recherche ont représenté 6,7 millions d'euros en 5 ans. Désormais, le projet focalisé sur le développement d'inhibiteurs d'une enzyme de dé-ubiquitination en oncologie est totalement pris en charge par Servier et HYBRIGENICS pourra percevoir d'autres

paiements d'étapes jusqu'à l'enregistrement d'un médicament anti-cancéreux issu de la collaboration de recherche pour un montant total de 12 millions d'euros. Néanmoins, comme tout projet précoce de développement de médicament, les chances de succès sont faibles et HYBRIGENICS risque de ne jamais percevoir d'autre paiement d'étape.

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.

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 les 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 copropriétaires concernés.

Le brevet initial portant sur l'inécalcitol en tant que principe actif a expiré, mais HYBRIGENICS a renouvelé et renforcé la protection industrielle de médicaments mettant en oeuvre l'inécalcitol en obtenant trois familles de nouveaux brevets couvrant 1) une étape clé de sa synthèse chimique, 2) son utilisation thérapeutique à fortes doses, et 3) ses formulations thérapeutiques en comprimés innovants ou en capsules molles de nouvelle génération. Les brevets portant sur l'ensemble de ces trois aspects sont déjà délivrés en Europe, aux Etats-Unis, en Russie, en Israël, en Australie, en Nouvelle-Zélande et à Singapour. Deux sont délivrés au Japon et au Mexique et la synthèse chimique est protégée définitivement en Chine et en République de Corée. L'examen des autres demandes non encore délivrées suivent un cours normal. Néanmoins, les remarques générales théoriques mentionnées plus haut dans ce paragraphe s'appliquent également à ces nouveaux brevets.

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.

En pratique, la politique mise en place à partir de 2007 dé dépôt systématique de marques, tant de dénomination que semi-figuratives, a permis de constituer un portefeuille de marques actives qui n'ont jamais été mises en cause et dont la gestion et la surveillance mondiale continue sont assurées par le Cabinet Lavoix.

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 (voir paragraphe 11.4 « Accords de licences au profit de la Société »), 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.

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 (EMEA) 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'EMEA 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'EMEA dans le cadre d'une procédure dite centralisée.

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

L'EMEA 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 débuter 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 de rongeur et une espèce n'appartenant pas à la catégorie des rongeurs).

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 2016 le montant des dépenses de sous-traitance liées aux essais cliniques s'élevait à 427 milliers d'euros, contre 415 milliers d'euros au titre de l'exercice clos au 31 décembre 2015. Ce montant de dépenses de sous-traitance liées aux essais cliniques reste stable, cependant, ces dépenses pourraient augmenter dans les années à venir, notamment avec le projet de la Société de développer l'inécalcitol dans deux nouvelles indications dans les leucémies.

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, ce qui obligerait la Société a ouvrir plus de centres, afin de pouvoir atteindre plus de patients, ou encore mener l'essai clinique dans d'autres pays, aux Etats-Unis notamment.

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 4.7. « Assurances et couverture des risques » 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 davantage d'activités de recherche et développement pharmaceutiques ou d'activités commerciales génomiques.

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 options de souscription d'actions.

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. 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 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 :

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

2ème 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 seul partenariat d'envergure de la Société concerne une collaboration de recherche avec Servier. Même si les cinq premières années de ce contrat se sont révélées fructueuses, l'éventuel échec du projet en cours désormais mené par Servier pourrait entraîner l'arrêt de ce partenariat, et donc annuler les espérances de gains futurs pour Hybrigenics qui y sont associés.

Par ailleurs, le développement à grande échelle (Phase III clinique) et la commercialisation de l'inécalcitol aux Etats-Unis nécessiteront très vraisemblablement un partenariat avec un acteur pharmaceutique significatif sur ce territoire. La Société pourrait ne pas être en mesure de conclure ce partenariat américain à des conditions acceptables avec un acteur efficace, ou de maintenir ensuite l'accord éventuellement trouvé, ce qui pourrait compromettre la réussite économique de l'exploitaiton globale de l'inécalcitol.

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 2016, le déficit de la Société s'est élevé à 5 252 K€. Après affectation de ce résultat, le report à nouveau au 1er janvier 2017 est négatif à hauteur de 78 211 milliers K€.
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 notamment à partir de 2003 avec le lancement des activités de services de criblage double-hybride en levure, puis en 2014 après l'acquisition des activités de services génomiques. Ses dépenses d'exploitation concernent les prestations de services, mais surtout les très coûteuses activités de recherche et développement pharmaceutiques qui ne génère qu'un chiffre d'affaires aléatoire, entièrement dépendant jusqu'à maintenant de dotations de recherche ou de paiements d'étape de la part de Servier. 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 de nouveaux 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 2,5 millions d'euros réalisé au titre de l'exercice clos au 31 décembre 2016, 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 deux derniers exercices, elle a dégagé des flux de trésorerie liés à ses activités d'exploitation négatifs, respectivement, de 5 247 K€ et de 2 558 K€ au titre des exercices clos les 31 décembre 2015 et 31 décembre 2016.
Pour les seules Activités Maintenues, la consommation nette de trésorerie liée aux activités opérationnelles s'est établie à 2 465 K€ en 2016 et à 5 727 K€ en 2015.

De nouveaux besoins en capitaux devraient résulter des seules Activités Maintenues et pourraient même s'accroître afin de financer la poursuite de ses programmes cliniques en cours et 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 de capital, qui seraient 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.

4.5.3. 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 4,2%, comme détaillé dans le premier tableau du paragraphe 21.1.4, « Autres titres donnant accès au capital ».
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 21.1.4 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 relativement faible 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 21.1.5 du présent document sur le capital autorisé non émis).

4.6. Risques financiers

4.6.1. Risques de liquidité

Historiquement, HYBRIGENICS a financé sa croissance en grande majorité par renforcement de ses fonds propres par voie d'augmentations de capital. Parfois, la Société a bénéficié d'avances remboursables de la part du Ministère de l'Industrie, d'Oseo Innovation ou de la Coface et d'un prêt à taux zéro de la part d'Oseo innovation. Toutes ces dettes ont été remboursées si bien qu'aucune obligation résiduelle ne fait courir de risque de liquidité à la Société à ce titre.

Au regard de sa trésorerie disponible le 30 avril 2017, qui s'élève à 5 627 K€ et compte tenu :

- du futur remboursement en septembre 2017 du CIR qui a été comptabilisé au titre des Activités Maintenues au titre de 2016 soit 596 K€ sachant que le CIR afférent à l'Activité Non Poursuivie s'élevant à 548 K€ sera également encaissé par a Société mais reversé à Hybrigenics SAS ; et
- des dépenses courantes générées par la poursuite des études cliniques en cours,

la Société a procédé à une revue spécifique de son risque de liquidité et considère à ce jour, ne pas être en mesure de faire face à ses échéances à venir au cours des 12 prochains mois. Ainsi, la Société estime être exposée à un risque de liquidité à compter de mars 2018.

Une réflexion est d'ores et déjà engagée sur les financements possibles à mettre en œuvre en vue de sécuriser la poursuite des activités au-delà de cette échéance. Une augmentation de capital est la voie privilégiée à ce jour sous réserve de conditions de marché favorables.

4.6.2. Risques liés au Crédit Impôt Recherche

Pour financer ses activités, la Société bénéficie également du Crédit d'Impôt Recherche (« CIR ») prévu à l'article 244 quater B du CGI, qui prévoit un mécanisme d'incitation fiscale au développement de l'effort de recherche scientifique et technique des entreprises françaises par voie d'octroi d'un crédit d'impôt. Les dépenses de recherche éligibles au CIR incluent, notamment, les salaires et rémunérations des chercheurs et techniciens de recherche, les amortissements des immobilisations affectées à la réalisation d'opérations de recherche, les prestations de services sous-traitées à des organismes de recherche agréés (publics ou privés) et les frais de prise et de maintenance des brevets.

Les montants comptabilisés par la Société au titre du CIR se sont élevés en 2015 à 2.206 K€ couvrant les exercices 2012 à 2015 pour Hybrigenics Services qui n'avait pas fait de demande chaque année et 1.164 K€ au titre de 2016, non encore encaissés à ce jour, dont 548 K€ seront reversés à Hybrigenics Services.

Bien qu'à ce jour la Société n'ait subi aucun contrôle de la part du ministère de la recherche au titre du CIR, il ne peut être exclu que les services fiscaux remettent en cause les modes de calcul des dépenses de recherche et développement retenus par la Société pour la détermination du montant des CIR. Le risque d'une contestation de ces CIR ne peut donc être écarté (étant précisé que le droit de reprise s'exerce jusqu'à la fin de la troisième année suivant celle du dépôt de la déclaration spéciale prévue pour le calcul du crédit d'impôt recherche). En outre, le CIR pourrait être remis en cause par un changement de réglementation, d'interprétation ou par une contestation des services fiscaux alors même que la Société se conforme aux exigences de documentation et d'éligibilité des dépenses, ce qui pourrait avoir un effet défavorable sur les résultats, la trésorerie, la situation financière et les perspectives de la Société.

4.6.3. Risques de taux d'intérêt

N'ayant aucune dette financière, HYBRIGENICS n'est pas soumise à ce risque en ce qui concerne les éléments de passif.

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 et en comptes à terme à taux fixes positifs, le reste étant en compte courant. Une baisse des taux d'intérêt n'aurait ainsi aucune conséquence pour la trésorerie de la Société. Seule une évolution vers des taux fortement négatifs pourrait impacter ponctuellement la valeur des SICAV monétaires, que la Société est libre de revendre à tout moment.

4.6.4. Risques de change

Suite à la cession d'HYBRIGENICS Services, et puisque les clients d'HELIXIO sont tous français, la Société ne réalise plus que des facturations en euros et ne court donc aucun risque direct de change. Une dépréciation de l'euro vis-à-vis du dollar américain pourrait avoir un impact sur l'équilibre financier d'HELIXIO dont les principales dépenses de consommables (Illumina et Agilent) sont d'origine américaine, et sur le prix de l'inécalcitol qui est facturé en USD par SAFC.

4.6.5. 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.

4.7. 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	Agencements et embellissements, mobilier et matériel	9.274.295 €
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 : sans limitation
Responsabilité civile	Generali Assurance	**TOUS DOMMAGES CONFONDUS** Ce plafond englobe les limites particulières suivantes :	7.500.000 € non indexés par sinistre
		1. Dommages corporels garantis et dommages immatériels qui en résultent	2.000.000 € / sinistre
		2. Dommages matériels garantis et dommages immatériels qui en résultent	1.600.000 € / 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	1.600.000 € / sinistre
		4. Atteintes à l'environnement d'origine accidentelle causant des dommages corporels, matériels et immatériels en résultant directement	300.000 € / période d'assurance
Assistance aux personnes (maladie, assistance en cas de décès, assistance voyage)	Europ Assistance	**Assistance si maladie ou blessure**	Frais réels 1.000.000 €
		Assistance en cas de décès	Frais réels 3.000 €
		Assistance voyage	50.000 €
Responsabilité civile exploitation et professionnelle	Generali Assurance	TOUS DOMMAGES CONFONDUS	7.500.000 € / période d'assurance
Assurance RC Promoteur de recherche médicale	Chubb France Chubb United	Etude d'efficacité de l'inécalcitol par voie orale chez des patients	6.000.000 € / protocole FR 1.000.000 € / victim FR 5.000.000 $ / protocole US 5.000.000 $ / victim US

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 des exercices 2015 et 2016, le montant des primes d'assurance versées par la Société, compte tenu des contrats précisés ci-dessus, s'est élevé respectivement à 63,7 et 77,8 K€ hors taxes.

4.8. 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 à la date du document.

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 les articles L.225-1 et suivants du Code de commerce, ainsi que par ses statuts.

Elle est régie par le droit français.

L'exercice social débute le 1er 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 d'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. 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.

- 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 (Ubiquitin Specific Proteases, USPs). 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 de 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 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.
- 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 : Premiers essais cliniques, 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 (USP7).

- 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 disposition de la Société, 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, de concevoir 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 (EMEA) 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 profitabilité de cette activité.

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

- 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 ont été obtenus en 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 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 quant à l'efficacité du produit au seuil de réduction de 75% du PASI.

- En septembre 2012, Hybrigenics lance une étude clinique de phase II afin de tester l'inecacitol chez des patients souffrant de leucémie lymphoïde chronique (LLC). Cette étude clinique coordonnée par le Professeur Hermine, Chef du Service d'Hématologie Clinique de l'Hôpital Necker à Paris, prévoit d'inclure 50 patients, dans une douzaine de centres en France, sous l'égide et avec la participation active du Groupe Coopératif sur la LLC. Il s'agit d'un essai ouvert testant la sécurité et l'efficacité potentielle de l'inécalcitol administré aux patients ne nécessitant pas encore d'immuno-chimiothérapie mais à haut risque de progression de leur LLC. L'étude est prévue pour durer au moins 18 mois, en fonction du rythme d'inclusion des patients.

2013 : **Consolidation et diversification de l'activité de Services ; poursuite de l'étude clinique**

- En juillet, Hybrigenics annonce la reprise des activités de criblage double-hybride en levure de Dualsystems Biotech, une société privée suisse de biotechnologie. Cette acquisition renforce la présence commerciale d'Hybrigenics Services auprès des clients germanophones, d'Europe de l'Est et de Chine, en complément des positions déjà fortes d'Hybrigenics Services en Amérique du Nord et en Europe de l'Ouest.

- En Septembre, ouverture une filiale américaine, basée à Cambridge dans l'état du Massachusetts ; le but est de renforcer la présence commerciale aux Etats-Unis, afin d'augmenter la capacité du groupe à proposer ses solutions expertes en protéomique fonctionnelle.

- Enfin, le 11 octobre 2013, Hybrigenics se porte acquéreur des actifs génomiques d'Imaxio, et fait entrer Pradeyrol Développement, un holding familial, au capital à hauteur de 11,4% via un placement privé de 1,3 million d'euros. Implantée dans le Biopôle Clermont-Limagne près de Clermont-Ferrand, cette unité de génomique réalise des prestations de services spécialisés dans l'extraction et le séquençage d'ADN ou d'ARN afin d'obtenir des informations sur le génome et l'expression des gènes de n'importe quel organisme vivant, en situation normale ou pathologique.

- Concernant l'étude clinique menée dans la leucémie lymphoïde chronique, le recrutement s'est achevé avec le 24ème patient. Parmi les 17 patients déjà traités pendant plus de 6 mois par l'inécalcitol à la dose de 2 milligrammes par jour par voie orale, le taux de lymphocytes circulants (TLC) a arrêté d'augmenter chez 11 d'entre eux. Le TLC s'est stabilisé pendant au moins 6 mois chez 10 patients et a diminué de -90% chez un autre après 10 mois de traitement. En revanche, six patients ont vu leur TLC croître invariablement. Deux autres patients sont sortis de l'étude au bout de 4 et 5 mois pour être traités par immunochimiothérapie.

2014 : **Financement et autres pistes d'études cliniques à l'étude**

- En mars 2014, Hybrigenics a procédé à une augmentation de capital par placement privé, d'un montant total de 6,1 millions d'euros. Le produit de cette opération va permettre à Hybrigenics de préparer en France deux nouvelles études cliniques de Phase II avec l'inécalcitol, l'une dans la leucémie myéloïde chronique et l'autre dans la leucémie myéloïde aiguë.

- En parallèle, Hybrigenics a obtenu la désignation de médicament orphelin pour l'inécalcitol dans le traitement de la leucémie lymphoïde chronique aux Etats-Unis (FDA) et en Europe (EMA).

- Début juillet 2014, Hybrigenics a communiqué sur les résultats finaux de l'étude de Phase II menée dans la leucémie lymphoïde chronique : Sur 24 patients recrutés dans l'étude, 21 ont été retenus et traités par l'inécalcitol seul par voie orale à la dose de 2 milligrammes par jour pendant au moins 4 mois et jusqu'à 23 mois. Chez 11 patients (52%), le taux sanguin de lymphocytes a montré une diminution ou une stabilisation ; une baisse de -95% a même été observée chez l'un d'eux au bout de 10 mois de traitement et d'environ -45% chez un autre au bout de 4 et 5 mois. Chez 10 patients (48%), le taux sanguin de lymphocytes a continué de croître régulièrement sans effet apparent du traitement. Sept patients sont sortis de l'étude pour recevoir un traitement par immuno-chimiothérapie, dont six patients du groupe sans activité évidente de l'inécalcitol et un patient au bout d'un an de traitement après une phase initiale de stabilisation. Deux patients ont connu des effets secondaires d'hypercalcémie (un de grade 3 et un de grade 4) imputables à l'inécalcitol après 15 ou 17 mois de traitement.

- Enfin, en octobre 2014, Hybrigenics réalise un placement privé à l'issue duquel le fonds américain Crede Capital Group souscrit l'intégralité des actions proposées pour un montant de 4,62 millions d'euros. Un total de 3.500.000 actions nouvelles a été émis au prix de 1,32 euros chacune, prime d'émission incluse ; ces actions sont assimilables aux actions existantes et représentent 13,5% du capital d'Hybrigenics avant l'opération et 11,9% après.

2015 : **Lancement d'une nouvelle étude clinique**

- Fin janvier 2015, Hybrigenics lance une étude clinique de phase II de l'inécalcitol dans la leucémie myéloïde chronique (LMC), une maladie cancéreuse orpheline du sang touchant principalement les adultes. L'inécalcitol est administré par voie orale à la dose de 4 milligrammes par jour à des patients déjà sous traitement par imatinib (Glivec®) depuis plus de deux ans, mais présentant encore une maladie résiduelle attestée par le biomarqueur sanguin spécifique de la LMC appelé BCR-ABL. L'objectif du traitement par inécalcitol est de réduire le niveau de ce biomarqueur BCR-ABL d'un facteur 10, voire en-dessous de la limite de détection, ce qui pourrait être le signe d'une guérison potentielle. L'objectif de l'étude est de recruter 54 patients, qui seront traités pendant un an.

- En avril 2015, Hybrigenics a réalisé une augmentation de capital, avec l'émission de 4 584 708 actions nouvelles sans droit préférentiel de souscription ni délai de priorité. Le prix de souscription a été fixé à 1,41 euros par action. Le produit brut de l'émission s'élève donc à 6,5 millions d'euros, prime d'émission incluse.
  Au regard de la demande constatée, 3 776 206 titres ont été alloués au Placement global Institutionnel et 808 502 titres ont été alloués à l'Offre à Prix Ferme centralisée par Euronext, soit un taux de service à 100%. Concomitamment à cette Offre au public, la Société a réalisé une augmentation de capital réservée à une catégorie de bénéficiaires déterminés, à savoir des « Investisseurs souscrivant dans le cadre de la « Loi TEPA », aux mêmes conditions de prix et de calendrier, d'un produit brut égal à 2,5 millions d'euros et représenté par l'émission de 1 773 049 actions.
  C'est donc un total de 9 millions d'euros qui ont été levés, afin de doter Hybrigenics des ressources nécessaires au financement de l'extension aux Etats-Unis de la nouvelle étude clinique de Phase II pour évaluer le potentiel de l'inécalcitol dans la leucémie myéloïde aiguë chez des patients âgés ou fragiles, en association avec les traitements de référence existants, initialement prévue en France uniquement.

- La collaboration de recherche avec Servier a pris fin le 30 septembre 2015, Servier prenant désormais en charge la suite ce programme de R&D en oncologie à la réussite duquel Hybrigenics reste associé.

2016 : **Lancement d'une deuxième étude clinique**

- En septembre 2016, la Société a démarré une nouvelle étude de Phase II de l'inécalcitol dans la leucémie myéloïde aiguë (LMA). Cet essai clinique en double aveugle contre placebo a reçu les autorisations de l'Agence Nationale de Sécurité du Médicament en France et de la Food and Drug Administration aux Etats-Unis, avec le même protocole.
  L'objectif de l'essai clinique est de cibler les patients âgés ou fragiles qui ne sont pas éligibles à la chimiothérapie standard et qui ne peuvent recevoir que des cycles de perfusions intraveineuses de décitabine (Dacogen®, Johnson & Johnson) tous les mois. En association avec ce traitement, les patients reçoivent tous les jours de l'inécalcitol par voie orale (4 milligrammes par jour) ou un placebo. Le critère principal est la survie globale. Le nombre total prévu de 110 patients à recruter est déterminé afin d'avoir une puissance statistique suffisante pour avérer une éventuelle efficacité sur la mortalité.

- En octobre 2016, un paiement complémentaire de 1,5 million d'euros a été versé par Servier, à la suite de l'atteinte d'un jalon pré-défini. Un montant total potentiel de 12 millions d'euros de paiements supplémentaires reste conditionné par l'atteinte de certains jalons jusqu'à l'enregistrement final d'un médicament.

2017 : Un recentrage stratégique

- Le 13 mars 2017, Hybrigenics a annoncé, suite à la signature du Protocole d'accord le 26 décembre 2016, un recentrage stratégique de la Société sur la R&D biopharmaceutique. Dans cette perspective, Hybrigenics a cédé le contrôle de la filiale Hybrigenics Services à ses dirigeants et managers-clés pour un montant total maximal de 796.000 euros, incluant 196.000 euros de paiement initial et trois paiements d'un montant maximal de 200.000 euros chacun, payables sous réserve d'un certain niveau de résultat net d'Hybrigenics Services lors des exercices comptables 2018, 2019 et 2020.

5.2. Investissements

5.2.1. Principaux investissements réalisés au cours des exercices 2015 et 2016 :

Les principaux investissements réalisés au cours des deux derniers exercices sont détaillés ci-dessous :

En k€	**31/12/2016** *(12 mois)*	**31/12/2015** *(12 mois)*
Investissements incorporels	189	181
Investissements corporels	262	214
Investissement financiers		
TOTAL	**451**	**395**

Les investissements incorporels sur 2015 et 2016 concernent principalement les coûts nets engagés pour la constitution de banques de protéines (respectivement 88 K€ et 101 K€) sur activités non maintenues (se reporter à la note présentée au chapitre 3) ainsi que les coûts relatifs aux dépôts de brevets (79 K€ et 80 K€) par HYBRIGENICS.
En 2016, les investissements corporels ont porté sur des agencements et installations techniques à hauteur de 121 K€, et sur du matériel de laboratoires et du matériel informatique à hauteur de 141 k€.
En 2015, des investissements en matériel de laboratoires et en matériel informatique ont été réalisés à hauteur de 186 K€, du mobilier a également été acheté pour 28 K€.

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 ;
- les coûts liés au renouvellement du matériel, notamment dans la génomique où la pression technologique est très forte ;
- l'incertitude relative à la capacité de la Société à établir, maintenir et honorer les futurs accords de collaboration.

Enfin, la Société poursuit également son investissement dans l'inécalcitol par la licence prise en 2005 auprès des inventeurs, qui prévoit des paiements d'étape 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.
Ces engagements sont détaillés dans l'annexe des comptes consolidés annuels, à la section 20.1 du présent document.

6. APERCU DES ACTIVITES

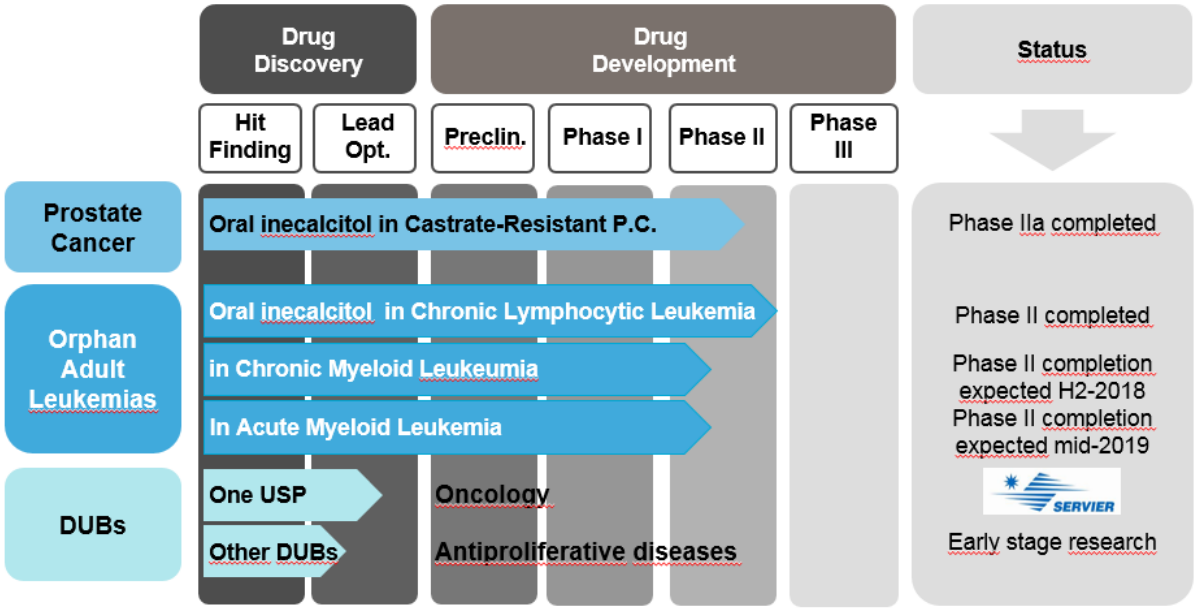
Présentation générale

HYBRIGENICS est une société cotée sur le marché Alternext d'Euronext à Paris. Suite au recentrage stratégique de la Société vers les activités de recherche et développement pharmaceutique décidé fin 2016, qui s'est traduit par la cession, le 13 mars 2017, du contrôle d'Hybrigenics Services SAS, spécialisée dans les prestations de services scientifiques protéomiques, HYBRIGENICS présente deux pôles d'activités :

- le développement de nouveaux médicaments contre le cancer et la recherche de nouvelles molécules anti-cancéreuses, et
- la prestation de services scientifiques génomiques.

6.1. Recherche et Développement pharmaceutiques

Les activités de R&D pharmaceutiques d'HYBRIGENICS sont focalisées sur le développement de l'inécalcitol, actuellement au stade des études cliniques de Phase II, et sur les recherches en oncologie sur les inhibiteurs de protéases spécifiques de l'ubiquitine, menées par HYBRIGENICS seule ou en partenariat avec Servier.



Source interne à Hybrigenics.

6.1.1. Développement clinique de l'inécalcitol

Le développement par HYBRIGENICS de nouveaux médicaments contre le cancer se focalise pour le moment sur le développement clinique de l'inécalcitol par voie orale contre les leucémies de l'adulte : leucémie myéloïde aiguë (LMA), leucémie myéloïde chronique (LMC) et leucémie lymphoïde chronique (LLC).

6.1.1.1. Structure chimique et profil pharmacologique de l'inécalcitol

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 et de l'activité de différentiation de ces cellules cancéreuses en cellules aux caractéristiques et aux fonctions plus proches de celles de cellules non-cancéreuses. Les modifications chimiques ayant abouti à l'inécalcitol ont également réussi à diminuer considérablement les effets potentiellement toxiques sur le calcium sanguin.

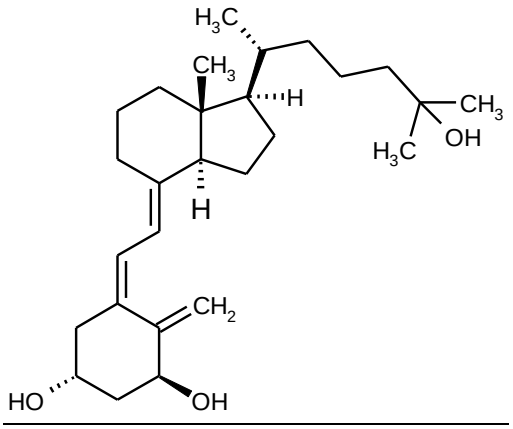
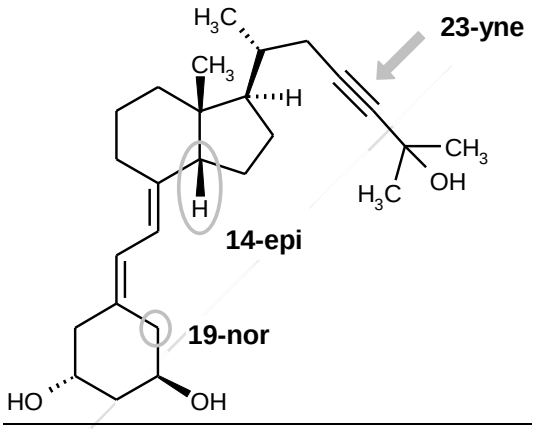
L'inécalcitol est un analogue optimisé du calcitriol, la forme active de la vitamine D3 naturelle. Tous les deux activent les récepteurs de la vitamine D (VDR) présents particulièrement dans l'intestin, les os, les reins ou la peau. Les VDR sont aussi retrouvés dans de nombreuses tumeurs cancéreuses telles que les cancers de la prostate, du sang, 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, activité bénéfique bien connue pour prévenir le rachitisme et l'ostéoporose depuis les années 1930, mais aussi à freiner la multiplication des cellules et à entraîner leur différentiation, rôles identifiés au stade expérimental dans les années 1980.

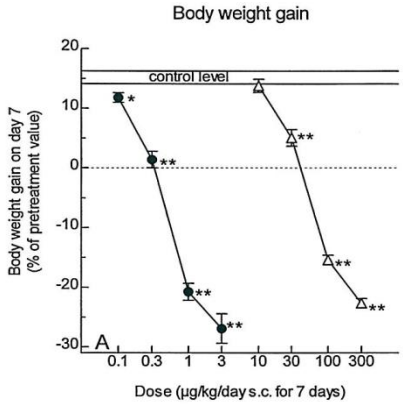
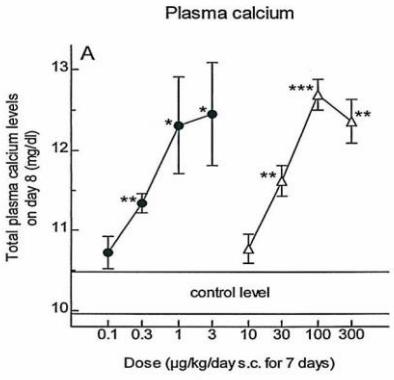
En effet, le calcitriol et ses analogues inhibent la prolifération et stimulent la différentiation de nombreux types de cellules humaines en culture, cancéreuses ou non-cancéreuses. Mais l'impact toxique du calcitriol ou de ses analogues sur la régulation du calcium a pour le moment freiné le développement 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.

**Se reporter au paragraphe 12.1 du présent Document de référence*

	
STRUCTURE CHIMIQUE DU CALCITRIOL	STRUCTURE CHIMIQUE DE L'INECALCITOL

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.

Tolérance chez le rat	Pouvoir hypercalcémiant chez le rat
	
- inécalcitol (Δ) ***- calcitriol (●)***	***- inécalcitol (Δ)*** ***- calcitriol (●)***

6.1.1.2. Protection industrielle de l'inécalcitol

a) La propriété intellectuelle

HYBRIGENICS a signé en novembre 2005 un accord de licence exclusive de développement et de commercialisation pour toutes les applications thérapeutiques et pour le monde entier avec un consortium universitaire belge réunissant les universités de Gand et de Louvain dont sont issus les inventeurs de l'inécalcitol. Les brevets protégeant l'inécalcitol lui-même ont expiré en juillet 2013 mais trois nouvelles familles de brevets appartenant en pleine propriété à HYBRIGENICS ont été délivrées et protègent la synthèse, l'utilisation thérapeutique et les formulations pharmaceutiques d'inécalcitol jusqu'en 2030 ou 2031 selon les brevets et les territoires.

Un procédé original, plus rapide et moins coûteux d'une des étapes de la synthèse chimique de l'inécalcitol, qui en comporte plus de vingt différentes, a été mis au point et breveté par Théramex, filiale du groupe TEVA. La protection de cette voie de synthèse court jusqu'en décembre 2019. En mars 2007, HYBRIGENICS a signé avec Théramex un accord de licence exclusive avec option d'achat de cette famille de brevets pour l'exploitation commerciale de ce procédé de fabrication.

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 a été délivré en Europe selon la procédure accélérée, puis dans les principaux pays suivants : Etats-Unis, Japon, République de Corée, Chine, Taïwan, Russie, Israël, Chine, Taïwan, Australie, Nouvelle-Zélande et Singapour. La synthèse chimique de l'inécalcitol se trouve donc protégée jusqu'en 2031 dans ces territoires par cette famille de brevets, pleine propriété d'HYBRIGENICS.

Une deuxième nouvelle famille de brevets protège définitivement l'utilisation thérapeutique de fortes doses orales d'inécalcitol dans toutes les indications possibles jusqu'en 2030 en Europe, en Russie, en Israël, au Mexique, en Australie, en Nouvelle-Zélande et à Singapour, et jusqu'en 2031 aux Etats-Unis. Les examens d'autres demandes sont en bonne voie au Japon et en République de Corée. 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 des compositions particulières pour des comprimés, une nouvelle génération de capsules molles et une solution buvable ayant fait l'objet d'une troisième demande de brevets par HYBRIGENICS mi-2010. Les comprimés et/ou les capsules molles de nouvelle génération ont été validés en tant qu'inventions brevetées délivrées en Europe, aux Etats-Unis, au Japon, en Israël, au Mexique, en Australie, en Nouvelle-Zélande et à Singapour et à Singapour et en bonne voie de l'être en Chine, en Russie et en République de Corée. Leur protection court jusqu'en 2031.

En résumé, au cours des cinq dernières années, HYBRIGENICS a assuré le renouvellement et la prolongation de la propriété intellectuelle en devenant en outre seule propriétaire des trois familles de brevets protégeant le programme de développement de l'inécalcitol jusqu'en 2030 ou 2031, selon les brevets et les territoires.

Le lecteur peut se référer au paragraphe 11.3 « Brevets et licences concédées » 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 supplémentaires d'exclusivité seraient accordés. Par ailleurs, si l'inécalcitol est mis sur le marché en tant que médicament orphelin pour la leucémie lymphoïde chronique, pour la leucémie myéloïde aiguë, ou pour toute autre maladie orpheline pour laquelle il aura été reconnu médicament orphelin, l'inécalcitol bénéficiera de 7 années d'exclusivité dans cette ou ces indications aux Etats-Unis.

En Europe, des dispositifs identiques mais encore plus favorables sont en vigueur : 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 ». Par ailleurs, si l'inécalcitol est mis sur le marché en tant que médicament orphelin de la leucémie lymphoïde chronique, de la leucémie myéloïde aiguë, ou de toute autre maladie orpheline pour laquelle il aura été reconnu médicament orphelin, l'inécalcitol bénéficiera de 10 années d'exclusivité dans cette ou ces indications en Europe.

6.1.1.3. L'inécalcitol pour le traitement de la leucémie myéloïde aiguë

La LMA est devenue récemment la forme de leucémie la plus fréquente et représente environ un tiers de tous les cas de leucémie. On estime à près de 19 950 les nouveaux cas de LMA diagnostiqués chaque année aux Etats-Unis (LLS Cancer Facts & Figures, 2016), à 18 500 en Europe (Groupe de travail RARECARE, 2012), à 3 000 en France (Réseau Francim,

2013) et à 110 000 dans le monde entier (Globocan, 2012). La LMA est une maladie officiellement reconnue comme orpheline aux Etats-Unis, en Europe et au Japon.

La LMA est un cancer qui touche le sang et la moelle osseuse. Elle est caractérisée par une surproduction de globules blancs immatures appelés myéloblastes dont la vitesse de prolifération augmente rapidement. Ces cellules envahissent la moelle osseuse l'empêchant de produire les cellules normales du sang. Elles peuvent aussi se déverser dans le flux sanguin et circuler dans tout le corps. En raison de leur immaturité, les myéloblastes sont incapables de prévenir ou de combattre les infections. Par ailleurs, la diminution des taux sanguins de globules rouges et de plaquettes produits par la moelle osseuse entraîne une anémie et un défaut de coagulation favorisant les saignements ou hématomes.

La LMA peut survenir à tout âge mais se rencontre plus fréquemment chez les adultes de plus de 60 ans. Le traitement doit être mis en œuvre sans délai après le diagnostic car la maladie progresse très vite. La chimiothérapie est la modalité de traitement la plus courante ; à l'occasion, une greffe de moelle osseuse peut être pratiquée. Malgré ces traitements existants, la LMA est la leucémie pour laquelle le taux de survie à 5 ans est le plus faible : 25% aux Etats-Unis et 19% en Europe.

L'inécalcitol, activateur sélectif des récepteurs de la vitamine D, a été étudié dans des modèles précliniques expérimentaux de LMA. Il s'est montré 1 000 fois plus puissant *in vitro* que la vitamine D pour inhiber la croissance de lignées cellulaires de LMA humaines, stimuler leur différenciation en un type cellulaire myéloïde fonctionnel plus mature, et pour induire leur mort programmée (apoptose). Par ailleurs, dans un modèle *in vivo* de LMA induite génétiquement chez la souris, le traitement par inécalcitol a permis de retarder significativement l'apparition de la maladie. Ces résultats ont été présentés au 12ème Congrès International sur les Thérapies Anticancéreuses Ciblées, à Washington en mars 2014.

De plus, une synergie entre l'inécalcitol et l'azacytidine, un médicament anticancéreux hypo-méthylant de référence, a été mise en évidence dans ces mêmes modèles précliniques de LMA. L'association de l'inécalcitol avec l'azacytidine a engendré une activité plus puissante que l'addition des effets individuels de chaque produit utilisé seul, pour inhiber la croissance de lignées cellulaires de LMA humaines, stimuler leur différenciation et induire leur apoptose. La même synergie a été observée dans les modèles *in vivo* de LMA chez des souris génétiquement modifiées traitées par l'un, l'autre ou les deux produits ensemble.

Le mécanisme moléculaire à la base de cette synergie a été élucidé : l'azacytidine « démasque » le gène codant pour les récepteurs de la vitamine D (en diminuant la méthylation de sa région promotrice). En conséquence, un plus grand nombre de récepteurs de la vitamine D sont exprimés et disponibles pour leur activation par l'inécalcitol. Ces résultats supplémentaires sur la synergie entre azacytidine et inécalcitol a été présenté lors du 17ème « Workshop » sur la vitamine D à Chicago en juin 2014.

L'azacytidine (Vidaza®, Celgene) et la décitabine (Dacogen®, Janssen-Cilag) sont les deux agents hypo-méthylants déjà utilisés dans la LMA chez les patients fragiles ou âgés (plus de 65 ans) qui ne supporteraient pas la chimiothérapie standard. L'ensemble des observations précliniques ci-dessus suggère l'intérêt potentiel de l'association de l'inécalcitol à l'azacytidine ou à la décitabine et a constitué la base de la désignation de l'inécalcitol comme médicament orphelin dans la LMA tant en Europe qu'aux Etats-Unis, respectivement en juin et en août 2015.

Une étude clinique de Phase II en double aveugle contre placebo associant l'inécalcitol par voie orale à la décitabine par voie intraveineuse chez les patients atteints de LMA chez qui la chimiothérapie est contrindiquée, a été approuvée fin 2015 par l'ANSM en France et début 2016 par la FDA et aux Etats-Unis. Le premier patient français a été traité en septembre 2016 et le premier patient américain en novembre 2016.

Le dosage initial de l'étude à 4 milligrammes par jour a été réduit à 4 mg tous les deux jours en raison de la survenue de quelques hypercalcémies de grade 3 aussi bien dans cette étude dans la LMA que dans l'étude dans la LMC (cf. 6.1.1.4 ci-dessous). Cette posologie a été préférée à 2 mg tous les jours car des études précliniques chez le singe ont permis de montrer que la fréquence d'administration, à dose totale égale, est un facteur important de déclenchement d'hypercalcémie. Ainsi, dans l'étude dans la leucémie lymphoïde chronique (cf 6.1.1.5 ci-dessous), la dose de 2 mg/jour s'est révélée hypercalcémiante au bout de 15 et 17 mois.

Le critère principal de l'étude est la survie globale dont la médiane se situe environ à 6 mois pour cette catégorie de patients âgés atteints de LMA. L'objectif de l'étude est d'objectiver un gain de survie médiane de 50%, à savoir environ 3 mois supplémentaires. Avec ces hypothèses, la taille de l'effectif de l'étude a été fixée à 110 patients. A fin mai 2017, 32 patients ont été recrutés. Afin d'achever le recrutement avant mi-2018 pour pouvoir disposer des résultats finaux vers mi-2019, l'étude va être étendue en Belgique, en Allemagne et en Espagne et nécessiter pour ce faire de ressources financières supplémentaires.

6.1.1.4. L'inécalcitol pour le traitement de la leucémie myéloïde chronique

La Leucémie Myéloïde Chronique (LMC) est la moins fréquente des trois leucémies principales de l'adulte. Aux Etats-Unis en 2016, 8.220 nouveaux cas ont été diagnostiqués, un total d'au moins 36.700 patients vivaient avec la maladie et environ 1.070 sont morts de LMC ; le taux de survie à 5 ans est de 63% (LLS Cancer Facts & Figures, 2016). Le nombre

annuel de nouveaux cas est estimé à 810 en France (Francim 2013). En Europe, l'incidence est de 1,02 nouveau cas par an pour 100.000 habitants (EuTOS, 2014). La LMC est reconnue réglementairement comme maladie orpheline en Europe, au Japon et aux Etats-Unis.

La leucémie myéloïde chronique est une forme de cancer qui prend naissance dans la moelle osseuse, puis gagne le sang et envahit d'autres parties du corps, comme la rate. La LMC évolue lentement au début mais, sans traitement, dégénère en phases aiguës (« blastiques ») similaires à la Leucémie Myéloïde Aiguë, avec anémie, troubles de la coagulation ou absence de défense contre les infections. La LMC se caractérise par une surproduction de tous les types de globules blancs (sauf les lymphocytes) à partir d'une seule cellule souche initiale qui échappe à toute régulation.

Tous les patients atteints de LMC présentent la même cause : une translocation (un « échange de morceaux ») entre les chromosomes 9 et 22 qui rapprochent deux gènes normalement éloignés sur deux chromosomes différents se produit dans une cellule souche myéloïde. Cette contiguïté crée un gène de fusion qui exprime une protéine chimérique appelée BCR-ABL dont l'activité kinase est très fortement augmentée. Il en résulte une prolifération incontrôlée de la lignée myéloïde transformée qui finit par coloniser la moelle osseuse, la rate, les ganglions et le sang.

Majoritairement mortelle à moyen terme jusqu'à la fin des années 1990, le pronostic vital de la LMC a été révolutionné par la mise sur le marché du premier inhibiteur de tyrosine kinase (ITK), l'imatinib (Glivec®, Novartis) en 2001. Les patients sont maintenant sous contrôle grâce à ce médicament ou aux ITKs de deuxième (dasatinib, Sprycel®, BMS ; nilotinib, Tasigna®, Novartis) ou troisième générations (bosutinib, Bosulif®, Pfizer ; ponatinib, Iclusig®, Ariad Pharmaceuticals) lorsque la maladie devient résistante à l'imatinib ou à un autre ITK.

Il est possible de mesurer l'activité de transcription du gène de fusion BCR-ABL dans le sang et de suivre l'effet des traitements. Dans la LMC, le paramètre quantitatif prédictif de l'efficacité des inhibiteurs de la kinase BCR-ABL est la diminution de l'expression du gène de fusion BCR-ABL qui est la cause de la maladie : une réduction de 3 logs (1000 fois) est appelée réponse moléculaire majeure (RMM) et une réduction de 4,5 logs (31623 fois) réponse moléculaire profonde (RMP). Entre les niveaux de RMM et de RMP, la maladie est considérée comme sous contrôle, mais nécessite une administration quotidienne en continu. Quand le niveau de BCR-ABL se situe en RMP depuis longtemps, la LMC résiduelle est suffisamment minime pour que l'arrêt du traitement puisse être envisagé et la guérison fonctionnelle atteinte chez certains patients, en surveillant toutefois que le biomarqueur BCR-ABL ne reparte pas à la hausse.

Un groupe de chercheurs de l'Unité de recherche INSERM U935 du Professeur Ali Thuran, Chef du Service d'Hématologie du Centre Hospitalier Universitaire du Kremlin-Bicêtre, Université Paris-Sud 11, a montré que l'inécalcitol inhibe la prolifération des cellules souches et des progéniteurs de LMC isolés chez des patients au moment du diagnostic et cultivés *in vitro*, mais pas celle des cultures de cellules souches et des progéniteurs myéloïdes normaux isolés chez des volontaires sains. De plus, une forte synergie inhibitrice a été observée *in vitro* en association avec l'imatinib (Glivec®), le traitement de première génération de référence de la LMC. En revanche, la même association *in vitro* de l'inécalcitol et de l'imatinib n'a eu aucun effet inhibiteur sur les progéniteurs myéloïdes normaux. Ces résultats ont été présentés au 55ème congrès annuel de la Société Américaine d'Hématologie à la Nouvelle-Orléans, aux Etats-Unis en décembre 2013. Le même type de synergie a été observé entre l'inécalcitol et deux ITKs de seconde génération inhibant la même kinase BCR-ABL : le dasatinib (Sprycel®) et le nilotinib (Tasigna®) ; les résultats ont été présentés en 2015 au 106ème congrès annuel de l'Association Américaine de Recherche contre le Cancer à Philadelphie, aux Etats-Unis.

L'idée d'exploiter cette synergie potentielle chez les malades stabilisés en RMM en y associant un traitement par l'inécalcitol par voie orale pour essayer d'obtenir une RMP, *i.e*. une éventuelle guérison, est à la base du protocole d'étude clinique de Phase II lancé en France en 2015. Cette étude ouverte de Phase II en cours évalue l'efficacité de l'inécalcitol par voie orale ajouté à l'imatinib chez des patients souffrant de LMC qui, après au moins deux ans de traitement par imatinib, ont atteint le stade de RMM mais pas encore de RMP. L'objectif est de leur faire atteindre le stade de RMP en un an maximum de traitement associant l'inécalcitol et l'imatinib.

L'étude clinique de Phase II dans la LMC est active dans quatorze centres en France, dont le Service d'Hématologie du Pr. A. Thuran (CHU Paris-Sud 11 Kremlin-Bicêtre), et coordonnée par le Pr. H.-A. Johnson-Ansah du CHU de Caen. Vingt-deux patients ont été recrutés à ce jour : douze sont encore en cours de traitement et neuf ont achevé leur année de traitement.

Le dosage initial de l'étude à 4 milligrammes par jour a été réduit à 4 mg tous les deux jours en raison de la survenue de quelques hypercalcémies de grade 3 aussi bien dans cette étude dans la LMC que dans l'étude dans la LMA. Cette posologie a été préférée à 2 mg tous les jours car des études précliniques chez le singe ont permis de montrer que la fréquence d'administration, à dose totale égale, est un facteur important de déclenchement d'hypercalcémie. Ainsi, dans l'étude dans la leucémie lymphoïde chronique (cf 6.1.1.5 ci-dessous), la dose de 2 mg/jour s'est révélée hypercalcémiante au bout de 15 et 17 mois.

A cette étape intermédiaire de l'étude, 43% des patients (6 sur 14) ont montré une réduction de BCR-ABL supérieure à la RMM après 3 mois de traitement et, au bout d'un an, 33% (3 sur 9) ont montré une réduction supérieure à la RMP, c'est-à-dire des traces indétectables du biomarqueur BCR-ABL. Ces résultats sont à mettre en perspective avec deux études indépendantes publiées récemment qui établissent à seulement 7,5% par an le pourcentage de patients qui atteignent le

stade de RMP sous imatinib seul (Hochhaus *et al.*, Leukemia, mars 2016 ; Cortes et al., Journal of Clinical Oncology, juillet 2016).

Sur la base de ces résultats préliminaires et d'un taux très faible de sortie des patients recrutés dans l'étude, le nombre de patients à recruter a été réduit de 54 à 42 avec un objectif de fin d'étude fixé au second semestre 2018. Par ailleurs, ces résultats encourageants ouvrent deux perspectives : 1) l'association avec les deux ITKs de seconde génération inhibant la même kinase BCR-ABL, le dasatinib (Sprycel®) et le nilotinib (Tasigna®), avec lesquels l'inécalcitol a déjà montré une synergie, et 2) l'association avec ITK lors de reprise de traitement après échec d'arrêt du traitement en RMP.

1) L'extension de l'association de l'inécalcitol aux autres ITKs serait testée en France par le même groupe d'investigateurs en suivant le même protocole d'étude que celui en cours.

2) L'idée d'associer l'inécalcitol avec le même ITK lors de la reprise du traitement lors d'échec d'arrêt suite à une RMP provient des Etats-Unis où les spécialistes ont constaté qu'il était plus difficile de reprendre contrôle de la LMC lors de ce type de rechute. D'où l'ajout d'inécalcitol pour une meilleure efficacité de la reprise de traitement. Elle émane du « Cure CML Consortium » regroupant les 17 principaux centres américains prenant en charge la LMC, et plus particulièrement du Pr. M. Mauro, Responsable du programme sur les maladies prolifératives de la moelle osseuse au sein du Memorial Sloan-Kettering Cancer Center à New-York.

L'extension en France nécessiterait la modification du protocole actuel et l'accroissement du nombre de patients pour en avoir un nombre suffisamment représentatif pour chacun des trois ITKs associés à l'inécalcitol. L'étude aux Etats-Unis serait une nouvelle étude, avec un protocole différent et un investigateur principal américain. Ces deux perspectives ne sont envisageables qu'avec des ressources financières supplémentaires.

6.1.1.5. L'inécalcitol pour le traitement de la 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. La LLC représente 30% à 35% de tous les cas de leucémie nouvellement diagnostiqués en fonction des pays. On estime à près de 4 500 les nouveaux cas de LLC diagnostiqués chaque année en France (Réseau Francim, 2013), à 18 960 aux Etats-Unis (LLS Cancer Facts & Figures, 2016) et à 123 000 pour le total mondial (Globocan, 2012). La LLC est une maladie officiellement reconnue comme orpheline aux Etats-Unis, en Europe et au Japon.

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. En revanche, seule une surveillance clinique (volume des ganglions et de la rate, fréquence des infections spontanées) et des paramètres biologiques (taux de lymphocytes, des autres cellules sanguines blanches ou rouges, et d'hémoglobine) est actuellement en vigueur pour les patients au stade A de Binet.

Le protocole « FCR », une association chimiothérapie et immunothérapie Fludarabine + Cyclophosphamide + Rituximab (MabThera®/Rituxan®, un anticorps monoclonal dirigé contre la protéine CD20 à la surface des lymphocytes B activés, normaux ou tumoraux), est le traitement de première ligne de base pour tous les patients aux stades B et C. En cas de contre-indication à la fludarabine, un traitement par chlorambucil ou alemtuzumab (Campath®/Lemtrada®, un anticorps monoclonal dirigé contre la protéine CD52 à la surface des lymphocytes activés, normaux ou tumoraux) peut être proposé.

Le domaine thérapeutique de la LLC a connu ces derniers temps un regain d'intérêt avec l'enregistrement ou la mise sur le marché de plusieurs nouveaux médicaments, deux anticorps monoclonaux et trois petites molécules :

- l'obinutuzumab (Gazyvaro®, Roche) et l'ofatumumab (Arzerra®, Genmab/GSK), deux nouveaux anticorps monoclonaux dirigés contre la protéine CD20 (comme le rituximab) en association avec le chlorambucil chez les patients ne pouvant pas supporter la fludarabine ou réfractaires à la fludarabine et à l'alemtuzumab,
- l'ibrutinib (Imbruvica®, Pharmacyclics/J&J), un inhibiteur de la tyrosine-kinase de Bruton, ou le venetoclax (Venclyxto®, Abbvie), un inhibiteur de laproétine BCL-2, ou l'idélalisib (Zydelig®, Gilead), un inibiteur de la phosphoinositide-kinase de type 3-delta (PI3K-δ), comme traitements de première ligne chez les patients dont les lymphocytes leucémiques présentent une délétion dans la région p du chromosome 17 ou une mutation de la protéine tumorale p53 et qui sont inéligibles à la trithérapie « FCR », ou en seconde ligne chez tous les patients en cas d'échec d'un premier traitement.

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 « FCR » combinant chimiothérapie (fludarabine + cyclophosphamide) et immunothérapie (rituximab, MabThera®/Rituxan®) 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. L'incidence relativement élevée de la LLC, le regain d'intérêt pour cette pathologie de la part de l'industrie pharmaceutique comme des agences réglementaires, et l'implication potentielle de la régulation par le VDR ont conduit HYBRIGENICS à positionner l'inécalcitol pour les patients de stade A pour lesquels aucun traitement n'est pour le moment proposé.

HYBRIGENICS a mené de 2012 à 2014 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, sous l'égide et avec la participation active du Groupe Coopératif Français sur la LLC. L'objectif principal de cette étude était de retarder la mise en route du protocole FCR. L'étude coordonnée par le Professeur Olivier Hermine, Chef du Service d'Hématologie Clinique de l'Hôpital Necker à Paris, a recruté 24 patients dans 6 centres actifs en France.

Sur les 24 patients recrutés dans l'étude, 21 ont été retenus et traités par l'inécalcitol seul par voie orale à la dose de 2 milligrammes par jour pendant au moins 4 mois et jusqu'à 23 mois consécutifs pour le traitement le plus long. Chez 11 patients (52%), le taux sanguin de lymphocytes a montré une diminution ou une stabilisation ; une baisse de -95% a même été observée chez l'un d'eux au bout de 10 mois de traitement et d'environ -45% chez un autre au bout de 4 et 5 mois. Chez 10 patients (48%), le taux sanguin de lymphocytes a continué de croître régulièrement sans effet apparent du traitement.

Sept patients sont sortis de l'étude pour recevoir un traitement par immuno-chimiothérapie, dont six patients du groupe sans activité évidente de l'inécalcitol et un patient au bout d'un an de traitement après une phase initiale de stabilisation. Deux patients ont connu des effets secondaires d'hypercalcémie (un de grade 3 et un de grade 4) imputables à l'inécalcitol après 15 ou 17 mois de traitement. Sur la base d'études précliniques chez le singe, la fréquence quotidienne d'administration plus que la dose totale est probablement en cause dans la survenue de ces hypercalcémies malgré la dose volontairement limitée à 2 milligrammes par jour, soit la moitié de la dose maximale tolérée de l'inécalcitol. La bonne posologie semble avoir été mise au point au cours des études dans la LMA (cf 6.1.1.3 ci-dessus) et dans la LMC (cf. 6.1.1.4 ci-dessus), à savoir 4 milligrammes tous les deux jours.

Aucun critère propre et commun aux 50% de patients qui ont montré un effet du traitement n'a été mis en évidence. Une explication réside peut-être aussi dans la dose de 2 milligrammes par jour qui s'est peut-être révélée insuffisante chez la moitié des patients. En 2014, l'inécalcitol a néanmoins reçu le statut de médicament orphelin dans la LLC en Europe et aux Etats-Unis.

Avec l'ensemble des solutions thérapeutiques anciennes et plus récentes, et compte tenu de l'évolution lente de la maladie, la LLC est la leucémie pour laquelle le taux de survie à 5 ans est le plus élevé (environ 85%). En conséquence, c'est aussi la leucémie pour laquelle les besoins médicaux insatisfaits sont les plus faibles et les durées de développement clinique les plus longs. Dans l'état actuel des ressources d'Hybrigenics, priorité a été donnée à l'étude dans la LMA, leucémie foudroyante en moins de cinq ans chez plus de 75% des patients pour laquelle le besoin médical de gain de survie global est le plus élevé et le temps de développement le plus court.

6.1.1.6. L'inécalcitol pour le traitement du cancer de la prostate

Le cancer de la prostate est actuellement le deuxième cancer le plus fréquent chez l'homme. Il est estimé qu'il y a eu plus de 1.112.000 nouveaux cas de cancer de la prostate diagnostiqués en 2012 et qu'il a été la cause de 307.000 décès dans le monde entier (Globocan 2012). 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.

6.1.1.6 a) cancer de la prostate hormono-sensible ou résistant à la castration (hormono-résistant)

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 va 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.

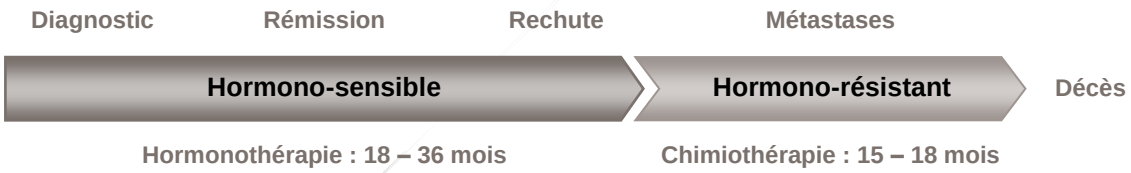
La thérapeutique anti-hormonale met en œuvre deux classes de médicaments :

- 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 « 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/m², 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.

Pour les patients en rechute après un traitement par le docétaxel (2ème ligne), trois produits, le cabazitaxel, l'acétate d'abiratérone et l'enzalutamide ont reçu une autorisation de mise sur le marché en 2010, 2011 et 2012.

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'abiratérone (Zytiga®), développé initialement par Cougar Biotechnology puis par Johnson & Johnson, est un puissant inhibiteur sélectif d'une enzyme clé dans la synthèse des androgènes 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).

L'enzalutamide (Xtandi®), développé initialement par Medivation puis par Astella, est un nouvel antagoniste des récepteurs des androgènes plus puissant que les anti-androgènes déjà utilisés pour le traitement du cancer de la prostate au stade hormono-dépendant tel que le bicalutamide. Les résultats de l'étude de phase III AFFIRM comparant l'enzalutalide à un placébo chez des patients ayant déjà reçu une chimiothérapie par le docétaxel, ont montré une augmentation de survie globale de 5 mois (18.4 vs 13.6 mois).

Suite à leur efficacité et à leur succès commercial, l'acétate d'abiratérone et l'enzalutamide sont en cours de développement en première ligne dans le cancer de la prostate hormono-résistant metastatique et pourrait à terme concurrencer, voire supplanter, le docétaxel dans cette indication.

6.1.1.6 b) l'inécalcitol dans le cancer de la prostate résistant à la castration (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 résistant à la castration (hormono-résistant).

Phase I

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 (µg) 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 IIa

Dans cette étude menée en France dans six centres spécialisés de référence, 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 toutes les 3 semaines. 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 quotidienne maximale tolérée de l'inécalcitol : 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.

Phases suivantes

Les étapes 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 « Cadre réglementaire »).

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

6.1.1.6 c) Les autres traitements du cancer de la prostate hormono-résistant en cours de développement

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, de nombreux médicaments ont été testés en phase III en association avec le docétaxel :

- Zibotentan et atrasentan, antagonistes des récepteurs de l'endothéline-1,
- GVAX vaccine,
- Lenalidomide (Revlimid®), dérivé de thalidomide,
- Bevacizumab (Avastin®), anticorps monoclonal anti-VEGFR,
- Aflibercept (Zaltrap®), agent anti-angiogénique,
- Dasatinib (Sprycel®), inhibiteur de protéine kinase
- Ipilimumab (Yervoy®), anticorps monoclonal anti-CTLA-4,

- Custirsen, antisense anti-clusterine.

Aucun n'a pour le moment réussi à démontrer un gain de survie globale par rapport au docétaxel (Taxotere®) seul.
D'autres médicaments ont été 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 :

- Cabozantinib, inhibiteur de tyrosine kinase,
- Tasquinimod, inhibiteur de l'angiogénèse régulée par la thrombospondine.

Ces deux médicaments ont échoué récemment à démontrer un gain de survie globale en Phase III clinique. D'autres produits moins avancés 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 docétaxel.

Toutefois, l'impact sur le marché du cancer de la prostate le plus fort et le plus probable réside surtout dans l'application généralisée de l'acétate d'abiratérone et/ou de l'enzalutamide en première ligne dans la forme résistante à la castration en remplacement du docétaxel, voire même dans la forme initiale hormono-sensible en supplantant les anti-androgènes « historiques » en association avec les analogues de LH-RH. Cette perspective, ajoutée au coût et à la durée des études restant à mener avec l'inécalcitol dans le cancer de la prostate, a conduit HYBRIGENICS à sursoir à leur poursuite dans l'attente de savoir à quel agent thérapeutique associer l'inécalcitol dans cette indication : docétaxel, abiratérone ou enzalutamide.

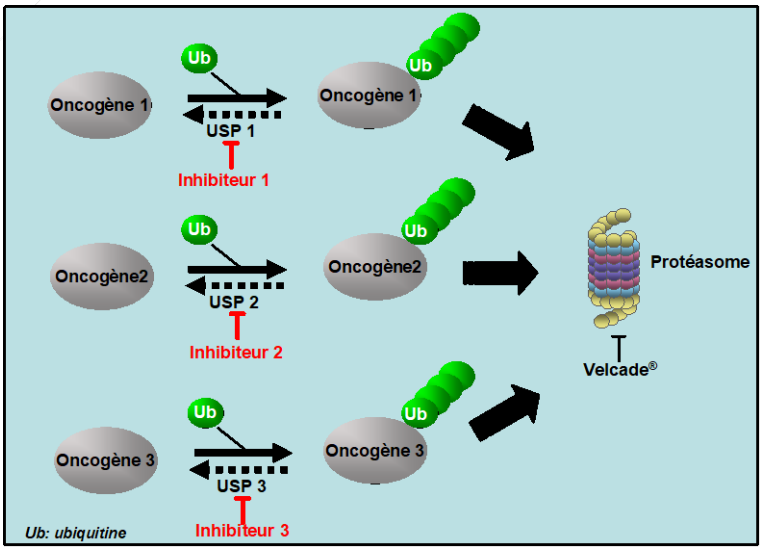
6.1.2. Recherche de nouvelles molécules anti-cancéreuses

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, appelées onco-protéines. Comme ils sont ciblés, ils épargnent les cellules saines et sont donc plus efficaces et mieux tolérés par les patients.

HYBRIGENICS, en sa qualité de spécialiste du fonctionnement des protéines, a axé son programme de recherche interne sur les onco-protéines, et plus précisément sur la façon dont les onco-protéines sont dégradées par les cellules. Le mécanisme de dégradation des protéines est notamment régulé par une famille d'enzymes dites de dé-ubiquitination (DUBs). HYBRIGENICS s'est tout particulièrement intéressée à une famille de DUBs appelées USPs (pour Ubiquitin Specific Proteases).

Dans les cellules, certaines USP empêchent la dégradation des onco-protéines et assurent en quelque sorte leur « recyclage ». Par conséquent, l'une des stratégies pour combattre certains cancers est d'inhiber ces USPs pour favoriser la dégradation des onco-protéines qui en sont responsables. Un inhibiteur d'USP constituerait donc un médicament anti-cancéreux ciblé.

Le programme de recherche d'HYBRIGENICS s'est positionné comme une stratégie thérapeutique anti-cancéreuse innovante, dans la lignée du Velcade® (Millenium Pharmaceuticals), premier médicament anti-cancéreux ciblant la voie de dégradation des protéines. Le Velcade® neutralise un ensemble d'activités enzymatiques (dénommé « protéasome ») responsable de la dégradation de la quasi-totalité des protéines cellulaires. Les inhibiteurs d'USP découverts par HYBRIGENICS agissent en amont de cette même voie de dégradation, et de façon différentielle en fonction de la nature des protéines concernées. 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®.



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

Autre point essentiel : les USPs 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 du virus HIV-1, des protéases du virus de l'hépatite C,…). En résumé, HYBRIGENICS a recherché des médicaments anti-cancéreux qui ont pour vocation d'inhiber les USPs. Il existe 60 USPs 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 cinq séries de molécules chimiques qui inhibent USP7 et/ou USP8.

- *Identification et caractérisation de séries chimiques inhibitrices d'USP7 et/ou USP8*

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. 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 regroupant de nombreuses USPs, des DUBs apparentées, ainsi que des protéases à cystéine structurellement plus éloignées des USP.

- *La collaboration avec Servier : un partenariat stratégique*

HYBRIGENICS et Servier, premier groupe pharmaceutique indépendant français, collaborent activement depuis de nombreuses années. En 2006, Servier a confié à HYBRIGENICS une étude visant à identifier la ou les USP(s) 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 Servier à renouveler sa confiance en HYBRIGENICS pour réaliser la sous-traitance biologique de ce domaine de recherche jusqu'en 2011.

L'ensemble des résultats accumulés en 5 ans a abouti en octobre 2011 à la signature d'un accord de licence et de collaboration de recherche entre Servier et HYBRIGENICS 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 global de ce partenariat, HYBRIGENICS avait pour mission d'identifier et de valider parmi les DUBs de nouvelles cibles pertinentes pour des applications dans ces aires thérapeutiques et de cribler des molécules capables de moduler quatre cibles confidentielles sélectionnées comme DUBs d'intérêt prioritaire. Servier a fourni les composés à tester, développera les plus prometteurs et commercialisera les produits enregistrés. Les travaux d'HYBRIGENICS pouvait 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 a prévu à l'origine le versement à HYBRIGENICS d'un paiement initial de 1,7 millions d'euros et une dotation de recherche de 0,75 million d'euros par an pendant 3 ans. Le premier jalon de découverte de médicament potentiel a été atteint en 2014 pour un paiement d'étape de 0,5 million d'euros et ce contrat de collaboration a été prolongé à l'identique pour une année supplémentaire jusqu'à fin septembre 2015. Pendant ces quatre années de recherche commune, HYBRIGENICS a contribué à découvrir des « leads » pharmacologiques (atteinte du premier jalon), puis a participé à leur optimisation *in vitro*.

Depuis fin 2015, la poursuite du programme a consisté à optimiser des « leads » *in vivo* chez des rongeurs de laboratoire. HYBRIGENICS ne disposant pas d'animalerie, l'exécution concrète des ces recherches a été menée par Servier. Le deuxième jalon de la collaboration a été atteint et a déclenché un paiement d'étape de 1,5 million d'euros en faveur d'HYBRIGENICS en octobre 2016.

L'accord entre Servier et HYBRIGENICS est désormais focalisé sur le développement d'inhibiteurs d'une seule USP en oncologie, pour lequel HYBRIGENICS est éligible à encore 12 millions d'euros de paiements d'étapes, au lieu de 8 dans l'accord initial, jusqu'à l'enregistrement d'un médicament anti-cancer agissant sur cette cible thérapeutique. Par ailleurs, HYBRIGENICS a recouvré toute liberté pour reprendre ses propres recherches, seule ou avec d'autres partenaires, sur toutes les autres USPs ou enzymes de dé-ubiqutination, en oncologie comme dans tout autre aire thérapeutique.

- *Expertises et avantages compétitifs*

Les points forts d'HYBRIGENICS dans ce domaine de recherche sont les suivants :

- être une société pionnière active dans un domaine récent et en plein essor : la pharmacologie du système ubiquitine-protéasome et plus spécifiquement des USPs ;
- une propriété industrielle forte issue des efforts de recherche interne de la société ;

- un accord de licence et de collaboration de recherche avec Servier qui a apporté une validation de notre approche thérapeutique et qui témoigne de notre capacité à négocier et structurer un accord industriel et commercial ;
- une stratégie à fort potentiel de création de valeur fondée sur la découverte de candidat médicaments dits « first in class » c'est-à-dire faisant appel à un mécanisme d'action nouveau.

➢ *Publications 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.

6.2. Prestations de services scientifiques génomiques

A la suite de l'acquisition fin 2013 de la division génomique de la société Imaxio, HYBRIGENICS propose désormais une large gamme de services en génomique et en bioinformatique pour tous les secteurs des sciences de la vie (homme, animal, végétal, microbiologie) fournis par cette division rebaptisée HELIXIO. Les clients d'HELIXIO sont les instituts publics de recherche (INSERM, INRA, CNRS) et des industriels de différents secteurs (pharmacie, biotechnologie, vétérinaire, agroalimentaire, environnement). Certaines équipes sont des clients récurrents depuis plusieurs années. La quasi-totalité des clients sont situés en France.

La génomique est l'ensemble des analyses génétiques permettant d'étudier un génome depuis l'identification et le séquençage des gènes jusqu'à l'étude du contrôle de leur expression. Le développement des nouvelles technologies à haut débit permet une analyse simultanée de tous les événements génétiques se déroulant au sein d'une cellule. Cela multiplie les opportunités de recherche dans tous les domaines de la biologie et notamment en recherche translationnelle en santé humaine.

La génomique génère des masses de données de plus en plus importantes, en majorité sous la forme de séquences génétiques. La bioinformatique est la discipline scientifique qui analyse toutes ces informations biologiques en identifiant les gènes impliqués et/ou en déterminant leurs niveaux d'expression. La bioinformatique peut aussi caractériser et/ou détecter des signatures fonctionnelles d'évènements biologiques donnés (stades de développement, effet global d'un médicament, réponse à une agression infectieuse ou à un stress physico-chimique, etc…). D'une façon générale, la bioinformatique est le complément indispensable pour donner un sens biologique aux résultats génomiques bruts.

Grâce son expertise développée depuis plus de 15 ans, l'équipe multidisciplinaire d'HELIXIO propose un accompagnement adapté aux besoins des chercheurs en sciences de la vie. Sur le plan technologique, HELIXIO entretient un partenariat historique avec Agilent technologies, et possède la qualité de fournisseur référencé (« certified service provider ») de cette société, une des leaders dans le marché de la génomique. En parallèle de la plateforme d'Agilent technologies, HELIXIO est équipée de la technologie Illumina pour le séquençage nouvelle génération (NGS). Cette approche permet un séquençage massif de n'importe quel génome et représente un marché en pleine croissance.

HELIXIO est un deuxième établissement d'HYBRIGENICS employant 6 personnes au Biopôle de Clermont-Ferrand, à Saint-Beauzire (63) et a réalisé un chiffre d'affaires de 1,0 million d'euros en 2016, en croissance de 67% par rapport au 0,6 million d'euros enregistré en 2015, sans toutefois atteindre encore l'équilibre opérationnel. En effet, l'ensemble du secteur génomique est en forte croissance mais subit une forte pression concurrentielle par des acteurs historiques de grande taille comme Integragen ou GATC, qui peuvent réaliser des économies d'échelle et négocier des tarifs pour les consommables Agilent et Illumina, et aussi par de nombreux nouveaux intervenants cherchant à conquérir des parts de marché à tout prix.

Après la cession à son management d'HYBRIGENICS Services dédiée aux services protéomiques, l'avenir d'HELIXIO dédiée aux services génomiques ne constitue plus une priorité stratégique de relais de croissance pour HYBRIGENICS recentrée sur la R&D pharmaceutique.

6.3. Événements exceptionnels

Les éléments fournis au paragraphe 6.1. « Présentation de la Société et de ses activités » du présent document n'ont pas été influencés par des événements exceptionnels.

6.4. Dépendance à l'égard de brevets ou licences, de contrats ou de nouveaux procédés de fabrication

Comme mentionné au paragraphe 4.2 « Risques liées à la propriété intellectuelle » du présent document, le succès commercial d'HYBRIGENICS dépend, 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 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 de référence, la Société détient une filiale américaine, Hybrigenics Pharma Inc, à hauteur de 100% du capital et des droits de vote. De plus elle conserve 19,9% du capital et des droits de vote d'Hybrigenics Services.

7.2 Principales filiales de l'émetteur

Sur les exercices 2015 et 2016 HYBRIGENICS avait deux filiales : Hybrigenics Services SAS en France et Hybrigenics Corp. aux Etats-Unis, cédée à Hybrigenics Services en décembre 2016.
La Société a cédé le contrôle d'Hybrigenics Services en mars 2017 aux dirigeants et managers-clés (se reporter au chapitre 12 ainsi qu'à la note 2.1 à l'annexe aux comptes consolidés 2016 au paragraphe 20.1 du présent document).

Au 31 décembre 2016, la Société avait une filiale, Hybrigenics Services, la filiale américaine Hybrigenics Corp. lui ayant été cédée en décembre. Le tableau ci-dessous reporte les principaux indicateurs financiers de la filiale à cette même date:

En euros

Filiales et participations	Capital Social	Capitaux propres *	Quote-part de capital détenue	Résultat du dernier exercice clos
Filiales (plus de 50% du capital détenu)				
Hybrigenics Services SAS (en euros)	43 045	2 009 174	95,8%	91 732

* avant affectation du résultat 2016

Les dirigeants d'Hybrigenics n'exerçaient aucune fonction au sein des filiales, à l'exception de M. Rémi Delansorne, directeur général d'Hybrigenics SA, également président d'Hybrigenics Corporation.

En 2017 la seule filiale, détenue à 100%, est la société Hybrigenics Pharma Inc., créée le 28 août 2015 aux Etats-Unis, mais restée en sommeil jusqu'à fin 2016, dont l'adresse est 1209 Orange Street, Wilmington, Delaware 19801, County of New Castle. Le capital est de 200 K$ depuis le 17 janvier 2017. Cette filiale permet à la Société de disposer sur le territoire américain d'un salarié en charge de suivre l'étude clinique qui s'y déroule.

Enfin, la Société conserve 19,9% du capital d'Hybrigenics Services.
Les conventions de refacturation de services et de sous location décrites ci-dessous entre la Société et Hybrigenics Services se poursuivent en 2017, aux mêmes conditions.

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 en date du 10 février 2011 entre Hybrigenics SA et 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
- R&D

La convention prévoit que les prestations de services réalisées seront facturées à prix coûtant.
Au titre des exercices 2015 et 2016, Hybrigenics SA a facturé à sa filiale la somme de 57 K€ en 2016 et 78 K€ en 2015, tandis que la filiale facturait à sa maison mère la somme de 80 k€ au titre de 2016 (554 K€ en 2015, du fait de la sous-traitance du contrat Servier confiée à Hybrigenics Services).

.

b) Un bail de sous-location

Hybrigenics Services SAS est hébergée dans les locaux loués par Hybrigenics SA dans le cadre d'un contrat de sous location, en date du 14 juin 2013 avec effet rétroactif au 1er juillet 2010, pour la durée restant à courir du contrat de bail principal dont bénéficie HYBRIGENICS, soit jusqu'au 29 novembre 2018. Le loyer et les charges locatives s'élèvent pour l'année 2016 à 332 K€.

c) Des flux financiers

Une convention de compte courant a été conclue entre HYBRIGENICS et Hybrigenics Services le 30 juin 2010, avec effet rétroactif au 1er janvier 2010 pour une durée illimitée. Les avances réalisées par l'une ou l'autre des deux entités du Groupe sont rémunérées au taux Euribor 3 mois. Cette convention a pris fin en mars 2017 suite à la cession par HYBRIGENICS du contrôle d'Hybrigenics Services.

Enfin jusqu'au 31 décembre 2016, une convention d'intégration fiscale s'appliquait entre la Société et Hybrigenics Services.

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 m²	Externe	9 ans (renouvelable) dont 3 ans ferme	01-déc.-09	761 k€
HYBRIGENICS S.A.	Biopôle Clermont-Limagne	Plate-forme génomique	280 m²	Externe	1 an (renouvelable)	1er juin 2007 et 16 nov 2009	40 k€

Les contrats de location conclus en France contiennent 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. Les conditions de location des locaux sont conformes à celles appliquées dans les contrats de bail de droit commun.

Il est à noter que le contrat de location du siège à Paris autorise la Société à procéder à la sous-location de tout ou partie des locaux loués par elle. Au cours de l'année 2016, HYBRIGENICS a ainsi conclu ou poursuivi des contrats de sous-location au profit de sociétés ou associations exerçant leurs activités dans le domaine de la biotechnologie : Neovacs, France Biotech, Medicen, Leads to Developement et Picosec.
Enfin, 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 :

- d'un laboratoire de biologie moléculaire et de biochimie,
- d'un laboratoire de culture cellulaire,
- d'un laboratoire d'analyse.

✓ ***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 d'une plateforme dédiée 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 d'une plateforme dédiée 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 cellulaire***

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.

8.2.2. Description du laboratoire de Production

Le laboratoire de production est celui de l'activité génomique situé à Clermont Ferrand. Y sont réalisées l'ensemble des expériences qui permettent de séquencer les génomes (technologie Illumina) ou de mesurer le niveau d'expression des gènes (« puces à ADN », technologie Agilent) sur les échantillons confiés par les clients.

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 consolidés audités des exercices clos les 31 décembre 2016 et 31 décembre 2015 établis selon le référentiel IFRS.

Les comptes consolidés de l'exercice 2016 ont pour particularité la mise en œuvre de la norme IFRS 5 relative aux « *Actifs non courants détenus en vue de la vente et activités abandonnées* ». En effet, à la suite de la signature avec BIOFITEAM d'un protocole en date du 26 décembre 2016 portant sur la cession de l'essentiel de l'activité de prestations de services scientifiques dans le domaine protéomique (ci-après **« l'Activité Non Poursuivie** » ou « **activités non maintenues** », l'ensemble des conditions de qualification d'activité non poursuivie au sens des IFRS et notamment, la matérialité de l'activité concernée, ainsi que le caractère hautement probable de l'opération, ont été remplis.

À partir du 27 décembre 2016, et en application de la norme IFRS 5 :

- Les actifs et passifs correspondants ont été isolés sur des lignes dédiées au 31 décembre 2016 de même que le résultat des activités correspondantes. Les actifs sont présentés séparément des autres actifs ou groupe d'actifs, sur la ligne « actifs destinés à être cédés » du bilan consolidé et sont évalués au plus bas de la valeur comptable ou du prix de cession estimé, net des coûts relatifs à la cession. Les passifs du groupe d'actifs détenus en vue d'être cédés sont présentés sur la ligne « Passifs liés aux actifs détenus en vue d'être cédés » du passif du bilan consolidé.
- Les éléments du compte de résultat, des autres éléments du résultat global et du tableau de flux de trésorerie relatifs à ces activités non poursuivies sont isolés dans les états financiers pour toutes les périodes présentées.

C'est pourquoi les données comparables 2015 présentées dans les comptes consolidés 2016 sont qualifiées de « retraitées » (ci-après dans les tableaux **« 2015 retraité** ») car elles ne correspondent pas aux données comptables 2015 publiées (ci-après dans les tableaux **« 2015 publié** »).

Les éléments bilanciels sont classés en actifs et passifs en vue d'être cédés sans retraitement de l'année comparative conformément à la norme IFRS 5.

Se reporter à la note 2.1.2 de l'annexe des comptes consolidés audités 2016 présentant le passage entre les données 2015 publiées et celles retraitées pour le P&L et le tableau de flux de trésorerie.

Afin de faciliter la lecture et l'appréhension des flux du Groupe dans sa nouvelle configuration, les commentaires ci-dessous porteront principalement sur l'analyse de l'évolution de chacun des deux secteurs (UGT) d'activités maintenues (ci-après les « **Activités Maintenues** »), à savoir les services génomiques (ci-après « les **Services** ») et la recherche thérapeutique (ci-après la « **R&D Pharma)**, dont le Groupe conserve la maitrise opérationnelle à ce jour. Les flux issus de l'Activité Non Poursuivie sont toutefois présentés de manière isolée.

9.1 Evolution de l'activité au cours de la période présentée

9.1.1 Formation du résultat opérationnel

Chiffre d'affaires

Données consolidées (Normes IFRS - En K€)	Activités Maintenues									Activité Non Poursuivie	
	2016			2015 retraité			2015 publié				
	Services	R&D Pharma	Total	Services	R&D Pharma	Total	Services	R&D Pharma	Total	2016	2015
Chiffre d'affaires	1 018	1 500	**2 518**	600	563	**1 163**	4 078	563	**4 641**	**3 559**	**3 478**

De manière globale, les Activités Maintenues ont généré un chiffre d'affaires net de 2 518 K€ en 2016 en hausse de 116% (1 163 K€ en 2015), sous l'effet conjugué de l'encaissement d'un paiement d'étape de 1,5 M€ versé par Servier et d'une progression sensible des activités de services de génomiques conservées. Dans le même temps, les prestations de services issues de l'Activité Non Poursuivie n'ont progressé que de 2% pour atteindre 3 559 K€.

- **Activité « R&D Pharma »**

Le chiffre d'affaires « R&D Pharma » provient exclusivement d'un accord de partenariat conclu avec les laboratoires Servier pour un programme de recherche sur des inhibiteurs d'une protéase spécifique de l'ubiquitine (USP) en oncologie. Cet accord fait suite au précédent contrat de licence et de collaboration signé en octobre 2011, qui portait initialement sur les USPs en général dans six aires thérapeutiques pour une durée de 3 ans, et qui avait été prolongé par avenant en 2014 pour une période de un an. Servier prend désormais en charge la suite ce programme de R&D en oncologie, à la réussite duquel Hybrigenics reste associé.

Ainsi, le quasi triplement du chiffre d'affaires généré en 2016 résulte de la comptabilisation d'un paiement complémentaire de 1,5 M€ versé par Servier en octobre 2016 à la suite de l'atteinte d'un jalon pré-défini. Pour l'exercice 2015, les revenus issus du partenariat ne concernaient que la facturation de ressources allouées par la Société au partenariat jusqu'au 30 septembre 2015 (date de fin de contrat). Un montant total potentiel de 12 M€ de paiements supplémentaires reste conditionné par l'atteinte de certains jalons jusqu'à l'enregistrement final d'un médicament.

Désormais, Hybrigenics va poursuivre ses propres recherches pour valider d'autres USPs en tant que cibles thérapeutiques innovantes et pour découvrir de nouvelles séries chimiques capables de les inhiber efficacement. Au regard de leur état d'avancement, ces études ne génèrent aucun chiffre d'affaires.

- **Activités « Services »**

Avant retraitement de l'Activité Non poursuivie, les revenus des activités de services protéomiques et génomiques ont progressé de 12% entre le 31 décembre 2015 (publié) et le 31 décembre 2016 passant de 4 078 K€ en 2015 à 4 577 K€. Néanmoins, cette croissance globale masque une évolution différente entre les activités de services conservées et celles cédées.

En effet, l'Activité Non Poursuivie n'a dégagé qu'une croissance très limitée (+2%) du fait de restrictions budgétaires constatées chez nos clients (laboratoires académiques), aussi bien en termes de volume que de prix. En revanche, l'activité de services génomiques maintenue affiche une croissance significative de près de 70% portée par la croissance du marché.

Il est enfin à noter que depuis la cession de l'activité de services protéomiques, les ventes du Groupe sont réalisées exclusivement en France alors que l'Activité Non Poursuivie réalise une part prépondérante de ses revenus dans les autres pays d'Europe et surtout aux Etats-Unis.

Marge brute

Se reporter au tableau présenté ci-après.

En lien direct avec le mix produit commenté ci-dessus, la marge brute dégagée par le Groupe a connu une évolution très sensible au cours de la période présentée. Avant retraitement de l'Activité Non Poursuivie, la marge brute globale s'établissait à 17% en 2015 et à 51% en 2016.

Concernant les Activités Maintenues, la progression de la marge brute entre les exercices 2015 et 2016 est très significative passant de 5% à 67% pour l'essentiel imputable à l'activité de R&D Pharma dont l'évolution de mix produit a permis de faire passer la marge brute dégagée par ce secteur de 28% à 100% en lien avec le Milestone reçu en 2016 pour 1,5 M€. Dans le même temps, alors que les services génomiques avaient dégagé une marge brute négative en 2015 en lien avec un niveau de ventes ne permettant pas de couvrir les coûts des ventes, ceux-ci ont généré une marge de 17% en 2016.

Concernant l'Activité Non Poursuivie, alors que la croissance des ventes était limitée, sa marge brute a pour sa part presque doublé de 21% en 2015 à 41% en 2016 pour s'établir à 1 444 K€ sous l'effet d'une forte diminution des dépenses de personnel affecté à la sous-traitance du contrat Servier, ce dernier s'étant achevé fin septembre 2015.

Données consolidées (Normes IFRS - En K€)	Activités Maintenues									Activité Non Poursuivie	
	2016		Total	2015 retraité		Total	2015 publié		Total	2016	2015
	Services	R&D Pharma		Services	R&D Pharma		Services	R&D Pharma			
Chiffre d'affaires	1018	1500	**2518**	600	563	**1163**	4 078	563	**4 641**	**3559**	**3478**
Coût des ventes	-842		**-842**	-698	-406	**-1104**	-3452	-406	-3858	-2115	-2754
Marge brute	**176**	**1500**	**1676**	**-98**	**157**	**59**	**626**	**157**	**783**	**1444**	**724**
Taux de Marge Brute	*17%*	*100%*	*67%*	*-16%*	*28%*	*5%*	*15%*	*28%*	*17%*	*41%*	*21%*
Autres produits de l'activité	9	1 080	**1 089**	0	1 009	**1 009**	833	1009	**1842**	**839**	**833**
Recherche et développement		-3 367	**-3 367**		-2549	**-2549**		-2549	**-2549**		
Frais commerciaux	-433		**-433**	-371	-67	**-439**	-1391	-67	**-1458**	**-1203**	**-1020**
Frais généraux	-102	-2 975	**-3 077**	-135	-2505	**-2640**	-1074	-2505	**-3579**	**-1039**	**-939**
Paiement fondé en actions		-166	**-166**		-225	**-225**		-225	**-225**		
Aut. prod et chg d'exploit.		-54	**-54**		-21	**-21**	15	-21	**-6**	**-128**	**15**
Résultat opérationnel courant	**-350**	**-3 983**	**-4 333**	**-604**	**-4 202**	**-4 807**	**-991**	**-4 201**	**-5 192**	**-87**	**-386**

Autres postes concourant au résultat opérationnel courant

Les principaux autres postes contribuant à la formation du résultat opérationnel courant se présentent comme suit au titre de la période présentée.

a) Autres produits de l'activité ordinaire

Les autres revenus des Activités Maintenues proviennent du Crédit Impôt Recherche (CIR), et des revenus locatifs. Ils affichent une progression de 8% passant de 1 009 K€ à 1089 K€ conjuguant une augmentation de 4% du CIR comptabilisé et une hausse de 13% des revenus de sous-locations à des tiers qui s'établissent à 473 K€ au titre de 2016. Alors que les dépenses de R&D (se reporter à la note ci-dessous) ont progressé de 32%, la hausse limitée du produit CIR qui augmente de 591 K€ en 2015 à 614 K€ en 2016 s'explique par le remboursement final, en 2015, de l'avance reçue d'Oseo à hauteur de 480 €. Ce montant, conformément à la méthode de calcul du CIR, est réintégré au calcul du CIR 2015, d'où le faible écart avec celui de 2016.

Concernant l'Activité Non Poursuivie, les autres produits sont restés relativement stables et concernent principalement un produit de CIR de 548 K€ relatif à des prestations comportant une part d'innovation pour lesquelles les clients finaux ne peuvent pas demander le remboursement de CIR ainsi que de manière plus accessoire une subvention et des revenus locatifs.

b) Frais de recherche et développement

Les frais de développement ne sont pas impactés par la cession de l'Activité Non Poursuivie s'agissant d'une activité de services même si les prestations rendues pouvaient comporter une part d'innovation qui demeurait comptabilisée dans le coût des ventes.
Sur la période présentée, la hausse régulière des frais de R&D est rythmée par le lancement de nouvelles études cliniques avec

- En 2016, une hausse de 32% imputable au démarrage d'une nouvelle étude clinique dans la leucémie myéloïde aiguë, passant ainsi de 2 549 K€ à 3 367 K€, et
- En 2015, une hausse de 61% par rapport à celles engagées en 2014 sous l'effet du démarrage d'une nouvelle étude clinique dans la leucémie myéloïde chronique.

c) Ventes et marketing

Les dépenses de Ventes et Marketing concernent pour l'essentiel les activités de services maintenues et celles non poursuivies.

Concernant les Activités Maintenues, les frais commerciaux sont relativement stables et s'établissent à 433 K€ au titre de 2016 contre 438 K€ en 2015. Cette stabilité résulte d'une part, d'une hausse de 17% de ces frais imputables au secteur Services passant de 371 K€ en 2015 à 433 K€ en lien direct avec une progression de près de 70% des ventes et d'autre part, de l'absence de frais commerciaux générés par le secteur R&D Pharma alors qu'en 2015, 67 K€ avaient été principalement consacrés à des frais liés à des dépôts de marques.

Concernant l'Activité Non Poursuivie, les dépenses de Ventes et Marketing sont en hausse de 18% malgré une relative stabilité des ventes ce qui s'explique par des efforts commerciaux accrus, notamment par un renforcement de la présence aux Etats-Unis.

d) Frais généraux

Les frais généraux imputables aux Activités Maintenues progressent de 17% entre les exercices 2015 et 2016 passant de 2 640 K€ en 2015 à 3 077K€, due à plusieurs facteurs dont principalement des charges externes en hausse relative aux honoraires engagés dans le cadre de l'opération de vente d'Hybrigenics Services alors qu'ils avaient déjà sensiblement cru en 2015 sous l'effet conjugué des honoraires en hausse liés au passage aux normes IFRS et d'une rémunération de l'équipe dirigeante (Conseil d'administration et directeur général). Il est rappelé que les frais généraux incluent les loyers supportés par le Groupe qui par ailleurs génèrent eux-mêmes des revenus locatifs, la Société louant à des tiers des surfaces disponibles.

Concernant l'Activité Non Poursuivie, la hausse des frais généraux est pour sa part limitée à 11%.

e) Paiement fondé en actions

La ligne « paiement fondé en actions » représente le coût, pour le Groupe, des attributions de titres donnant accès au capital et qui intègre au total 7 plans dont notamment :

- En 2016, une nouvelle attribution de 400 000 stock-options au profit de dirigeants et salariés ; et
- En 2015, un plan de 225 000 BSA au profit des administrateurs. Se reporter également à la section 21.1.4 du présent Document de référence.

Cette charge calculée ne concerne que les Activités Poursuivies.

Autres produits et charges opérationnels

Données consolidées (Normes IFRS - En K€)	Activités maintenues			Activité Non Poursuivie	
	2016	**2015 retraité**	**2015 publié**	**2016**	**2015**
Résultat opérationnel courant	**-4 333**	**-4 806**	**-5 192**	**-87**	**-386**
Autres produits et charges opérationnels	**13**	-211	778	131	988
Résultat opérationnel	**-4 320**	**-5 016**	**-4 414**	**44**	**602**

Les produits et charges opérationnels afférents aux Activités Maintenues n'étaient pas significatifs en 2016 (+ 13 K€). En 2015 une charge nette de 211 K€ était enregistrée dont une charge de 234 K€ représentant la dépréciation du goodwill d'Imaxio (auprès de qui la Société avait acquis l'activité « génomique » en octobre 2013) au 31 décembre 2015 suite au test de dépréciation effectuée par le Groupe. Il en va de même pour la dépréciation de la clientèle dont la valeur nette comptable au 31 décembre 2015 s'élevait à 18 K€.

Concernant l'Activité Non Poursuivie, le produit net dégagé en 2016 est relatif à l'abandon par la Coface d'un solde restant à rembourser d'une assurance prospection sur le Royaume-Uni. En 2015, le produit net de 988 K€ comprenait notamment un produit net de 1 030 K€ relatif à la comptabilisation des produits de CIR au titre des exercices 2012, 2013 et 2014, d'un montant total brut de 1 144 K€, diminués des honoraires d'avocats correspondants.

9.1.2 *Formation du résultat net*

Données consolidées (Normes IFRS - En K€)	Activités maintenues			Activité Non Poursuivie	
	2016	2015 retraité	2015 publié	2016	2015
Résultat opérationnel	**-4 320**	**-5 016**	**-4 414**	**44**	**602**
Coût de l'endettement financier net	34	56	50		-6
Autres produits et charges financiers	-4	-19	38	75	57
Charge d'impôt			-14	-3	-14
Résultat net d'impôt des activités	**-4 289**	**-4 980**	**-4 340**	**116**	**639**

Sur la période présentée, le coût de l'endettement financier net dégagé par les Activités Maintenues est un produit de 34 K€. Ce produit net provient principalement des produits d'intérêts de 43 K€ issus de la trésorerie obtenue suite à l'augmentation de capital réalisée en avril 2015 sur lesquels vient s'imputer une charge d'intérêt provenant du prêt à taux zéro accordé par Oséo (BPI), et pour lequel des intérêts sont recalculés conformément aux règles IFRS.
Le Groupe a ainsi réduit la perte générée par les Activités Maintenues à hauteur de 601 K€ de 4 980 K€ en 2015 à 4 289 K€ en 2016 sous l'effet principalement de la comptabilisation d'un produit non récurrent relatif au paiement d'étape par Servier et sans lequel la perte aurait été nettement plus significative du fait de la mise en œuvre d'une nouvelle étude clinique.

Concernant l'Activité Non Poursuivie, la baisse de rentabilité n'est qu'apparente et masque au contraire une amélioration sensible caractérisée par un retour à l'équilibre en 2016. En effet, le profit net affiché en 2015 comprenait notamment un produit net non récurrent significatif de 1 030 K€ (voir ci-dessus) sans lequel l'exercice 2015 se serait soldé par une perte significative.

De manière plus générale, compte tenu de la mise en œuvre de la norme IFRS 5 (se reporter à l'explication figurant au début du chapitre 9), le résultat net consolidé du Groupe se présente comme suit étant rappelé que la provision pour moins-value de cession de titres correspond à la différence entre le prix de cession de l'Activité Non Poursuivie et sa valeur nette comptable d'Hybrigenics Services et Hybrigenics Corp.

Données consolidées (Normes IFRS - En K€)	Exercice clos le 31/12/2016	Exercice clos le 31/12/2015 retraité	Impact IFRS 5	Exercice clos le 31/12/2015 publié
Résultat opérationnel	**-4 320**	**-5 016**	**-602**	**-4 414**
Coût de l'endettement financier net	34	56	*6*	50
Autres produits et charges financiers	-4	-19	-57	38
Charge d'impôt	0	0	14	-14
Résultat net d'impôt des activités maintenues	**-4 289**	**-4 980**	**-639**	**-4 340**
Résultat des activités non maintenues	116	639	639	
Provision pour moins-value de cession de titres	-1 079	0	0	
Résultat net de la période	**-5 252**	**-4 340**	**0**	**-4 340**

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 la Société

Les commentaires sur les comptes présentés au chapitre 10 du présent Document de référence sont établis sur la base des comptes établis selon le référentiel comptable IFRS figurant au paragraphe 20.1 du présent Document de référence pour les exercices clos les 31 décembre 2016 et 31 décembre 2015.

Au 31 décembre 2016, le montant total des capitaux propres consolidés s'élève à 10 882 K€ contre 15 976 K€ à fin décembre 2015.

10.1.1 Information sur les liquidités

Le montant net de la trésorerie et des équivalents de trésorerie détenus pas la Société (somme de la trésorerie et des équivalents de trésorerie à l'actif et des concours bancaires au passif) s'élevait à 8 489 K€ au 31 décembre 2016 contre 11 715 K€ au 31 décembre 2015.

Données consolidées (Normes IFRS - En K€)	**Exercice clos le 31/12/2016**	**Exercice clos le 31/12/2015**
VMP		100
Disponibilités	4 489	7 616
Comptes à terme	4 000	4 000
(Concours bancaires courants)		-2
Trésorerie et équivalent de trésorerie nette (A)	**8 489**	**11 715**
Emprunts et avances remboursables - Part non courante	0	114
Emprunts et avances remboursables - Part courante	91	288
Endettement financier (B)	**91**	**402**
Endettement financier net (B) - (A)	**-8 398**	**-11 313**

Au 31 décembre 2016, l'endettement financier ne comprend que des dépôts de garantie reçus au titre des contrats de sous-location de locaux relatifs aux Activités Maintenues.

10.1.2 Information sur les sources de financement du Groupe

Au cours de la période présentée, outre les revenus encaissés liés à l'activité, le Groupe a eu recours à diverses sources de financement détaillées ci-après.

- **Financement par le capital**

Le financement par le capital s'est élevé au total au titre de l'exercice 2015 à 8 457 K€ (après imputation des frais sur la prime d'émission) en prenant la forme d'une offre au public portant sur un produit brut (avant imputation des frais) de l'ordre de 6,5 M€ souscrit au prix de 1,41 € par action et d'un placement privé auprès d'investisseurs souscrivant dans le cadre de la loi TEPA (ISF) à hauteur de 2,5 M€ réalisé en mars 2015 au même prix que l'offre au public.
En 2016, aucun recours à un financement par le capital n'est intervenu.
Se reporter également à la note 1.6 (Tableau de variation des capitaux propres consolidés) de l'annexe des comptes consolidés au 31 décembre 2016.

- **Avances conditionnées**

Le Groupe a obtenu au titre de l'Activité Non Poursuivie une avance remboursable accordée par BPI au cours de l'exercice 2015 dans le cadre du projet EPIGENETIX de recherche basée sur la technologie SIMDEQ TM, dont le but est la détection précise, rapide et à faible coût des marqueurs épigénétiques à l'échelle d'une molécule d'ADN. Un montant de 27 K€ a été encaissé en 2015. Aucun encaissement n'est intervenu en 2016 et le Groupe doit encore percevoir un montant de 68 K€. En cas d'échec commercial, le remboursement de l'avance ne sera pas dû.

- **Crédit impôt recherche**

Menant une politique active de R&D, le Groupe bénéficie du dispositif fiscal du Crédit Impôt Recherche. Le tableau ci-dessous récapitule les déclarations et remboursements intervenus au cours des exercices 2015 et 2016 :

	(En K€)
Montant de la créance de CIR au 1er janvier 2015	**573**
CIR comptabilisé au titre de 2015 (1)	2206
Créance de CIR encaissée en 2015	0
Montant de la créance de CIR au 31 décembre 2015	**2779**
CIR comptabilisé au titre de 2016	1164
Créance de CIR encaissée en 2016	2779
Montant de la créance de CIR au 31 décembre 2016	**1164**

La créance de CIR de 1 164 K€ existant au 31 décembre 2016 concerne d'une part, Hybrigenics SA à hauteur de 596 K€ et Hybrigenics SAS au sein de laquelle est logée l'Activité Non Poursuivie pour un montant de 548 K€.

- **Avances COFACE**

Le Groupe a encaissé une avance remboursable Coface d'un montant de 215 K€ en 2009 dans le cadre d'un contrat d'assurance prospection sur le Royaume-Uni. Au 1er janvier 2015, un montant de 180 K€ restait à rembourser. Seuls 49 K€ ont été effectivement payés en 2016 à la Coface, celle-ci ayant abandonné le reste de l'avance. Ce montant était afférent aux activités de services cédées, il a été comptabilisé en autres produits opérationnels de l'Activité Non Poursuivie.

Pour le détail de ces avances, se référer au chapitre 20.1, point 5.7.

- **Prêt à taux zéro**

EN 2011, le Groupe a bénéficié d'un prêt à taux zéro accordé par Oséo d'un montant initial de 650 000 K€ et d'une durée de 48 mois remboursable par échéances trimestrielles destiné à financer partiellement l'étude clinique de phase II dans le traitement du psoriasis.

Le capital restant dû au 1er janvier 2015 a depuis été intégralement remboursé dont 80 K€ en 2016 et 170 K€ en 2015.

- **Autres financements**

La Société a également eu recours au financement par crédit-bail pour des montants peu significatifs au cours de la période présentée. Tous les contrats sont échus à fin décembre 2016.
Enfin, la seule dette existante au 31 décembre 2016, est relative au dépôt de garantie perçu dans le cadre de conventions de sous-location.

10.2 Evolution des flux de trésorerie

De manière synthétique, l'évolution des flux de trésorerie au cours de la période présentée a été la suivante :

Données consolidées (Normes IFRS - En K€)	Activités Maintenues			Activité Non Poursuivie	
	Exercice clos le 31/12/2016	Exercice clos le 31/12/2015 retraité	Exercice clos le31/12/2015 publié*	Exercice clos le 31/12/2016	Exercice clos le 31/12/2015
Flux net de trésorerie généré par l'activité	-2 577	-5 727	-5 249	-112	478
Flux net de trésorerie lié aux opérations d'investissement	-15	-284	-548	-259	-264
Flux net de trésorerie lié aux opérations de financement	-106	7 840	7 865	-51	25
Incidence variation cours des devises	0	0	2	3	2
Trésorerie nette d'ouverture	**11 074**	**9 244**	**9 644**	**642**	**400**
Trésorerie nette de clôture	**8 489**	**11 074**	**11 715**	**222**	**642**

L'évolution de la variation de trésorerie est détaillée ci-après.

10.2.1.1 Flux de trésorerie provenant des activités d'exploitation

Données consolidées (Normes IFRS - En K€)	Activités Maintenues			Activité Non Poursuivie	
	Exercice clos le 31/12/2016	Exercice clos le 31/12/2015 retraité	Exercice clos le 31/12/2015 publié*	Exercice clos le 31/12/2016	Exercice clos le 31/12/2015
Résultat net consolidé	**-5 252**	**-4 340**	**-4 340**	**116**	**639**
Résultat des activités non maintenues	-116	-639			
Eliminations des amortissements et provisions	1 283	474	687	102	213
Autres produits non encaissés	32	28	0	-162	-28
Paiement fondé en actions	166	225	225	81	0
Capacité d'autofinancement après coût de l'endettement financier	**-3 887**	**-4 253**	**-3 428**	**137**	**824**
Coût de l'endettement financier net	6	-56	-50	0	6
(Charge dimpôt)	0	0	14	3	14
Capacité d'autofinancement avant coût de l'endettement financier	**-3 881**	**-4 309**	**-3 464**	**140**	**844**
Charge d'impôt	0	0	-14	-3	-14
Variation du BFR lié à l'activité	1304	-1418	-1770	-249	-352
Flux net de trésorerie généré par l'activité	**-2 577**	**-5 727**	**-5 249**	**-112**	**478**

Compte tenu de l'activité de recherche thérapeutique et de leur stade de développement, les Activités Maintenues du Groupe sont structurellement consommatrices de trésorerie. Le flux net dégagé par les Activités Maintenues s'est élevé à (2 577) K€ en 2016 et (5 727) K€ en 2015. Cette baisse de la consommation de trésorerie s'explique par la variation du besoin en fonds de roulement entre les deux périodes présentées. La variation du BFR 2016 est positive de 1 304 K€ en lien avec les réceptions des CIR enregistrés au titre des exercices 2012 à 2015 pour Hybrigenics Services et 2014 et 2015 pour Hybrigenics SA pour 2 779 K€. A l'inverse la non réception de ces crédits d'impôts impactaient négativement la variation de BFR au titre de 2015.

L''Activité Non Poursuivie dégage un flux de trésorerie lié à l'activité négatif en 2016 en lien avec un résultat net en diminution de 523 K€ par rapport à 2015. Le résultat net 2015 avait été impacté par un produit net opérationnel non récurrent de 1 030 K€ (Se reporter à la section 9.1.2 ci-dessus).

10.1.2.1 Flux de trésorerie provenant des activités d'investissement

Données consolidées (Normes IFRS - En K€)	Activités Maintenues			Activité Non Poursuivie	
	Exercice clos le 31/12/2016	Exercice clos le 31/12/2015 retraité	Exercice clos le 31/12/2015 publié*	Exercice clos le 31/12/2016	Exercice clos le 31/12/2015
Décaissements liés aux acquisitions d'immos incorporelles et corporelles	-203	-173	-395	-76	-222
Augmentation/diminution fournisseurs d'immo	0	0	-21	0	-21
Décaissement liés aux acquisitions d'immos financières	-1	-111	-132	-183	-21
Encaissement/Décaissement liés aux acquisitions d'immos financières	189	0	-132	0	
Encaissement liés aux cessions d'immos financières	0	0			
Flux net de trésorerie généré lié aux opérations d'investissement	**-15**	**-284**	**-548**	**-259**	**-264**

Le flux de trésorerie issu des investissements menés par les Activités Maintenues ont principalement concerné :

- En 2015, un montant de 173 K€ principalement lié à l'achat du séquenceur génomique ainsi que 111 K€ relatifs à la mise en place du contrat de liquidité ;
- En 2016, 203 K€ ont encore été consacrés à l'acquisition des travaux de rénovation du bâtiment. L'encaissement de 182 K€ concernait pour sa part la cession d'Hybrigenics Corp. à Hybrigenics Services impactant par la même les flux de trésorerie des activités non maintenues de façon réciproque.

Concernant l'Activité Non Poursuivie, les investissements sont peu significatifs et ont notamment concerné l'achat en 2015 de matériels et d'outillages pour les laboratoires de services protéomiques. En 2016, les flux de trésorerie sont liés à des aménagements au sein des locaux utilisés par Hybrigenics Services.

- **Flux de trésorerie provenant des activités de financement**

Données consolidées (Normes IFRS - En K€)	Activités Maintenues			Activité Non Poursuivie	
	Exercice clos le 31/12/2016	Exercice clos le 31/12/2015 retraité	Exercice clos le 31/12/2015 publié*	Exercice clos le 31/12/2016	Exercice clos le 31/12/2015
Sommes reçues lors d'augmentation de capital	0	8 457	**8 457**	**0**	**0**
Encaissements avance remboursable OSEO	0	0	**27**	**0**	**27**
Augmentation des emprunts	0	0	**0**	**0**	**0**
Intérêts financiers nets versés	0	78	**78**		**0**
Remboursement des emprunts	-106	-695	**-697**	**-51**	**-2**
Flux net de trésorerie généré lié aux opérations de financement	**-106**	**7 840**	**7 865**	**-51**	**25**

Le principal flux de financement dégagé sur la période présentée est relatif aux Activités Maintenues et concerne le produit net de 8 457 K€ issu des augmentations de capital menées au 1er semestre 2015 (après imputation des frais sur la prime d'émission).

Le Groupe a également procédé à des remboursements de dettes relatifs principalement aux Activités Maintenues. Ainsi en 2015, les 695 K€ concernaient d'une part, un montant de 480 K€ venant solder l'échéancier de remboursement d'une avance conditionnée obtenue de Bpifrance destinée au financement du programme relatif à l'inécalcitol dans le cancer de la prostate hormono-résistant et un remboursement de 163 K€ relatif au prêt à taux zéro accordé également par Bpifrance destiné à un programme portant sur l'efficacité de l'inécalcitol dans le traitement du psoriasis. Le solde de ce prêt, soit 80 K€, a été remboursé.

Les opérations de financement menées par l'Activité Non Poursuivie affichent des montants peu significatifs qui se limitent en 2015 à un encaissement de 27 K€ relatif à une avance remboursable et en 2016, à un remboursement de 49 K€ venant solder une avance Coface de 180 K€ après abandon par celle-ci d'un montant de 131 K€ ainsi que de manière plus marginale, à un remboursement de découvert de 2 K€.

10.3 Conditions d'emprunts et de structure de financement

Au cours de la période présentée, le seul emprunt bancaire dont bénéficiait le Groupe était un prêt à taux zéro accordée par Bpifrance. Cet emprunt est soldé depuis juin 2016.
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). Comme indiqué au paragraphe 10.1.1 ci-dessus, le seul endettement financier du Groupe est constitué des dépôts de garantie encaissés au titre de la sous-location de locaux. Le Groupe se finance sur sa trésorerie disponible principalement issue des ressources financières détaillées au 10.1.2 ci-dessus.

10.4 Restrictions éventuelles à l'utilisation des capitaux

Il n'existe aucune restriction portant sur l'utilisation de ses capitaux par le Groupe.

10.5 Sources de financement attendues, nécessaires pour honorer les engagements

A la date d'enregistrement du présent Document de référence, la Société ne dispose pas d'un fonds de roulement net suffisant avant augmentation de capital pour faire face à ses obligations et à ses besoins de trésorerie d'exploitation des douze prochains mois.
Au regard de sa trésorerie disponible le 30 avril 2017, qui s'élève à 5 627 K€ [***mise à jour à venir à fin mai 2017***] et compte tenu :

- du futur remboursement en septembre 2017 du CIR qui a été comptabilisé au titre des Activités Maintenues pour l'exercice 2016, soit 596 K€, sachant que le CIR afférent à l'Activité Non Poursuivie s'élevant à 548 K€ sera également encaissé par la Société mais reversé à Hybrigenics SAS ; et
- des dépenses courantes générées par la poursuite des études cliniques en cours,

la Société a procédé à une revue spécifique de son risque de liquidité et considère à ce jour, ne pas être en mesure de faire face à ses échéances à venir au cours des 12 prochains mois. Ainsi, la Société estime être exposée à un risque de liquidité à compter de fin mars 2018.

Une réflexion est d'ores et déjà engagée sur les financements possibles à mettre en œuvre en vue de sécuriser la poursuite des activités au-delà de cette échéance. Une augmentation de capital est la voie privilégiée à ce jour sous réserve de conditions de marché favorables.

11. RECHERCHE ET DEVELOPPEMENT, BREVETS ET LICENCES

11.1 Activité de recherche et développement

HYBRIGENICS est une société biopharmaceutique qui a consacré la grande majorité de ses investissements et de ses dépenses à la recherche et au développement (R&D) de nouveaux médicaments anticancéreux, à l'acquisition de licences, et au dépôt et à l'enregistrement des brevets et marques 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 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'année 2016 s'établit à 3 559 milliers d'euros, répartis comme suit :

- dépenses de recherche 617 milliers d'euros

- dépenses de développement 2 941 milliers d'euros

11.3 Brevets et licences concédées

Le succès d'HYBRIGENICS dépend en grande 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, procédés et produits. HYBRIGENICS cherche également à étendre son portefeuille de technologies, procédés et produits par le biais de collaborations et d'accords de licences avec des tiers. Les brevets et licences constituent en effet des éléments fondamentaux de propriété intellectuelle pour la Société.

Hybrigenics dispose de l'entière jouissance de l'ensemble de ses brevets ; il n'existe par ailleurs aucun nantissement sur la propriété intellectuelle du groupe. Enfin, il est à noter qu'aucune procédure d'opposition n'est en cours concernant les brevets détenus ou exploités par 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, dûment signés avant toute discussion approfondie avec des partenaires potentiels.

11.3.1. Synthèse des brevets en pleine propriété

HYBRIGENICS dispose, en pleine propriété, de 11 familles de brevets représentant au total 270 brevets délivrés et 36 encore en cours d'examen, dans une quarantaine de pays ou groupement de pays couvrant systématiquement la France, les principaux pays européens, les Etats-Unis, le Canada, le Japon, la Chine, la Corée du Sud, l'Inde et l'Australie, ainsi que d'autres pays étrangers en fonction des familles de brevet (Russie, Mexique, Brésil, Nouvelle-Zélande, Singapour, Taïwan, etc.).

INTITULE DE LA FAMILLE DE BREVETS	*DESCRIPTION*	*TERRITOIRE COUVERT*	*DATE ESTIMEE D'EXPIRATION*
Inhibiteurs de cystéine- 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 une nouvelle classe de cibles thérapeutiques : les « ubuquitin-specific proteases » (USPs).	US + Europe + Japon et demandes PCT validées dans de nombreux pays	2026 (2029 aux Etats-Unis)
Nouveaux inhibiteurs de cystéines protéases et leurs applications thérapeutiques		US + Europe + Japon et demandes PCT validées dans de nombreux pays	2026
Nouveaux inhibiteurs tétracycliques de cystéines protéases et leurs applications thérapeutiques		US + Europe + Japon et demandes PCT validées dans de nombreux pays	2027 (2029 aux Etats-Unis)
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 en inhibant spécifiquement USP7.	US + Europe + Japon et demandes PCT validées dans de nombreux pays	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.	US + Europe + Japon et demandes PCT validées dans de nombreux pays	2032
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).	Brevet délivré aux Etats-Unis seulement	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".	US + Europe + Japon et demandes PCT validées dans de nombreux pays	Europe : 2030 Autres pays : 2031
New therapeutical uses of vitamin D analogs	Invention couvrant l'utilisation thérapeutique de fortes doses d'inécalcitol.	US + Europe et demandes PCT validées dans de nombreux pays	2030 (2031 aux Etats-Unis)
New tablets 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 + Japon et demandes PCT en cours d'examen	2031
New soft gel capsules of 14-epi-analogues of vitamin D and LCT		Europe + Japon et demandes US et PCT en cours d'examen	2031
New drinkable solutions of 14-epi-analogues of vitamin D and PPG		Demandes US et PCT en cours d'examen	2031
NOMBRE TOTAL DE BREVETS	**11 familles, total d'environ 340 demandes déposées et 270 brevets délivrés:** ➢ **9 brevets américains,** ➢ **9 brevets européens, chacun validé en moyenne dans 21 pays,** ➢ **8 brevets japonais,** ➢ **56 brevets délivrés dans 14 autres pays dont Chine, Inde, Corée du Sud, Russie, Israël, Canada, Mexique, Australie et Nouvelle-Zélande.**		

11.3.2. Synthèse des brevets rétrocédés à HYBRIGENICS par Servier

Trois familles de brevets couvrant des fragments de cibles thérapeutiques dans le domaine de la mort cellulaire programmée (apoptose), initialement déposées en copropriété 50/50 avec Servier, avaient été rétrocédées à titre gratuit à HYBRIGENICS en pleine propriété en février 2012. En l'absence d'utilisation pratique ou de développement thérapeutique que ce soit par Servier ou par HYBRIGENICS, les annuités des brevets délivrés n'ont pas été renouvelées et les demandes encore en cours d'examen ont été abandonnées.

11.3.3. Synthèse des licences concédées

- 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.

- Un accord de licence de savoir-faire et de collaboration de recherche conclu en septembre 2011 entre HYBRIGENICS et le groupe pharmaceutique Servier prévoit la concession par la Société sur certains de 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 en date du 2 juin 2011, HYBRIGENICS a accordé au groupe Bio-Techne, qui regroupe les sociétés Tocris Cookson, Boston Biochem et R&D Systems, une licence mondiale non exclusive pour la fabrication et exclusive pour la vente comme produit de recherche de laboratoire (à l'exclusion de toute utilisation chez l'homme) de son composé breveté HBX 41,108, un inhibiteur d'USP. Cette licence court jusqu'à l'expiration du dernier des brevets couvrant le composé concerné : 2029 aux Etats-Unis et 2026 pour le reste du monde. En contrepartie des droits concédés par la Société, Bio-Techne verse, chaque semestre, des redevances calculées sur le montant des ventes d'HBX 41,108, seul ou en kit.

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 évènements 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 Théramex

Parallèlement au contrat de licence conclu avec les universités de Louvain et de Gand, la société Théramex 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, Théramex a reçu 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 de l'inclusion du premier patient en Phase I en 2006, et encore 400 000 euros hors txes lors de l'inclusion du premier patient en Phase II en 2007. Ce contrat de licence de savoir-faire est entré en vigueur le 25 novembre 2005 et a expiré le 7 juillet 2014.

Par ailleurs, la société Théramex 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 Théramex 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, Théramex 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 Théramex 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 le 4 décembre 2020.

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 50 noms de domaines pour couvrir l'ensemble de ses activités (notamment hybrigenics, hybrigenics-pharma, hybrigenics-services, inécalcitol, helixio) déclinés en .fr, .com, eu et autres postfixes nationaux.

En outre, la Société possède un portefeuille composé de 14 marques déposées en France, dans l'Union Européenne, aux Etats-Unis et/ou dans d'autres territoires internationaux. Sont notamment protégées, sous leur forme nominale ou figurative, les marques HYBRIGENICS, ULTIMATE YCH, PIM, SID, PBS predicted biological score, PIMBuilder, PIMViewer, SIDViewer, ProteinViewer, Interaction Viewer, PIMWALKER, HELIXIO, X et Y.

Les marques HYBRIBODY, ULTIMATE Y2H, YCHEMH et PIMRider ont été cédées à HYBRIGENICS Services SAS le 22 décembre 2016 pour un montant de 75.947 euros.

12. INFORMATIONS SUR LES TENDANCES

12.1 Tendances ayant affecté les activités de l'émetteur depuis le 31 décembre 2016

Le 13 mars 2017, Hybrigenics a annoncé un recentrage stratégique de la Société sur la R&D biopharmaceutique avec en corollaire la cession du contrôle de la filiale Hybrigenics Services à ses dirigeants et managers-clés.
Considérant le succès de sa collaboration de recherche avec Servier dans le domaine des protéases spécifiques de l'ubiquitine, le lancement de l'étude clinique de Phase II de l'inécalcitol dans la Leucémie Myéloïde Aiguë (LMA) en France et aux États-Unis et les résultats intermédiaires encourageants de l'étude clinique de Phase II de l'inécalcitol dans la Leucémie Myéloïde Chronique (LMC) en France, HYBRIGENICS souhaite désormais concentrer ses efforts sur la R&D biopharmaceutique.
Dans cette perspective stratégique, HYBRIGENICS S.A. a cédé le contrôle d'Hybrigenics Services S.A.S., filiale dédiée aux services scientifiques protéomiques. La société holding dénommée Biofiteam, regroupant le Président d'Hybrigenics Services, son Directeur général délégué, six de ses managers-clés et Monsieur Albert Saporta, administrateur indépendant d'Hybrigenics, s'est portée acquéreuse de 75,8% des actions d'Hybrigenics Services pour un montant total maximal de 796.000 euros, incluant 196.000 euros de paiement initial et trois paiements d'un montant maximal de 200.000 euros chacun, payables sous réserve d'un certain niveau de résultat net d'Hybrigenics Services lors des exercices comptables 2018, 2019 et 2020.
Une expertise indépendante réalisée par YCC Audit & Conseil a abouti à l'établissement d'une attestation d'équité des conditions de cette cession. Hybrigenics S.A. conserve 20% du capital d'Hybrigenics Services. Les 4,2% du capital déjà détenus par le personnel d'Hybrigenics Services ne sont pas concernés par l'opération. Un pacte d'actionnaires vient également d'être signé entre l'ensemble des actionnaires d'Hybrigenics Services prévoyant les dispositions usuelles de non-concurrence, de droits d'entraînement, de préemption et, notamment, de sortie totale en cas de rachat ultérieur éventuel partiel ou total d'Hybrigenics Services par un tiers. En revanche, aucune disposition ne pourra obliger Hybrigenics à accroître sa participation au-delà de 20%.

12.2 Éléments susceptibles d'influencer les perspectives de l'émetteur

La stratégie d'HBRIGENICS consiste désormais à se recentrer sur les progrès de sa R&D pharmaceutique focalisée contre les maladies prolifératives.
La prochaine phase déterminante pour la Société sera sa capacité à mener à terme les deux essais cliniques actuellement en cours, les dates de fin d'étude étant estimées au second semestre 2018 pour l'une (CML), et au premier semestre 2019 pour l'autre (AML).

13. PREVISIONS OU ESTIMATIONS DE BENEFICES

La Société n'entend pas faire de prévisions ou d'estimations de bénéfices.

14. ORGANES D'ADMINISTRATION, DE DIRECTION ET DE SURVEILLANCE 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. Il tient compte du renouvellement pour deux ans, proposé à l'assemblée générale du 30 juin 2017, du mandat des quatre administrateurs dont le mandat prenait fin à l'AGO statuant sur les comptes de l'exercice clos le 31/12/2016.

Nom, prénom ou dénomination sociale	Date de première nomination	Date d'échéance du mandat	Fonction exercée dans la Société
Alain MUNOZ	30/09/2011	AGO statuant sur les comptes de l'exercice clos le 31/12/2018	Président du Conseil d'Administration
Piet SERRURE	13/04/2012	AGO statuant sur les comptes de l'exercice clos le 31/12/2018	Administrateur indépendant
Rémi DELANSORNE	15/10/2007	AGO statuant sur les comptes de l'exercice clos le 31/12/2018	Administrateur Directeur Général
Albert SAPORTA	04/12/2012	AGO statuant sur les comptes de l'exercice clos le 31/12/2018	Administrateur indépendant
Mogens VANG RASMUSSEN	10/12/2014	AGO statuant sur les comptes de l'exercice clos le 31/12/2017	Administrateur indépendant

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 Autres mandats actuellement exercés par les membres du Conseil d'administration et la Direction à l'extérieur de la Société

Nom, prénom ou dénomination sociale	Nature du mandat	Société
Piet SERRURE	Administrateur indépendant	BeCap, Belgique Finco, Belgique
Rémi DELANSORNE	Néant	Néant
Alain MUNOZ	Administrateur indépendant	Zealand Pharma, Danemark Valneva, France
	Gérant	Science Business and Management, France
Albert SAPORTA	Membre du Conseil de surveillance	Fabentech
	Président et administrateur	Alyatec
	Gérant	ASAP
Mogens VANG RASMUSSEN	Néant	Néant

14.1.3 Autres mandats exercés au cours des 5 derniers exercices mais ayant cessé à ce jour

Nom, prénom ou dénomination sociale	Nature du mandat	Autres mandats et fonctions exercés en-dehors de la Société
Piet SERRURE	Administrateur	BioTie, Finland Connect Group, Belgium Europe Unlimited, Belgium Visys, Belgium TechTour, Switzerland Rendex, Belgium Wichard, France PBL, France Becap I LLC, USA Becap I LP, USA Peptisyntha, Belgium Novaedes, Belgium
Rémi DELANSORNE	Néant	Néant
Alain MUNOZ	Administrateur	Medesis Pharma, France Novagali Pharma, France
Albert SAPORTA	Président-Directeur général	Groupe Stallergènes Stallergènes Ibérica SA Stallergènes Belgium SA
	Président	Stallergenes AG (Suisse)
	Administrateur	Stallergenes SA (France) Stallergènes Spolska Sp. zo.o. (Pologne) Stallergenes Italia srl Stallergenes Inc (US) Alergovet SL
Mogens VANG RASMUSSEN	Administrateur	Pila Pharma AB, Suède

14.1.4 Profils des membres du Conseil d'administration et de la Direction

Docteur Alain MUNOZ - Président du Conseil d'Administration

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, et siège au Conseil d'administration de plusieurs sociétés de biotechnologies.

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 - Administrateur indépendant

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 d'EVCA et a été Président de la Belgian Venturing Association.

Monsieur Albert SAPORTA – Administrateur indépendant

Mr. Saporta est diplômé de l'ESSEC - Paris et de la Harvard Business School (PMD). Il a rejoint le groupe Mérieux en 1977 au sein duquel il a occupé de nombreuses fonctions telles que Directeur financier de l'Institut Mérieux, Directeur Europe de Pasteur-Mérieux sérums & vaccins et Directeur du Développement International de Pasteur-Mérieux-Connaught.
Puis, en 1999, il prend les rênes de Stallergenes en tant que Président-Directeur Général pour développer cette société biopharmaceutique spécialisée dans l'immunothérapie allergénique. Sous sa direction jusqu'en 2011, les revenus de Stallergenes ont été multipliés par 7 et sa capitalisation boursière par 20. Arès Life Sciences a fait l'acquisition de Stallergenes en 2010.

Monsieur Mogens VANG RASMUSSEN – Administrateur indépendant

M. Mogens Vang Rasmussen est diplômé d'un Mastère en Economie de l'Université de Copenhague et a suivi plusieurs formations de dirigeant à l'INSEAD et à la Stanford Business School. Il a commencé sa carrière en 1983 chez Novo Nordisk et occupé des fonctions de contrôle de gestion et de relations investisseurs, d'abord au siège danois puis à New-York pour toutes les activités nord-américaines. En 1994, il rejoint Tele Danmark (maintenant TDC) comme vice-président, économiste senior. En 1999, il est recruté comme directeur financier par MediCult où il est promu directeur général. De 2003 à 2010, M. Mogens Vang Rasmussen a travaillé chez Zealand Pharma où, en dernier, il occupait les fonctions cumulées de directeur financier et de directeur des opérations. En 2010, il fonde sa société de conseil, Ibenfeldt Consulting, et remplit des missions de longue durée en tant que directeur financier de transition, notamment chez Serodus A/S et Urodan ApS.

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 les contrats suivants qui constituent des conventions réglementées et qui ont été autorisées par le Conseil d'Administration ou qui ont 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 ces conventions) :

- contrat de consultant avec Becap, société dont Monsieur Piet SERRURE, administrateur de la Société, est administrateur ;
- contrat de consultant avec Science, Business and Management, société dont Monsieur Alain MUNOZ, administrateur de la Société, est gérant.
- Contrat de consultant avec la société ASAP, dont Monsieur Albert SAPORTA, administrateur d'Hybrigenics, est gérant
- Convention conclue avec M. Rémi DELANSORNE, Directeur général d'Hybrigenics, au titre de son indemnité de départ. Cette indemnité de départ en cas de révocation s'élève à 24 mois de rémunération mensuelle fixe brute.

La Société n'a supporté aucune charge au titre de ces contrats sur l'exercice 2016.

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 des mandataires sociaux

L'information en matière de rémunération des mandataires sociaux est établie en se référant à la « *Position - recommandation AMF - Guide d'élaboration des documents de référence adapté aux valeurs moyennes – DOC- 2014-14* » de l'AMF, mis à jour le 13 avril 2015 contenant la « recommandation relative à l'information à donner sur les rémunérations des mandataires sociaux ».

Le mandat de Monsieur Rémi Delansorne est fixé annuellement par le Conseil d'administration sur proposition du Comité des rémunérations. Sa rémunération variable dépend de l'atteinte d'objectifs précis, soit quantitatifs proportionnels aux revenus et/ou à la rentabilité des activités de service et/ou aux financements obtenus et/ou à la trésorerie résiduelle en fin de période, soit qualitatifs liés à la réalisation ou non d'évènements importants pour la Société (signature de contrats ; obtention de décisions définitives (désignation de médicament orphelin, autorisation d'essai clinique, publications scientifiques à comité de lecture, délivrance de brevets…)). Ces objectifs sont fixés en début d'année par le conseil d'administration sur proposition du comité des rémunérations.

TABLEAU N°1

Tableau de synthèse des rémunérations et des options et actions attribuées à chaque dirigeant mandataire social		
	Exercice 2015	**Exercice 2016**
Rémi DELANSORNE, Directeur général		
Rémunérations dues au titre de l'exercice *(détaillées au tableau suivant)*	387 152	445 931
Valorisation des rémunérations variables pluriannuelles attribuées au cours de l'exercice	0	0
Valorisation des options attribuées au cours de l'exercice (détaillées au tableau 4)	0	42 719
TOTAL	387 152	488 650

Tableau de synthèse des rémunérations et des options et actions attribuées à chaque dirigeant mandataire social		
	Exercice 2015	**Exercice 2016**
Alain MUNOZ, président du Conseil d'administration à partir du 1er juillet 2015		
Rémunérations dues au titre de l'exercice *(détaillées au tableau suivant)*	47 500	60 000
Valorisation des rémunérations variables pluriannuelles attribuées au cours de l'exercice	0	0
Valorisation des options attribuées au cours de l'exercice (détaillées au tableau 4)	35 773	0
TOTAL	83 273	60 000

TABLEAU N°2

Rémi Delansorne, Directeur Général et administrateur	**Exercice 2015**		**Exercice 2016**	
	Montants dus	**Montants versés**	**Montants dus**	**Montants versés**
Rémunération fixe	278 983	278 983	270 705	270 705
Rémunération variable annuelle (1)	72 000	72 000	94 500	94 500
Rémunération variable pluriannuelle	0	0	0	0
Rémunération exceptionnelle (2)	0	0	47 250	47 250
Jetons de présence	30 000	32 500	30 000	30 000
Avantage en nature (3)	3 669	3 669	3 476	3 476
Total	**384 652**	**387 152**	**445 931**	**445 931**

Alain Munoz, Président du Conseil d'administration	**Exercice 2015**		**Exercice 2016**	
	Montants dus	**Montants versés**	**Montants dus**	**Montants versés**
Rémunération fixe	0	0	0	0
Rémunération variable	0	0	0	0
Rémunération variable pluriannuelle	0	0	0	0
Rémunération exceptionnelle	0	0	0	0
Jetons de présence	60 000	47 500	60 000	60 000
Avantage en nature (3)	Néant		Néant	
Autres rémunérations (4)	0	0	0	0
Total	**60 000**	**47 500**	**60 000**	**60 000**

(1)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 en est réalisée chaque année par le comité des rémunérations.

(2) rémunération due à l'autorisation obtenue du démarrage de l'étude clinique aux USA dans des délais très courts

(3) avantage lié à un véhicule

(4) Contrat de consultance (convention réglementée) :
Paiement d'honoraires à hauteur de 1 500 euros par jour de travail

TABLEAU N°3

Administrateurs	Fonction	Montants versés en 2015	Montants versés en 2016
Piet Serrure	Administrateur		
Jetons de présence		32 500	30 000
Autres rémunérations *		0	0
Mogens Vang Rasmussen	Administrateur		
Jetons de présence		20 000	30 000
Autres rémunérations *		0	0
Albert Saporta	Administrateur		
Jetons de présence		32 500	30 000
Autres rémunérations *		3 200	0

* Contrat de consultance (convention réglementée)

Par ailleurs, la Société rembourse aux administrateurs les frais de déplacement relatifs aux réunions du Conseil d'administration.

TABLEAU N°4

Dirigeant mandataire social	Date du plan	Nature des options	Nombre d'options attribuées durant l'exercice	Prix d'exercice	Période d'exercice
Rémi Delansorne, Directeur général	18/02/2016	Option d'achat	75 000	0,84	10 ans à compter de leur date d'attribution

TABLEAU N°5

Néant

TABLEAU N°6

Néant

TABLEAU N°7

Néant

TABLEAU N°8

HISTORIQUE DES ATTRIBUTIONS D'OPTIONS DE SOUSCRIPTION OU D'ACHAT D'ACTIONS					
INFORMATION SUR LES OPTIONS DE SOUSCRIPTION OU D'ACHAT					
Type d'outil	Option d'achat	Option d'achat	Bon de souscription	Bon de souscription	Bon de souscription
Date d'assemblée	20/06/2014	25/06/2015	07/06/2012	20/06/2014	25/05/2015
Date du conseil d'administration	10/12/2014	18/02/2016	27/03/2013	10/12/2014	18/12/2015
Nombre total d'actions (2) pouvant être souscrites ou achetées, dont le nombre pouvant être souscrites ou achetées par :	300 000	400 000	315 000	275 000	225 000
Les mandataires sociaux (3)	60 000	75 000	210 000	200 000	225 000
Rémi Delansorne, Directeur général	60 000	75 000			
Alain Munoz, Président			70 000	50 000	75 000
Piet Serrure			70 000	50 000	50 000
Albert Saporta			70 000	50 000	50 000
Mogens Vang Rasmussen				50 000	50 000
Point de départ d'exercice des options	10/12/2014	18/02/2016	27/03/2013	10/12/2014	18/12/2015
Date d'expiration	09/12/2024	17/02/2026	26/03/2023	09/12/2024	17/12/2025
Prix de souscription ou d'achat *(4)*	1,72 €	0,84 €	0,15 € par bon 0,95 € par action	0,28 € par bon 1,84 € par action	0,05 € par bon 1,08 € par action
Modalités d'exercice (lorsque le plan comporte plusieurs tranches) (5)	10% des options exerçables 12 mois après leur attribution ; 20% des options exerçables 2 ans après leur attribution ; 30% des options exerçables 3 ans après leur attribution ; 40% des options exerçables 4 ans après leur attribution.	10% des options exerçables 12 mois après leur attribution ; 20% des options exerçables 2 ans après leur attribution ; 30% des options exerçables 3 ans après leur attribution ; 40% des options exerçables 4 ans après leur attribution.	1 bon = 1 action	1 bon = 1 action	1 bon = 1 action
Nombre d'actions souscrites à la date du présent rapport	0	0	0	0	0
Nombre cumulé d'options de souscription ou d'achat d'actions annulées ou caduques	0	0	0	0	0
Options de souscription ou d'achat d'actions restantes en fin d'exercice	60 000	75 000	210 000	200 000	225 000

TABLEAU N°9

Exercice 2016	Nombre total d'options attribuées / d'actions souscrites ou achetées	Prix d'exercice	Option d'achat d'actions
Options consenties, durant l'exercice, par l'émetteur et toute société comprise dans le périmètre d'attribution des options, aux dix salariés non mandataires de l'émetteur et de toute société comprise dans ce périmètre, dont le nombre d'options ainsi consenties est le plus élevé (information globale)	259 000 stock options	0,84	
Options détenues sur l'émetteur et les sociétés visées précédemment, levées, durant l'exercice, par les dix salariés non mandataires de l'émetteur et de ces sociétés, dont le nombre d'options ainsi achetées ou souscrites est le plus élevé (information globale)	0		0

Au titre de l'exercice 2015 : Néant.

TABLEAU N°10

INFORMATION SUR LES ACTIONS ATTRIBUEES GRATUITEMENT										
Date d'assemblée	20/06/2006	20/06/2006	20/06/2006	20/06/2006	29/06/2009	29/06/2009	29/06/2009	25/06/2010	25/06/2010	07/06/2012
Date du conseil d'administration	21/09/2006	08/02/2007	26/04/2007	05/02/2008	25/09/2009	01/03/2010	25/06/2010	06/08/2010	03/02/2012	27/03/2013
Nombre total d'actions attribuées gratuitement dont le nombre attribuées à :	367 500	12 600	196 400	25 600	10 020	45 155	202 060	14 500	15 000	17 500
Les mandataires sociaux										
Daan Ellens	25 000		25 000				14 500			
Rémi Delansorne	139 000	12 600	25 400	15 600	10 020	10 155		14 500	15 000	17 500
Date d'acquisition des actions	20/09/2008	07/02/2009	25/04/2009	04/02/2010	24/09/2009	29/02/2012	24/06/2012	05/08/2012	02/02/2014	26/03/2015
Date de fin de période de conservation	20/09/2010	07/02/2011	25/04/2011	04/02/2012	24/09/2011	28/02/2014	24/06/2014	05/08/2014	02/02/2016	25/03/2017
Actions définitivement actives	oui	oui	oui	oui	oui	oui	non	oui	oui	oui
Nombre cumulé d'actions annulées ou caduques							14 500			

TABLEAU N°11

Tableau 11 **Informations supplémentaires sur les conditions de rémunération et autres avantages consentis au Directeur général**

	Contrat de travail		Régime de retraite supplémentaire		Indemnités ou avantages dus ou susceptibles d'être dus à raison de la cessation ou du changement de fonctions		Indemnités relatives à une clause de non concurrence	
	oui	non	oui	non	oui	non	oui	non
Président du Conseil d'administration - M. Alain Munoz		X		X		X		X
Directeur général - Rémi Delansorne		X		X	X*			X

* la convention signée le 10 décembre 2014 entre la Société et M. Rémi Delansorne, Directeur Général, prévoit une indemnité de départ équivalente à 24 mois de rémunération mensuelle fixe brute, en cas de révocation.

15.2 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.
La Société n'a pas accordé de primes d'arrivée ni de départ à ces personnes, à l'exception de l'indemnité décrite dans le tableau n°11 du paragraphe 15.1 du présent Document de référence.

15.3 BSA ou BSPCE ou autres titres donnant accès au capital attribués aux mandataires sociaux

Se reporter aux paragraphes 15.1 (tableau 8) et 17.2.

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***

La composition et les informations relatives aux membres du Conseil d'Administration de la Société font l'objet des développements présentés au chapitres 14 « Organes d'administration, de direction et de surveillance » et 21.2 « Acte constitutif et statuts » du présent Document de référence.

16.2 Contrats de services entre les membres des organes de direction et d'administration et la Société

A l'exception des conventions suivantes (décrites 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 Becap, société dont Monsieur Piet SERRURE, administrateur de la Société, est administrateur ;
- Contrat de consultant conclu avec Sciences, Business and Management, société dont Monsieur Alain MUNOZ, administrateur de la société avant le 25 juin 2015, et désormais Président du Conseil d'administration, est le gérant ;
- Contrat de consultant conclu avec ASAP, société dont Monsieur Albert SAPORTA, administrateur de la société, est le gérant.

La Société n'a supporté aucune charge au titre de ces contrats sur l'exercice 2016.

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 composés 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. La rémunération variable des personnes clés de la Société dépend de l'atteinte d'objectifs précis, soit quantitatifs proportionnels aux revenus et/ou à la rentabilité des activités de service et/ou aux financements obtenus et/ou à la trésorerie résiduelle en fin de période, soit qualitatifs liés à la réalisation ou non d'évènements importants pour la Société, qui ont été dans le passé la signature de contrats comme ceux concernant Servier, Dualsystems ou Imaxio, ou l'obtention de décisions définitives (désignation de médicament orphelin, autorisation d'essai clinique, publications scientifiques à comité de lecture, délivrance définitive de brevets…). Ces objectifs sont fixés en début d'année par le conseil d'administration sur proposition du comité des rémunérations et éventuellement révisés en septembre.

Les règles de fixation des rémunérations fixe et variable des dirigeants ne sont pas modifiées en 2017 par rapport à 2016. La rémunération variable peut atteindre 30% ou 40% de la rémunération fixe selon les dirigeants, en fonction essentiellement du nombre de patients recrutés dans l'année et des montants perçus par la société en termes de financements ou de revenus de partenariat. En cas de surperformance, une prime exceptionnelle pouvant atteindre 15% ou 20% de la rémunération fixe peut être allouée. En tout état de cause, la rémunération variable ne peut pas dépasser, selon les dirigeants, 45% ou 60% de la rémunération fixe.

Le comité des rémunérations s'est réuni deux fois en 2015, une fois en 2016.

Composition actuelle du comité :
- Alain MUNOZ, Président
- Albert SAPORTA
- Piet SERRURE

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.

Le comité d'audit d'est tenu deux fois sur chacun des exercices 2015 et 2016, à l'occasion de l'établissement des comptes semestriels et annuels.

Composition actuelle du Comité :
- Mogens VANG RASMUSSEN, Président
- Piet SERRURE
- Rémi DELANSORNE, invité
- Guillaume FLOCH (directeur financier), invité

Le commissaire aux comptes est régulièrement invité lorsque le sujet du comité porte sur l'approbation des comptes annuels et semestriels.

16.4 Déclaration relative au gouvernement d'entreprise

La Société se réfère au Code de gouvernement d'entreprise pour les valeurs moyennes et petites tel qu'il a été publié en septembre 2016 par Middlenext et validé en tant que code de référence par l'AMF (accessible sur le site www.middlenext.com), dans la mesure où elle applique déjà certaines recommandations et lorsque les principes qu'il contient sont compatibles avec l'organisation, la taille, les moyens et la structure actionnariale de la Société.

Recommandations du Code MiddleNext	Adoptée	Sera adoptée	En cours de réflexion	Ne sera pas adoptée
Le pouvoir de surveillance				
R1 Déontologie des membres du conseil	X			
R2 Conflits d'intérêts	X			
R3 Composition du conseil - Présence de membres indépendants	X			
R4 Information des membres du conseil	X			
R5 Organisation des réunions du conseil et des comités	X			
R6 Mise en place de comités	X			
R7 Mise en place d'un règlement intérieur du conseil			X(1)	
R8 Choix de chaque membre du conseil	X			
R9 Durée des mandats des membres du conseil	X			
R10 Rémunération des membres du conseil	X			
R11 Mise en place d'une évaluation des travaux du conseil	X			
R12 Relation avec les actionnaires	X			
Le pouvoir exécutif				
R13 Définition et transparence de la rémunération des dirigeants mandataires sociaux	X			
R14 Préparation de la succession des dirigeants				X(2)
R15 Cumul contrat de travail et mandat social	X			
R16 Indemnités de départ	X			
R17 Régimes de retraite supplémentaire	X			
R18 Stock-options et attribution gratuite d'actions	X(3)			X(4)
R19 Revue des points de vigilance	X			

(1) les statuts de la Société précisent le fonctionnement du Conseil. La Société envisage toutefois la mise en place d'un règlement intérieur dans un horizon de 12 mois.

(2) Compte tenu de la structure actionnariale de la Société et de la séparation des fonctions de Président et de Directeur général, cette recommandation ne s'applique pas à la Société

(3) R18 : la Société a accordé deux plans de stock-options en 2015 et 2016 et dispose d'autorisations pour en mettre en place d'autres d'ici au 24 août 2018 ; le renouvellement de ces autorisations sera soumis en temps utile aux actionnaires.

(4) R18 : la Société a déjà accordé plusieurs plans d'actions gratuites entre 2006 et 2012, ne dispose plus d'autorisations pour en attribuer d'autres et ne compte pas soumettre de nouvelles autorisations en ce sens aux actionnaires.

✓ ***Administrateurs indépendants***

Messieurs Piet SERRURE, Alain MUNOZ, Albert SAPORTA et Mogens Vang RASMUSSEN 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.

Des contrats de services perdurent entre certains administrateurs et la Société (se reporter au paragraphe 16.2 et au chapitre 19) ; dans le passé ils ont pu donner lieu à des facturations ponctuelles et de montant non significatif ; au titre de l'exercice 2016, aucun montant n'a été facturé à la Société.

Ces quatre 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 document de référence, la Société ne dispose pas de 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 2016, le Conseil d'Administration s'est réuni à neuf reprises (cinq en 2015).

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 termine sur la session « exécutive ».

Le taux de participation des administrateurs aux différents conseils s'étant tenu en 2016 est de 98,1 % (contre 89,6 en 2015).

✓ ***Contrôle interne***

Les actions de la Société n'étant pas admises aux négociations sur un marché réglementé, le Président du Conseil d'administration n'est pas tenu d'établir de rapport relatif aux procédures de contrôle interne et de gestion des risques mises en œuvre par la Société, conformément à l'article L 225-68 du Code de Commerce.

La Société a cependant mis en place un certain nombre de procédures internes lui garantissant un niveau de contrôle interne satisfaisant sur les points suivants :

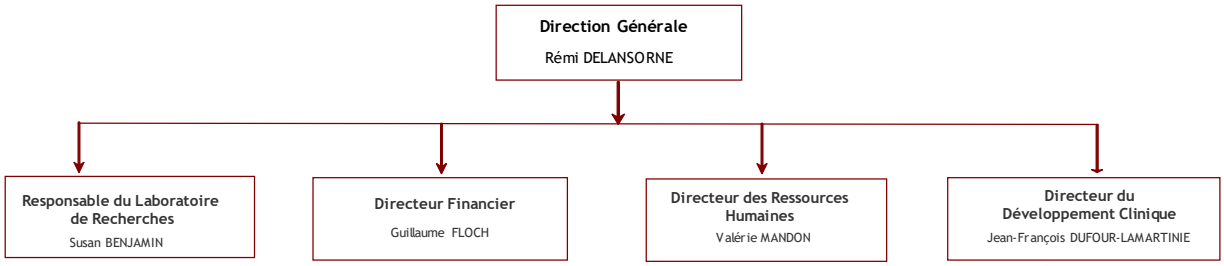
- Fiabilité de l'information comptable et financière
- Optimisation et sécurisation des opérations en conformité avec les lois et réglementations applicables
- Sécurité des personnels et des actifs.

A titre d'exemples, 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 Effectif et ressources humaines

✓ ***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 trente 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.

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 revente 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.

Valérie MANDON – Directrice 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.

✓ ***Organisation des activités de la Société***

HYBRIGENICS SA abrite ses directions générale, financière, juridique et administrative et gère ses activités de R&D dans ses locaux principaux situés à Paris. HYBRIGENICS Pharma Inc., sa filiale américaine héberge l'activité de gestion d'études cliniques aux Etats-Unis.

La grande majorité des activités de Développement est sous-traitée auprès de firmes spécialisées en essais cliniques, en production de principe actif, 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, si la Recherche de découverte de médicament, à savoir les validations et criblages de nouvelles cibles thérapeutiques et de nouvelles molécules, est exclusivement réalisée en interne, les synthèses chimiques et les études

in vivo sont sous-traitées à des firmes privées ou à des laboratoires académiques sous contrat de propriété exclusive des résultats revenant à HYBRIGENICS, qui ne possède pas les installations nécessaires.

La division Helixio, dédiée à la prestation de services scientifiques génomiques, est un second établissement d'HYBRIGENICS SA basé à Clermont-Ferrand au sein de la même structure juridique.

✓ ***Effectifs***

L'effectif s'élevait, au 31 décembre 2016, à 57 personnes, dont 39 correspondant à Hybrigenics Services. Suite à la cession des activités des deux filiales dédiées aux services protéomiques, l'effectif au 31 mars 2017 est de 20 personnes, essentiellement des cadres (16 personnes).

✓ ***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 consiste généralement à embaucher des candidats disposant d'ores et déjà d'une expérience certaine, soit dans les thèmes de recherche étudiés dans son laboratoire, soit dans les indications thérapeutiques dans lesquelles son produit, l'inécalcitol, est développé.

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. A part quelques stagiaires, la totalité des salariés de la Société travaillent sous contrat à durée indéterminée, En ce qui concerne la politique de rémunération, ces contrats de travail prévoient tous des compléments de rémunération variables déterminés en fonction de l'atteinte d'objectifs.

Par ailleurs, des attributions de stock-options d'actions d'HYBRIGENICS sont réalisées à intervalles réguliers dans un souci de motivation des équipes.

✓ ***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 1er 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 Participations et stock-options des membres du conseil d'administration

	Nombre d'actions	Valeurs mobilières donnant accès au capital		Nombre d'actions total	% de capital	
		Nombre et type de valeurs mobilières attribuées	Nombre d'actions susceptibles de résulter de leur exercice		Total détenu à ce jour	Total dilué
Membres du Conseil d'administration						
Alain MUNOZ Président	0	195 000 BSA	195 000	195 000	0,00%	0,53%
Rémi DELANSORNE Directeur général	233 764	135 000 Stock-options	135 000	368 764	0,65%	1,00%
Piet SERRURE	0	170 000 BSA	170 000	170 000	0,00%	0,46%
Albert SAPORTA	0	170 000 BSA	170 000	170 000	0,00%	0,46%
Mogens VANG RASMUSSEN	0	100 000 BSA	100 000	100 000	0,00%	0,27%

17.3 Intéressement des salariés

17.3.1 Contrats d'intéressement et de participation

Néant

17.3.2 Options de souscription et d'achat d'actions consenties aux salariés non mandataires sociaux

Un premier plan d'options de souscription d'actions a démarré en décembre 2014 et concerne 16 salariés pour un total de 240 000 options à un prix d'exercice de 1,72 euros. Ce plan fonctionne de la même manière que celui décrit au paragraphe 15.1 du présent document.

Un deuxième plan d'option de souscription a démarré en février 2016 et concerne 20 salariés pour un total de 400 000 options à un prix d'exercice de 0,84 euro. Ce plan fonctionne de la même manière que celui décrit au paragraphe 15.1 du présent document.

17.3.3 Attribution d'actions gratuites

Il n'a pas été attribué d'actions gratuites au cours des trois dernières années et aucune autorisation d'attribution nouvelle n'est plus en cours de validité

18. PRINCIPAUX ACTIONNAIRES

18.1 Répartition du capital et des droits de vote

A la connaissance de la Société, la répartition du capital et des droits de vote de la Société est la suivante au 31 mai 2017 :

Actionnaires	Nombre d'actions	% en capital et en droits de vote
LSP	866 596	2,4%
Fondateurs, managers & salariés	839 735	2,3%
Fonds historiques	627 240	1,8%
Autres fonds	2 083 888	5,8%
Autodétention (contrat de liquidité)	70 565	0,2%
Flottant	31 307 974	87,5%
Total	**35 795 998**	100,0%

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

18.2 Droits de vote des principaux actionnaires

Dans les Assemblées générales ordinaire et extraordinaire de la Société, chaque action donne droit à une voix.

18.3 Contrôle de l'émetteur

A la date d'enregistrement du présent Document de référence, aucun actionnaire (seul ou de concert) ne contrôle la Société. Le premier actionnaire de la société est le family office PRADEYROL Développement, qui détient 3,6 % 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 Contrat de liquidité

Le 22 décembre 2015 décembre 2015 la Société a signé un contrat de liquidité avec le prestataire de services d'investissement Gilbert Dupont, mis en place sur la base d'un montant en espèces dédié de 120 K€.

19. OPERATIONS AVEC DES APPARENTES

19.1 Conventions réglementées

Les conventions réglementées conclues au cours d'exercices précédents et qui se poursuivent encore à la date du présent document sont les suivantes :

- Contrat de consultant conclu le 31 décembre 2012 avec BECAP, société dont Monsieur Piet SERRURE, Administrateur de la Société, est administrateur.

Le contrat prévoit que la société BECAP conseillera et assistera Hybrigenics sur les projets de développement en matière de stratégie financière, de fusions et d'acquisitions. Il avait été établi pour une durée de 6 mois, renouvelable par accord des parties.
Au cours des exercices 2015 et 2016, la Société n'a pas eu d'activité avec la société BECAP ;

- Contrat de consultant conclu en date du 7 février 2013, pour 6 mois renouvelables par tacite reconduction, avec Science, Business et Management, société dont Monsieur Alain Munoz est gérant,

Le contrat prévoit un tarif journalier de 1500 €/jour, plafonné à 5 jours par mois.
Cette société assiste et conseille Hybrigenics sur ses projets de développements cliniques.
La Société n'a pas eu d'activité avec la société SBM au cours des exercices 2015 et 2016 ;

- Contrat de consultance avec la société ASAP, en date du 7 février 2014, dont Monsieur Albert SAPORTA, administrateur d'Hybrigenics, est le gérant, pour des prestations de coaching.

Au titre de l'exercice 2015, les honoraires se sont élevés à 3 200 euros. Au titre de l'exercice 2016 la Société n'a pas eu d'activité avec ASAP, les prestations au titre de cet accord étant achevées ;

- Indemnité de départ pour Monsieur DELANSORNE

Le 10 décembre 2014 a été conclue une convention entre la Société et M. DELANSORNE, son directeur général, afin que ce dernier puisse percevoir une indemnité de départ équivalente à vingt-quatre mois de rémunération mensuelle fixe brute en cas de révocation.

Sur la période historique présentée il n'a pas été mis en place de nouvelles conventions réglementées. Les rapports spéciaux du commissaire aux comptes sont présentés ci-après.

Par ailleurs, le 21 décembre 2016, le conseil d'administration (hormis Monsieur Albert Saporta qui n'a pas pris part à la discussion) a donné mandat au directeur général pour explorer toutes solutions applicables aux opérations d'Hybrigenics Services, ce qui a débouché le 13 mars 2017 sur la cession par la Société de 75,8% des actions d'Hybrigenics Services à Biofiteam, une société holding regroupant les dirigeants et collaborateurs-clés d'Hybrigenics Services ainsi que Monsieur Albert Saporta à hauteur de 8,7% de Biofiteam, soit l'équivalent de 6,6% d'Hybrigenics Services. Cette disposition concernant un administrateur indépendant constitue une convention réglementée étant intervenue en 2017 et qui sera soumise à ratification au plus tard à l'assemblée générale devant approuver les comptes de l'exercice 2017.

19.2 Rapport spécial des commissaires aux comptes sur les conventions réglementées de l'exercice clos le 31 décembre 2015

Hybrigenics S.A.
Assemblée générale d'approbation des comptes de l'exercice clos le 31 décembre 2015

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, les modalités essentielles ainsi que les motifs justifiant de l'intérêt pour la société des conventions dont nous avons été avisés ou que nous aurions découvertes à l'occasion de notre mission, sans avoir à nous prononcer sur leur utilité et leur bien-fondé ni à rechercher l'existence d'autres conventions. Il vous appartient, selon les termes de l'article R. 225-31 du Code de commerce, d'apprécier l'intérêt qui s'attachait à la conclusion de ces conventions en vue de leur approbation.

Par ailleurs, il nous appartient, le cas échéant, de vous communiquer les informations prévues à l'article R. 225-31 du Code de commerce relatives à l'exécution, au cours de l'exercice écoulé, des conventions déjà approuvées par l'assemblée générale.

Nous avons mis en œuvre les diligences que nous avons estimé nécessaires au regard de la doctrine professionnelle de la Compagnie nationale des commissaires aux comptes relative à cette mission. 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

Conventions autorisées au cours de l'exercice écoulé

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 non autorisées préalablement

En application des articles L. 225-42 et L. 823-12 du Code de commerce, nous vous signalons que les conventions suivantes n'ont pas fait l'objet d'une autorisation préalable de votre conseil d'administration.

Il nous appartient de vous communiquer les circonstances en raison desquelles la procédure d'autorisation n'a pas été suivie.

1. Avec la société Becap

Personne concernée

M. Piet Serrure, administrateur de votre société et de la société Becap.

Nature et objet

Contrat de consultant avec la société Becap.

Modalités

Conclu le 10 août 2012 pour une période déterminée de six mois, renouvelé par accord tacite des parties, le contrat de consultant stipule que la société Becap conseillera et assistera votre société sur les projets de développement en matière de stratégie financière, de fusions et acquisitions. Au cours de l'exercice clos le 31 décembre 2015, votre société n'a pas eu d'activité avec la société Becap.

2. Avec la société Sciences, Business and Management

Personne concernée

M. Alain Munoz, administrateur de votre société et de la société Sciences, Business and Management.

Nature et objet

Contrat de consultant avec la société Sciences, Business and Management.

Modalités

Conclu le 1er janvier 2012 pour une période déterminée de un an, renouvelé par tacite reconduction, le contrat de consultant stipule que la société Sciences, Business and Management conseillera et assistera votre société sur les projets de développement en matière de développement clinique. Au cours de l'exercice clos le 31 décembre 2015, votre société n'a pas eu d'activité avec la société Sciences, Business and Management.

En raison d'une omission de votre conseil d'administration, les conventions ci-dessus n'ont pas fait l'objet d'une autorisation préalable prévue à l'article L. 225-38 du Code de commerce.

Conventions déjà approuvées par l'assemblée générale

Conventions approuvées au cours d'exercices antérieurs

a) dont l'exécution s'est poursuivie au cours de l'exercice écoulé

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 ASAP

Personne concernée

M. Albert Saporta, administrateur de votre société et dirigeant de la société ASAP.

Nature et objet

Mission de consultant – coaching avec la société ASAP.

Modalités

Le contrat de consultant stipule que la société ASAP effectuera des prestations de coaching. Au cours de l'exercice clos le 31 décembre 2015, les honoraires liés à ces prestations de coaching se sont élevés à € 3.200 hors taxes.

b) sans exécution au cours de l'exercice écoulé

Par ailleurs, nous avons été informés de la poursuite des conventions suivantes, déjà approuvées par l'assemblée générale au cours d'exercices antérieurs, qui n'ont pas donné lieu à exécution au cours de l'exercice écoulé.

Avec M. Rémi Delansorme, administrateur et directeur général de votre société

Nature et objet

Indemnité de départ équivalente à vingt-quatre mois de rémunérations en cas de révocation.

Modalités

Le 10 décembre 2014 a été conclu une convention entre votre société et votre directeur général afin que ce dernier puisse percevoir une indemnité de départ équivalente à vingt-quatre mois de rémunération mensuelle fixe brute. Au cours de l'exercice clos le 31 décembre 2015, cette convention n'a pas été utilisée.

Paris-La Défense, le 29 avril 2016

Le Commissaire aux Comptes
ERNST & YOUNG Audit

Cédric Garcia

19.3 Rapport spécial des commissaires aux comptes sur les conventions réglementées de l'exercice clos le 31 décembre 2016

Hybrigenics S.A.
Assemblée générale d'approbation des comptes de l'exercice clos le 2016

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, les modalités essentielles ainsi que les motifs justifiant de l'intérêt pour la société des conventions dont nous avons été avisés ou que nous aurions découvertes à l'occasion de notre mission, sans avoir à nous prononcer sur leur utilité et leur bien-fondé ni à rechercher l'existence d'autres conventions. Il vous appartient, selon les termes de l'article R. 225-31 du Code de commerce, d'apprécier l'intérêt qui s'attachait à la conclusion de ces conventions en vue de leur approbation.

Par ailleurs, il nous appartient, le cas échéant, de vous communiquer les informations prévues à l'article R. 225-31 du Code de commerce relatives à l'exécution, au cours de l'exercice écoulé, des conventions déjà approuvées par l'assemblée générale.

Nous avons mis en œuvre les diligences que nous avons estimé nécessaires au regard de la doctrine professionnelle de la Compagnie nationale des commissaires aux comptes relative à cette mission. 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

Conventions autorisées au cours de l'exercice écoulé

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 non autorisées préalablement

En application des articles L. 225-42 et L. 823-12 du Code de commerce, nous vous signalons que les conventions suivantes n'ont pas fait l'objet d'une autorisation préalable de votre conseil d'administration.

Il nous appartient de vous communiquer les circonstances en raison desquelles la procédure d'autorisation n'a pas été suivie.

1. Avec la société Becap

Personne concernée

M. Piet Serrure, administrateur de votre société et de la société Becap.

Nature et objet

Contrat de consultant avec la société Becap.

Modalités

Conclu le 10 août 2012 pour une période déterminée de six mois, renouvelé par accord tacite des parties, le contrat de consultant stipule que la société Becap conseillera et assistera votre société sur les projets de développement en matière de stratégie financière, de fusions et d'acquisitions. Au cours de l'exercice clos le 31 décembre 2016, votre société n'a pas eu d'activité avec la société Becap.

2. Avec la société Sciences, Business and Management

Personne concernée

M. Alain Munoz, administrateur de votre société et de la société Sciences, Business and Management.

Nature et objet

Contrat de consultant avec la société Sciences, Business and Management.

Modalités

Conclu le 1er janvier 2012 pour une période déterminée de un an, renouvelé par tacite reconduction, le contrat de consultant stipule que la société Sciences, Business and Management conseillera et assistera votre société sur les projets de développement en matière de développement clinique. Au cours de l'exercice clos le 31 décembre 2016, votre société n'a pas eu d'activité avec la société Sciences, Business and Management.

En raison d'une omission de votre conseil d'administration, les conventions ci-dessus n'ont pas fait l'objet d'une autorisation préalable prévue à l'article L. 225-38 du Code de commerce.

Conventions déjà approuvées par l'assemblée générale

Nous vous informons qu'il ne nous a été donné avis d'aucune convention déjà approuvée par l'assemblée générale dont l'exécution se serait poursuivie au cours de l'exercice écoulé.

Par ailleurs, nous avons été informés de la poursuite des conventions suivantes, déjà approuvées par l'assemblée générale au cours d'exercices antérieurs, qui n'ont pas donné lieu à exécution au cours de l'exercice écoulé.

1. Avec la société ASAP

Personne concernée

M. Albert Saporta, administrateur de votre société et dirigeant de la société ASAP.

Nature et objet

Mission de consultant – coaching avec la société ASAP.

Modalités

Le contrat de consultant stipule que la société ASAP effectuera des prestations de coaching. Au cours de l'exercice clos le 31 décembre 2016, votre société n'a pas eu d'activité avec la société ASAP.

2. Avec M. Rémi Delansorme, administrateur et directeur général de votre société

Nature et objet

Indemnité de départ équivalente à vingt-quatre mois de rémunérations en cas de révocation.

Modalités

Le 10 décembre 2014 a été conclu une convention entre votre société et votre directeur général afin que ce dernier puisse percevoir une indemnité de départ équivalente à vingt-quatre mois de rémunération mensuelle fixe brute. Au cours de l'exercice clos le 31 décembre 2016, cette convention n'a pas été utilisée.

Paris-La Défense, le 28 avril 2017

Le Commissaire aux Comptes
ERNST & YOUNG Audit

Cédric Garcia

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 le référentiel comptable IFRS.

20.1 Etats financiers historiques

Les états financiers du Groupe sont exprimés en milliers d'euros, sauf indication contraire.

20.1.1 Etats financiers consolidés de l'exercice clos le 31 décembre 2016

1.1 Etat du résultat net

En milliers d'euros	Note	31/12/2016	31/12/2015 retraité *
CHIFFRE D'AFFAIRES	**12.1**	**2 518**	**1 163**
Coût des Ventes	**12.2**	-842	-1 104
MARGE BRUTE		**1 676**	**59**
Autres produits de l'activité	**12.1**	1 089	1 009
Frais de recherche et développement	**12.2**	-3 367	-2 549
Frais commerciaux	**12.2**	-433	-438
Frais généraux	**12.2**	-3 077	-2 640
Paiement fondé en actions	**12.3**	-166	-225
Autres produits et charges d'exploitation	**12.5**	-54	-21
RESULTAT OPERATIONNEL COURANT		**-4 333**	**-4 806**
Autres produits et charges opérationnels	**12.6**	13	-211
RESULTAT OPERATIONNEL		**-4 320**	**-5 016**
Produits de trésorerie et d'équivalents de trésorerie	**12.7**	35	79
Coût de l'endettement financier brut	**12.7**	0	-23
COUT DE L'ENDETTEMENT FINANCIER NET		**34**	**56**
Autres produits et charges financiers		-4	-19
Charge d'impôt	**14**	0	0
RESULTAT NET D'IMPOT DES ACTIVITES MAINTENUES		**-4 289**	**-4 980**
Résultat des activités non maintenues	**16**	116	639
Provision pour moins-value de cession de titres	**16**	-1 079	0
RESULTAT NET DE LA PERIODE		**-5 252**	**-4 340**
Résultat net : Part du groupe		-5 257	-4 375
Résultat net : Part des minoritaires		5	36
Résultat net de base par action	**13**	-0,147	-0,127
Résultat net dilué par action des activités maintenues	**13**	-0,120	-0,146

* Se référer à la note 2.1.2 sur les impacts IFRS 5.
Les instruments donnant droit au capital de façon différée (BSA, actions gratuites ou options de souscription d'actions) sont considérés comme anti dilutifs.

1.2 Etat des autres éléments du résultat global

Résultat net et gains et pertes comptabilisés directement en capitaux propres	Note	31/12/2016	31/12/2015
Résultat net de la période		**-5 252**	**-4 340**
Ecart actuariels sur les régimes à prestations définies	**9**	-46	19
Total des éléments qui ne pourront pas être repris en résultat		**-46**	**19**
Ecarts de conversion sur entité étrangère		20	20
Total des éléments qui seront reclassés ultérieurement en résultat net		**20**	**20**
Autres éléments du résultat global de l'exercice, net d'impôts *		**-25**	**39**
Résultat Global		**-5 278**	**-4 301**
* Dont part du Groupe		-26	40
* Dont part des intérêts minoritaires		1	-3

1.3 État de la situation financière – Actif

En milliers d'euros	Note	31/12/2016	31/12/2015
Goodwill		0	0
Autres Immobilisations Incorporelles	**1**	524	820
Immobilisations Corporelles	**2**	326	585
Autres actifs financiers	**3**	283	313
Autres actifs non courants		0	0
Actifs non courants		**1 133**	**1 718**
Stocks et en-cours	**4**	55	150
Clients et comptes rattachés	**5**	546	1 513
Autres actifs courants	**5**	3 833	6 092
Autres actifs financiers courants		0	113
Trésorerie et équivalent de trésorerie	**6**	8 489	11 716
Actifs destinés à être cédés	**16**	2 125	0
Actifs courants		**15 048**	**19 584**
Total Actif		**16 182**	**21 302**

1.4 État de la situation financière – Capitaux propres et passif

En milliers d'euros	Note	31/12/2016	31/12/2015
Capital Social		3 580	3 580
Primes liées au capital		84 810	84 810
Réserves		-72 368	-68 152
Réserves de conversion	**16**	40	40
Résultat net part du groupe		-5 257	-4 375
Intérêts minoritaires	**16**	78	73
Capitaux propres	**7**	**10 882**	**15 976**
Emprunts & dettes financières diverses à long terme	**8**	0	114
Provisions non courantes	**9**	346	515
Passifs non courants		**346**	**629**
Fournisseurs et comptes rattachés		1 565	1 727
Partie courante des Emprunts & dettes financières diverses à long terme	**8**	91	288
Provisions courantes	**9**	6	60
Autres passifs courants	**10**	1 139	2 623
Passifs liés aux actifs destinés à être cédés	**16**	2 154	
Passifs courants		**4 954**	**4 697**
Total Passif		**16 182**	**21 302**

1.5 État des flux de trésorerie

En milliers d'euros	Note	31/12/2016	31/12/2015 retraité *
Résultat Net Consolidé	**P&L**	-5 252	-4 340
Résultat des activités non maintenues *	**P&L**	-116	-639
Elimination des amortissements et des provisions		1 283	474
Autres produits non encaissés		32	28
Paiement fondé en actions	**12.3**	166	225
Capacité d'autofinancement après coût de l'endettement financier		**-3 887**	**-4 252**
Coûts de l'endettement financier net		6	-56
- Charge d'impôt	**14**	0	0
Capacité d'autofinancement avant coût de l'endettement financier		**-3 881**	**-4 309**
+ Charge d'impôt	**14**	0	0
Variation du BFR lié à l'activité		1 304	-1 418
Flux d'exploitation liés aux activités non maintenues *		-112	478
Flux net de trésorerie généré par l'activité		**-2 689**	**-5 249**
Décaissements liés aux acquisitions d'immo incorporelles et corporelles		-203	-173
Augmentation / Diminution fournisseurs d'immo		0	0
Décaissements liés aux acquisitions d'immo financières		-1	-111
Encaissements liés aux cessions d'immo financières		189	0
Flux d'investissement liés aux activités non maintenues *		-259	-264
Flux net de trésorerie lié aux opérations d'investissement		**-274**	**-548**
Sommes reçues lors des augmentations de capital	**7**	0	8 457
Encaissements Avance remboursable OSEO		0	0
Augmentation des emprunts		0	
Intérêts financiers net versés		0	78
Remboursement des emprunts	**8**	-106	-695
Flux de financement liés aux activités non maintenues *		-51	25
Flux net de trésorerie liés aux opérations de financement		**-157**	**7 865**
Incidence des variations des cours de devises		0	2
Flux net de trésorerie lié aux activités non poursuivies *		419	-242
Trésorerie nette d'ouverture	**6**	**11 074**	**9 244**
Trésorerie nette de clôture	**6**	**8 489**	**11 074**
Variation de trésorerie nette		**-2 585**	**1 830**

* Se référer à la note 2.1.2 sur les impacts IFRS 5.

1.6 Tableau de variation des capitaux propres

En milliers d'euros	Nombre d'actions	Capital social	Primes d'émission	Réserves consolidées	Ecart de conversion	Réserve au titre des gains et pertes actuariels	Minoritaires	Total Capitaux propres
31/12/2014	**29 420 741**	**2 942**	**76 991**	**-68 259**	**20**	**-137**	**37**	**11 594**
Augmentation de capital	6 357 757	636	7 821					8 457
Attribution d'actions gratuites	17 500	2	-2					0
Paiements fondés sur des actions				225				225
Ecarts de conversion					20			20
Résultat net de l'exercice				-4 375			36	-4 340
Actions propres								0
Gains et pertes actuariels						19		19
31/12/2015	**35 795 998**	**3 580**	**84 810**	**-72 409**	**40**	**-118**	**73**	**15 976**
Augmentation de capital								0
Attribution d'actions gratuites								0
Paiements fondés sur des actions				166				166
Ecarts de conversion								0
Résultat net de l'exercice				-5 257			5	-5 252
Actions propres				6				6
Gains et pertes actuariels						-46		-46
Autres				33				33
31/12/2016	**35 795 998**	**3 580**	**84 810**	**-77 462**	**40**	**-164**	**78**	**10 882**

2 PRINCIPES COMPTABLES

2.1 Événements récents et modifications apportées aux comptes antérieurement publiés

2.1.1 Evénements récents – Activités non poursuivies

Le 26 décembre 2016, HYBRIGENICS SA a signé avec la société BIOFITEAM un protocole d'accord portant sur la cession de la majorité de ses titres dans Hybrigenics Services SAS, société dans laquelle est logée son activité de prestations de services scientifiques en protéomique.
Cet accord s'articule autour de trois opérations :

- La cession par Hybrigenics SA des titres Hybrigenics Corporation à Hybrigenics Services SAS le 22 décembre 2016 ;
- La cession par Hybrigenics SA de marques commerciales à Hybrigenics Services SAS le 22 décembre 2016 ;
- La cession par Hybrigenics SA de 75,8% des titres Hybrigenics Services SAS à Biofiteam début 2017.

Avant signature d'un accord définitif, le projet a fait l'objet d'une évaluation indépendante menée par le cabinet YCC Audit. Il a par ailleurs été présenté à l'AMF, l'Autorité des Marchés Financiers.
A la date de la signature du protocole, la cession a été considérée comme hautement probable. À partir de cette date, les actifs et passifs concernés ont donc été traités comme relevant d'activités non poursuivies (cf. note 2.1.2 et note 16).
La cession a été prononcée le 13 mars 2017 avec effet rétroactif au 1er janvier 2017.
En détails, les modalités de la cession sont les suivantes :
Hybrigenics S.A. cède le contrôle d'Hybrigenics Services à la société holding dénommée Biofiteam, regroupant le Président d'Hybrigenics Services, son Directeur général délégué, six de ses managers-clés et Monsieur Albert Saporta, administrateur indépendant d'Hybrigenics.
Biofiteam s'est portée acquéreuse de 75,8% des actions d'Hybrigenics Services pour un montant total maximal de 796.000 euros, incluant 196.000 euros de paiement initial et trois paiements d'un montant maximal de 200.000 euros chacun, payables sous réserve d'un certain niveau de résultat net d'Hybrigenics Services lors des exercices comptables 2018, 2019 et 2020.
Hybrigenics S.A. conserve 20% du capital d'Hybrigenics Services. Les 4,2% du capital déjà détenus par le personnel d'Hybrigenics Services ne sont pas concernés par l'opération. Un pacte d'actionnaires vient également d'être signé entre l'ensemble des actionnaires d'Hybrigenics Services prévoyant les dispositions usuelles de non-concurrence, de droits d'entraînement, de préemption et, notamment, de sortie totale en cas de rachat ultérieur éventuel partiel ou total d'Hybrigenics Services par un tiers. En revanche, aucune disposition ne pourra obliger Hybrigenics à accroître sa participation au-delà de 20%.

2.1.2 Modifications apportées aux comptes précédemment publiés – IFRS 5 Activités non poursuivies

A la suite de la signature avec BIOFITEAM d'un protocole portant sur la cession de l'essentiel de l'activité de prestations de services scientifiques, l'ensemble des conditions de qualification d'activité non poursuivie au sens des IFRS et notamment, la matérialité de l'activité concernée, ainsi que le caractère hautement probable de l'opération, ont été remplis.

À partir du 27 décembre 2016, et en application de la norme IFRS 5, les actifs et passifs correspondants ont été isolés sur des lignes dédiées de même que le résultat des activités correspondantes.
Ces actifs sont présentés séparément des autres actifs ou groupe d'actifs, sur la ligne « actifs destinés à être cédés » du bilan consolidé et sont évalués au plus bas de la valeur comptable ou du prix de cession estimé, net des coûts relatifs à la cession.
Les passifs du groupe d'actifs détenus en vue d'être cédés sont présentés sur la ligne « Passifs liés aux actifs détenus en vue d'être cédés » du passif du bilan consolidé.
Les éléments du compte de résultat, des autres éléments du résultat global et du tableau de flux de trésorerie relatifs à ces activités non poursuivies sont isolés dans les états financiers pour toutes les périodes présentées.
Les éléments bilanciels sont classés en actifs et passifs en vue d'être cédés sans retraitement de l'année comparative.
Ces principes s'appliquent aux entités suivantes :

- Hybrigenics Services SAS, détenue au 31/12/2016 à 95,8% par Hybrigenics SA et intégrée globalement ;

- Hybrigenics Corporation, détenue au 31/12/2016 à 100% par Hybrigenics Services SAS (après cession du 22/12/2016) et intégrée globalement.

Tous les traitements comptables appliqués au 31 décembre 2015 et spécifiques à l'activité services et décrits dans les règles et méthodes comptables (reconnaissance du revenu et valorisation des banques de protéines notamment) ont été appliqués pour la préparation des éléments financiers présentés au regard de la norme IFRS 5.

Résultat consolidé retraité au 31 12 2015 :

En milliers d'euros	31/12/2015 publié	*Impact IFRS 5*	31/12/2015 retraité
CHIFFRE D'AFFAIRES	**4 641**	**-3 478**	**1 163**
Coût des Ventes	-3 858	2 754	-1 104
MARGE BRUTE	**783**	**-724**	**59**
Autres produits de l'activité	1 842	-833	1 009
Frais de recherche et développement	-2 549	0	-2 549
Frais commerciaux	-1 458	1 020	-438
Frais généraux	-3 579	939	-2 640
Paiement fondé en actions	-225	0	-225
Autres produits et charges d'exploitation	-6	-15	-21
RESULTAT OPERATIONNEL COURANT	**-5 192**	**386**	**-4 806**
Autres produits et charges opérationnels	778	-988	-211
RESULTAT OPERATIONNEL	**-4 414**	**-602**	**-5 016**
Produits de trésorerie et d'équivalents de trésorerie	79		79
Coût de l'endettement financier brut	-30	6	-23
COUT DE L'ENDETTEMENT FINANCIER NET	**50**	**6**	**56**
Autres produits et charges financiers	38	-57	-19
Charge d'impôt	-14	14	
RESULTAT NET D'IMPOT DES ACTIVITES MAINTENUES	**-4 340**	**-639**	**-4 980**
Résultat des activités non maintenues		639	639
Provision pour moins-value de cession de titres Hybrigenics SAS			
RESULTAT NET DE LA PERIODE	**-4 340**	**0**	**-4 340**
Résultat net : Part du groupe	-4 375		-4 375
Résultat net : Part des minoritaires	36		36
			0
Résultat net de base par action	-0,127	0,000	-0,127
Résultat net dilué par action des activités maintenues	-0,127	-0,019	-0,146

Tableau des flux de trésorerie consolidé retraité au 31 12 2015 :

En milliers d'euros	31/12/2015 publié	*Impact IFRS 5*	31/12/2015 retraité
Résultat Net Consolidé	-4 340	-639	-4 980
Elimination des amortissements et des provisions	687	-213	474
Autres produits non encaissés	0	28	28
Paiement fondé en actions	225	0	225
Capacité d'autofinancement après coût de l'endettement financier	**-3 428**	**-824**	**-4 253**
Coûts de l'endettement financier net	-50	-6	-56
- Charge d'impôt	14	-14	0
Capacité d'autofinancement avant coût de l'endettement financier	**-3 464**	**-844**	**-4 309**
+ Charge d'impôt	-14	14	0
Variation du BFR lié à l'activité	-1 770	352	-1 418
Flux d'exploitation liés aux activités non maintenues *			
Flux net de trésorerie généré par l'activité	**-5 248**	**-478**	**-5 727**
Décaissements liés aux acquisitions d'immo incorporelles et corporelles	-395	222	-173
Augmentation / Diminution fournisseurs d'immo	-21	21	0
Décaissements liés aux acquisitions d'immo financières	-132	21	-111
Encaissements liés aux cessions d'immo financières	0	0	0
Flux d'investissement liés aux activités non maintenues *			
Flux net de trésorerie lié aux opérations d'investissement	**-548**	**264**	**-284**
Sommes reçues lors des augmentations de capital	8 457	0	8 457
Encaissements Avance remboursable OSEO	27	-27	
Augmentation des emprunts			
Intérêts financiers net versés	78		78
Remboursement des emprunts	-697	2	-695
Flux de financement liés aux activités non maintenues *			
Flux net de trésorerie liés aux opérations de financement	**7 865**	**-25**	**7 840**
Incidence des variations des cours de devises	2	-2	
Flux net de trésorerie lié aux activités non poursuivies *			
Trésorerie nette d'ouverture	**9 644**	**-400**	**9 244**
Trésorerie nette de clôture	**11 715**	**-642**	**11 074**
Variation de trésorerie nette	**2 072**	**-242**	**1 830**

* Se référer aux explications mentionnées ci-dessus. Les impacts des activités non maintenues sont présentés dans des lignes spécifiques au sein de la note 1.5 pour la colonne au 31 décembre 2015.

2.2 Evénements significatifs de la période

HYBRIGENICS a poursuivi son développement basé sur ses deux activités :

- Recherche et Développement pharmaceutiques,
- Et prestations de services scientifiques.

Dans le domaine de la Recherche, la collaboration de recherche avec Servier a pris fin le 30 septembre 2015, Servier prenant désormais en charge la suite ce programme de R&D en oncologie à la réussite duquel Hybrigenics reste associé. Ainsi, en octobre 2016, un paiement complémentaire de 1,5 M€ a été versé par Servier, à la suite de l'atteinte d'un jalon prédéfini. Un montant total potentiel de 12 M€ de paiements supplémentaires reste conditionné par l'atteinte de certains jalons jusqu'à l'enregistrement final d'un médicament.
Désormais, Hybrigenics va poursuivre ses propres recherches pour valider d'autres USPs en tant que cibles thérapeutiques innovantes et pour découvrir de nouvelles séries chimiques capables de les inhiber efficacement.

En ce qui concerne le développement de l'inécalcitol, Hybrigenics a lancé une nouvelle étude de Phase II de l'inécalcitol dans la leucémie myéloïde aiguë (LMA). Cet essai clinique en double aveugle contre placebo a reçu les autorisations de l'Agence Nationale de Sécurité du Médicament en France et de la Food and Drug Administration aux Etats-Unis, avec le même protocole.
L'objectif de l'essai clinique est de cibler les patients âgés ou fragiles qui ne sont pas éligibles à la chimiothérapie standard et qui ne peuvent recevoir que des cycles de perfusions intraveineuses de décitabine (Dacogen®, Johnson & Johnson) tous les mois. En association avec ce traitement, les patients reçoivent tous les jours de l'inécalcitol par voie orale (4 milligrammes par jour) ou un placebo. Le critère principal est la survie globale. Le nombre total prévu de 110 patients à

recruter est déterminé afin d'avoir une puissance statistique suffisante pour avérer une éventuelle efficacité sur la mortalité.

De son côté, l'étude de Phase II dans la leucémie myéloïde chronique se poursuit.
Un point d'étape intermédiaire, communiqué en février 2017, précisait les éléments suivants.
L'étude ouverte de Phase II en cours évalue l'efficacité de l'inécalcitol par voie orale ajouté à l'imatinib (le traitement standard) chez des patients souffrant de LMC qui, après au moins deux ans de traitement par imatinib, ont atteint le stade de RMM (Réponse Moléculaire Majeure) mais pas encore de RMP (Réponse Moléculaire Profonde). L'objectif est de leur faire atteindre le stade de RMP en un an maximum de traitement associant l'inécalcitol et l'imatinib. Vingt-et-un patients ont été recrutés à ce jour : douze sont encore en cours de traitement et neuf ont achevé leur année de traitement. A cette étape intermédiaire de l'étude, 43% des patients (6 sur 14) ont montré une réduction de BCR-ABL supérieure à la RMM après 3 mois de traitement et, au bout d'un an, 33% (3 sur 9) ont montré une réduction supérieure à la RMP, c'est-à-dire des traces indétectables du biomarqueur BCR-ABL.
Sur la base de ces résultats préliminaires et d'un taux très faible de sortie des patients recrutés dans l'étude, le nombre de patients à recruter a été réduit à 42 avec un objectif de fin d'étude fixé au second semestre 2018.

Enfin, les activités de services protéomiques et génomiques d'Hybrigenics, à périmètre historique (i.e avant décision de cession de 75,8% des actions d'Hybrigenics S.A.S. à Biofiteam ont vu leur chiffre d'affaires progresser de 12% entre le 31 décembre 2015 et le 31 décembre 2016.

2.3 Principes d'établissement des comptes du Groupe selon les normes internationales d'information financières (IFRS)

Les comptes consolidés IFRS au 31 décembre 2016 ont été arrêtés par le conseil d'administration en date du 25 avril 2017.
Les états financiers ont été préparés selon la méthode du coût historique, sauf en ce qui concerne certains biens et instruments financiers qui ont été évalués selon leur montant réévalué ou leur juste valeur à la fin de chaque période de présentation de l'information financière, comme l'expliquent les méthodes comptables ci-dessous.
Le coût historique est généralement fondé sur la juste valeur de la contrepartie donnée en échange des actifs à la date d'acquisition.

Continuité d'exploitation

L'hypothèse de la continuité d'exploitation a été retenue par le Conseil d'administration compte tenu :
- des prévisionnels de trésorerie établis au niveau d'Hybrigenics S.A. sur les douze prochains mois à compter de la date de clôture des comptes,
- de la trésorerie d'un montant de 8,5 M€ au 31/12/2016, suffisante pour poursuivre son développement et financer ses coûts d'exploitation jusqu'au 31/12/2017.

Autre
Les soldes bilanciels et transactions intragroupe sont éliminés lors de la préparation des états financiers consolidés.
Les principales méthodes comptables sont présentées ci-après.
Les principes retenus pour l'établissement de ces informations financières résultent de l'application de toutes les normes et interprétations adoptées par l'Union Européenne et d'application obligatoire au 31 décembre 2016. Ces dernières sont disponibles sur le site Internet de la Commission européenne :
http://ec.europa.eu/internal_market/accounting/ias/index_fr.htm.

Les états financiers du groupe sont présentés en conformité avec les normes comptables internationales (IFRS) telles qu'adoptées par l'Union Européenne au 31 décembre 2016 et qui sont d'application obligatoire à cette date, avec, en comparatif, l'exercice 2015 établi selon le même référentiel.

2.3.1 IFRS nouvelles et révisées ayant une incidence sur les montants présentés ou sur les informations à fournir dans les états financiers

Les principes comptables retenus tiennent compte des nouvelles normes, amendements de normes et interprétations suivants adoptés par l'Union Européenne et applicables à compter du 1er janvier 2016 :

- Amendements à l'IAS 19 « Régimes à prestations définies : contributions des membres du personnel » ; (applicables aux exercices ouverts à partir du 1er février 2015),
- Améliorations annuelles cycle 2010 – 2012 ; (applicables aux exercices ouverts à compter du 1er février 2015),
- Amendements à l'IFRS 11 « Comptabilisation de l'acquisition d'intérêts dans une entreprise commune ; applicables aux exercices ouverts à compter du 1er janvier 2016,

- Amendements à l'IAS 16 et 41 « Agriculture : plantes productrices » ; applicables aux exercices ouverts à compter du 1er janvier 2016.
- Amendements à IAS 1, « Présentation des Etats Financiers » ;
- Amendements à IFRS10, IFRS 12 et IAS28, « Exemption de consolidation applicable aux entités d'investissement »

L'application de ces normes n'a pas eu d'impact significatif sur les états financiers annuels au 31 décembre 2016.

La Société n'a par ailleurs pas commencé de travaux préparatoires en vue de l'application des normes qui deviendront obligatoires à compter des exercices à venir :

- IFRS 15 : « Produits des activités ordinaires tirés de contrats conclus avec des clients » (applicable aux exercices ouverts à partir du 1er janvier 2017),
- IFRS 9 : « Instruments financiers » (applicable aux exercices ouverts à partir du 1er janvier 2018),

La Société n'a également pas appliqué de façon anticipée les normes, amendements, révisions et interprétations de normes publiés et non endossés par l'Union Européenne :

- IFRS 16, « Locations » ;
- Amendements à IAS 12, « Reconnaissance des actifs d'impôts différés pour les pertes non réalisées » ;
- Amendements à IAS 7, « Etats des flux de trésorerie » ;
- Amendements à IFRS 2, « Paiement fondé sur les actions » ;
- Les améliorations annuelles des IFRS : cycle 2014-2016 ;
- IFRIC 22, « Transactions en devises étrangères » ;
- Amendements à IAS 40, « Transfert des titres d'investissements ».

2.4 Jugements et estimations dans le cadre de l'application des principes comptables

L'application des méthodes comptables nécessite que la direction de la société procède à des estimations et retienne ainsi un certain nombre d'hypothèses qui ont une incidence sur les montants d'actifs et de passifs inscrits au bilan, les informations relatives à ces actifs et passifs, les montants de charges et produits apparaissant au compte de résultat et les engagements relatifs à la période arrêtée. Dès lors, toute variation ultérieure de ces hypothèses peut entrainer de la volatilité dans les résultats présentés, ce qui aurait pour conséquence que les valeurs comptables figurant dans les prochains états financiers que publiera la société diffèrent des estimations réalisées par la société. Ces estimations et hypothèses sont examinées de façon continue.

Ces hypothèses retenues dans le cadre d'estimation et de jugements portent essentiellement sur les éléments suivants :

- Application de la norme IFRS 5 et impacts sur les états financiers,
- L'évaluation de la juste valeur des bons de souscription d'actions et stocks options accordés aux dirigeants, employés et administrateurs,
- L'évaluation des provisions et des engagements de retraites,
- Valorisation du crédit d'impôt recherche,
- Valorisation des immobilisations incorporelles.

2.5 Périmètre et méthode de consolidation

Les filiales sont toutes les entités sur lesquelles la Société exerce le contrôle, ce contrôle s'accompagnant généralement de la détention de plus de la moitié des droits de vote. Les filiales sont consolidées par intégration globale à compter de la date à laquelle la Société en acquiert le contrôle. Elles sont déconsolidées à compter de la date à laquelle le contrôle cesse d'être exercé.
Les transactions et les soldes intragroupe sont éliminés. Les méthodes comptables des filiales ont été alignées sur celles de la Société. En accord avec la norme IFRS 5, les transactions intragroupe impactant le P&L sont éliminés jusqu'à la date de signature d'un protocole engageant les deux parties. Par mesure de simplification et étant donné la date de signature du protocole au 26 décembre, toutes les transactions ont été éliminées. Les différences ont été évaluées comme non significatives.
La Société contrôle ainsi jusqu'au 31 décembre 2016 toutes les entités incluses dans le périmètre de consolidation. Ces entités se présentent comme suit :

Nom	Adresse	Pays	Méthode conso	% Contrôle		% Intérêt	
				2016	2015	2016	2015
HYBRIGENICS SA	3-5 impasse Reille, 75014 Paris	France	SC	N/A	N/A	N/A	N/A
HYBRIGENICS SAS	3-5 impasse Reille, 75014 Paris	France	IG	95,80%	95,80%	95,80%	95,80%
HYBRIGENICS CORP	One Broadway, Cambridge, MA	USA	IG	95,80%	100%	95,80%	100%

SC : Société consolidante
IG : Intégration globale

Hybrigenics Corp et Hybrigenics S.A.S. sont classées comme des activités destinées à être cédées dans les états financiers au 31 décembre 2016 (cf note 16).

2.6 Méthodes de conversion

2.6.1 Transactions en monnaie étrangère

La monnaie fonctionnelle de la société est l'euro.
Dans le cadre de la préparation des états financiers de la société, les transactions libellées dans une monnaie autre que la monnaie fonctionnelle de l'entité (monnaie étrangère) sont comptabilisées en appliquant le cours du change en vigueur à la date de transaction. À la fin de chaque période de présentation de l'information financière, les éléments monétaires libellés en monnaie étrangère sont convertis en utilisant le cours en vigueur à cette date.
Les éléments non monétaires comptabilisés à la juste valeur et libellés en monnaie étrangère sont convertis en utilisant les cours de change en vigueur à la date à laquelle cette juste valeur a été déterminée. Les éléments non monétaires qui sont évalués au coût historique et libellés en monnaie étrangère ne sont pas reconvertis.
Les écarts de change sur les éléments monétaires sont comptabilisés en résultat net dans la période au cours de laquelle ils surviennent.

2.6.2 Investissements nets à l'étranger

Conformément à l'IAS21 §15, les gains et pertes de change sur les créances à long terme en US Dollars détenues par la Société sur sa filiale ont été inscrits en capitaux propres. En effet, ces créances sont considérées comme des investissements nets en devises dans des filiales étrangères consolidées compte tenu du caractère non prévisible du règlement de ces créances.

2.6.3 Conversion des comptes des filiales étrangères

Les actifs et les passifs issus des états financiers d'une filiale étrangère sont convertis au taux de clôture. Le compte de résultat est converti au taux moyen.
Les écarts de conversion résultat de l'application de ces différents taux figurent dans le poste « Autres » des capitaux propres consolidés.

2.7 Regroupement d'entreprises et Goodwill

Les regroupements d'entreprises ou d'activités sont comptabilisés selon la méthode de l'acquisition en conformité avec IFRS 3 « Regroupements d'entreprises ». Ainsi, lors de la première consolidation d'une entreprise contrôlée exclusivement, ses actifs, passifs et passifs éventuels, évaluables de façon fiable sont évalués à leur juste valeur. L'écart résiduel représentatif de la différence entre le coût d'acquisition et la quote-part des actifs nets évalués à leur juste valeur, est comptabilisé en écart d'acquisition.

2.8 Immobilisations incorporelles

En application des critères de la norme IAS 38, les immobilisations incorporelles acquises sont comptabilisées à l'actif du bilan à leur coût d'acquisition ou de production. Les subventions reçues au titre des dépenses immobilisables sont portées en déduction du coût de revient.

Frais de recherche et développement
Les frais de recherche sont systématiquement comptabilisés en charges. Selon IAS 38, les frais de développement, sont comptabilisés en immobilisations incorporelles uniquement si l'ensemble des critères suivants est satisfait :

- (a) faisabilité technique nécessaire à l'achèvement du projet de développement,
- (b) intention de la Société d'achever le projet et de le mettre en service,
- (c) capacité à mettre en service l'immobilisation incorporelle,
- (d) démonstration de la probabilité d'avantages économiques futurs attachés à l'actif,
- (e) disponibilité de ressources techniques, financières et autres afin d'achever le projet et
- (f) évaluation fiable des dépenses de développement.

Le Groupe n'a pas comptabilisé des frais de développement à l'actif car tous les critères d'activation n'étaient pas remplis. Ainsi, les dépenses liées aux activités de recherche ont été comptabilisées en charges dans la période au cours de laquelle elles sont engagées.

Brevets
Les coûts relatifs aux dépôts de brevets engagés par Hybrigenics sont comptabilisés en immobilisations incorporelles en raison de la conformité aux critères d'activation énoncés par l'IAS 38 pour ces coûts. Ils sont amortis linéairement sur la durée de protection accordée, soit 20 ans.

Banques de protéines
Les coûts engagés et diminués des subventions ou crédits d'impôts obtenus, dans le cadre de la constitution des banques de protéines sont comptabilisés en immobilisations incorporelles en raison de la conformité aux critères d'activation énoncés par l'IAS 38. Ils sont amortis linéairement sur la durée d'utilisation estimée par le Groupe, soit entre 5 et 10 ans.

Logiciels
Les coûts liés à l'acquisition des licences de logiciels sont inscrits à l'actif sur la base des coûts encourus pour acquérir et pour mettre en service les logiciels concernés.
Ils sont amortis linéairement sur une période allant de 1 à 3 ans.

Clientèle
Les montants imputés au poste clientèle (cf regroupement d'entreprise), suite aux acquisitions d'actifs, sont amortis linéairement sur une durée de 10 ans.

Les durées d'utilité estimées et la méthode d'amortissement sont révisées à la fin de chaque période de présentation de l'information financière, et l'incidence de tout changement dans les estimations est comptabilisée de manière prospective.
Les immobilisations incorporelles à durée d'utilité indéterminée qui sont acquises séparément sont comptabilisées au coût, moins le cumul des pertes de valeur.

2.9 Immobilisations corporelles

Les immobilisations corporelles sont enregistrées à leur coût d'acquisition ou de production. Les rénovations et les aménagements majeurs sont immobilisés, les frais de réparation, de maintenance et les coûts des autres travaux de rénovation sont comptabilisés en charges au fur et à mesure des dépenses. Les subventions reçues au titre des dépenses immobilisables sont portées en déduction du coût de revient.

Les immobilisations corporelles sont amorties selon la méthode linéaire sur la durée de vie estimée des biens. Les agencements de biens loués sont amortis sur la durée la plus courte de leur durée de vie propre ou de la durée du contrat de location.
Les durées d'amortissement retenues selon le mode linéaire, sont les suivantes :

- Matériel industriel & installations techniques : 3 à 5 ans,
- Installations, agencements, aménagements : 10 ans,
- Matériel de bureau et informatique : 3 à 5 ans,
- Mobilier : 10 ans.

Les durées d'utilité estimées, les valeurs résiduelles et la méthode d'amortissement sont révisées à la fin de chaque période de présentation de l'information financière, et l'incidence de tout changement dans les estimations est comptabilisée de manière prospective.

2.10 Valeur recouvrable des actifs incorporels et corporels non courants

Les immobilisations corporelles et incorporelles à durée de vie finie font l'objet de test de dépréciation uniquement lorsque, à la date de clôture, il y a un indice de perte de valeur.
Conformément aux normes IFRS 3 révisé et IAS 36, les écarts d'acquisition et les immobilisations incorporelles non amortissables font l'objet d'un test de dépréciation annuel ou plus fréquemment s'il y a un indice de perte de valeur.
Dans le cadre de ces tests de dépréciation, les écarts d'acquisition sont affectés aux unités génératrices de trésorerie (UGT) du Groupe qui devraient bénéficier des synergies du regroupement.
Comme indiqué dans le paragraphe 2.19.1, le Groupe a identifié deux secteurs d'activité dans lesquels sont distinguées les UGT suivantes :

- Secteur « Services » comprenant uniquement l'UGT « Génomique », qui résulte de l'exploitation de l'activité Génomique acquise par le groupe en 2013 à l'entreprise IMAXIO.
- Secteur « R&D Pharma » qui comprend uniquement l'UGT « Thérapeutique »

La valeur recouvrable d'une UGT représente la valeur la plus élevée entre sa juste valeur et sa valeur d'utilité déterminée selon la méthode de l'actualisation des flux futurs de trésorerie. Lorsque la valeur recouvrable de l'UGT est inférieure à

sa valeur nette comptable, une perte de valeur est imputée en premier lieu sur le montant de l'écart d'acquisition affecté à l'UGT et le reliquat de pertes, le cas échéant, affectés aux autres actifs de l'unité.
Le Groupe suit régulièrement l'activité relative à ces différentes UGT, et utilise comme indicateur, notamment pour identifier un éventuel indice de perte de valeur » l'EBIT en ce qui concerne l'UGT issue de l'activité « Services » et l'avancement technique des projets de recherche en cours pour l'UGT « Thérapeutique ».

2.11 Stocks

Les stocks sont comptabilisés au plus faible du coût d'achat et de la valeur nette de réalisation.
La valeur nette de réalisation est le prix de vente estimé des stocks, diminué des coûts estimés pour l'achèvement et des coûts nécessaires pour réaliser la vente.
Le coût d'achat des stocks est valorisé selon la méthode du premier entré, premier sorti, en prenant en compte le 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 à la clôture.
Les lots de comprimés produits par le Groupe dans le cadre des recherches cliniques sur l'inécalcitol ne sont pas enregistrés en stocks. En effet, en application de la norme IAS 2, les coûts engendrés pour la production de ces lots sont comptabilisés en charges constatées d'avance qui sont étalées en fonction de leur utilisation dans le cadre des essais cliniques.
Les librairies chimiques détenues par Hybrigenics S.A.S. sont dépréciées de façon linéaire sur une durée de 4 ans.

2.12 Actifs et passifs financiers

Les dettes et les créances sont des actifs et passifs financiers non dérivés avec des termes de paiements fixes ou déterminables qui ne sont pas côté sur un marché actif. Ils naissent d'un prêt accordé par le Groupe (ou en faveur du groupe) ou de la fourniture directe de biens ou de services à un débiteur.
Les prêts et les créances sont comptabilisés à leur juste valeur à la date de transaction puis évalués à leur prix de revient amorti au moyen de la méthode du taux d'intérêt effectif dans le cas d'un dénouement dans un délai supérieur à un an.
Les créances financières comprennent les créances clients, les autres actifs financiers correspondant principalement aux dépôts et cautionnement et à la partie non utilisée du contrat de liquidité, et autres actifs courants / non courants.
Les dettes financières comprennent les dettes fournisseurs, les dettes fiscales et sociales, les emprunts bancaires et autres avances conditionnées.

2.13 Trésorerie et équivalents de trésorerie

Les équivalents de trésorerie sont détenus dans le but de faire face aux engagements de trésorerie à court terme plutôt que dans un objectif de placement ou pour d'autres finalités. Ils sont facilement convertibles en un montant de trésorerie connu et soumis à un risque négligeable de changement de valeur. La trésorerie et équivalents de trésorerie sont constitués par des liquidités immédiatement disponibles, des placements à terme immédiatement mobilisables et des titres de placement à court terme. Ils sont évalués selon les catégories IAS 39 auxquels ils appartiennent.
Les titres de placement à court terme sont facilement convertibles en un montant de trésorerie connu et sont soumis à un risque négligeable de changement de valeur. Ils sont évalués à la juste valeur et les variations de valeur sont enregistrées en résultat financier.

2.14 Factoring

Le Groupe Hybrigenics cède une partie de ses créances à l'établissement de financement "Eurofactor". Le contrat de cession ne remplit pas les conditions requises par l'IAS 39 permettant la déconsolidation des créances. Pour rappel ces conditions sont les suivantes :
- transfert des risques associés (risques de crédit, retard de paiement et risque de dilution),
- transfert des droits contractuels,
- transfert du contrôle de l'actif.

2.15 Capital

Les frais d'émission attachés aux augmentations de capital sont enregistrés en déduction de la prime d'émission, net d'impôt.

2.15.1 Contrat de liquidité

Le Groupe a souscrit un contrat de liquidité le 22 décembre 2015 avec la société Gilbert Dupont portant sur un montant de 120 K€ mis au crédit du compte de liquidité.

2.15.2 Paiement fondé sur les actions

La norme IFRS 2 “Paiement fondé sur des actions” impose la comptabilisation d’une charge pour les avantages consentis aux salariés et administrateurs de la Société dans le cadre de plans d’options de souscription (BSA, stocks options) ou d’achat d’actions et de distribution d'actions gratuites, en contrepartie du compte de réserve dans les capitaux propres pour les transactions dénouées par remise d’actions.
La charge est évaluée à sa juste valeur à la date d’attribution sur la base du modèle Black-Scholes-Merton, et étalée sur la durée d’acquisition des droits.
La Société a appliqué la norme IFRS 2 à l’ensemble des instruments de capitaux propres octroyés à des employés d’Hybrigenics S.A. ainsi qu’Hybrigenics S.A.S., membres du Conseil d’Administration et, des personnes physiques.
La détermination de la juste valeur des options intègre les conditions d’acquisition des droits comme décrit en Note 12.3 : Paiements fondés sur des actions. Les autres facteurs pris en considération y sont également présentés.

2.16 Avances conditionnées

La Société bénéficie d’un certain nombre d’aides, sous forme de subventions ou d’avances conditionnées. Le détail de ces aides est fourni en Note 8 : Emprunts et dettes financières.
Un prêt non remboursable sous conditions est traité comme une subvention publique s’il existe une assurance raisonnable que l’entreprise remplira les conditions relatives à la dispense de remboursement du prêt. Dans le cas contraire, il est classé en dettes.
Le montant résultant de l’avantage de taux obtenu lors de l’octroi d’avances remboursables ne portant pas intérêt est considéré comme une subvention. Cet avantage est déterminé en appliquant un taux d’actualisation égal au taux des obligations assimilables du Trésor à 10 ans (OAT 10 ans) à la date de réception de l’avance.

2.17 Provisions

2.17.1 Provisions pour risques et charges

Les provisions sont comptabilisées si la société a une obligation actuelle (juridique ou implicite) résultant d’un événement passé, s’il est probable que la société sera tenue d’éteindre l’obligation et si le montant de l’obligation peut être estimé de manière fiable.
Le montant comptabilisé en provision est la meilleure estimation de la contrepartie nécessaire à l’extinction de l’obligation actuelle à la fin de la période de présentation de l’information financière, en tenant compte des risques et incertitudes relatifs à l’obligation. Si une provision est évaluée en fonction des estimations de flux de trésorerie nécessaires pour éteindre l’obligation actuelle, sa valeur comptable correspond à la valeur actualisée de ces flux de trésorerie (l’incidence de la valeur temps de l’argent étant importante).
S’il est prévu qu’une partie ou la totalité des avantages économiques nécessaires à l’extinction d’une provision sera recouvrée d’un tiers, un montant à recevoir est comptabilisé comme un actif si on a la quasi-certitude que le remboursement sera reçu et si le montant à recevoir peut-être évalué de façon fiable.

2.17.2 Engagement de retraite et avantages postérieurs à l’emploi

Les salariés de la Société bénéficient des prestations de retraites prévues par la loi en France :

- Obtention d’une indemnité de départ à la retraite, versée par la Société, lors de leur départ en retraite (régime à prestations définies) ;
- Versement de pensions de retraite par les organismes de Sécurité Sociale, lesquels sont financés par les cotisations des entreprises et des salariés (régime d’état à cotisations définies).

Pour les régimes à prestations définies, les coûts des prestations de retraite sont estimés en utilisant la méthode des unités de crédit projetées. Selon cette méthode, le coût des retraites est constaté dans le résultat de manière à le répartir uniformément sur la durée de services des employés. Les engagements de retraite sont évalués à la valeur actuelle des paiements futurs estimés en retenant le taux de marché fondé sur les obligations à long terme des entreprises de première catégorie avec une durée correspondante à celle estimée pour le régime.
La société fait appel à des actuaires qualifiés pour réaliser une revue annuelle de la valorisation de ces plans.
En application de la norme IAS 19 révisée « Avantages du personnel », le coût des services et l’intérêt net sont comptabilisés en résultat opérationnel et les réestimations en autres éléments du résultat global.
Les paiements de la Société pour les régimes à cotisations définies sont constatés en charges du compte de résultat de la période à laquelle ils sont liés.

2.18 Contrats de location

Les contrats de location portant sur des immobilisations corporelles sont classés en contrats de location-financement lorsque la Société supporte substantiellement tous les avantages et risques inhérents à la propriété du bien, conformément à la norme IAS 17. Les biens objets de contrats de location-financement sont immobilisés à la date d’origine du contrat

de location sur la base de la plus faible valeur entre la juste valeur de l'actif loué et la valeur actualisée des paiements minimaux futurs. Chaque loyer est réparti entre la dette et le coût financier de manière à déterminer un taux d'intérêt constant sur les capitaux restant dus. Les obligations locatives correspondantes, nettes des charges financières, sont classées dans les autres dettes à long terme. La partie de la charge financière correspondant à l'intérêt est constatée en charge sur la durée du contrat. L'immobilisation corporelle acquise dans le cadre d'un contrat de location financement est amortie sur la durée d'utilisation.
Les contrats de location pour lesquels une part significative des risques et avantages est conservée par le bailleur sont classés en contrats de location simple. Les paiements effectués pour ces contrats de location simple, nets de toute mesure incitative, sont constatés en charges au compte de résultat de manière linéaire sur la durée du contrat.
Aucun contrat de crédit-bail n'a été souscrit par le Groupe sur l'exercice 2016.

2.19 Comptabilisation des produits des activités ordinaires

2.19.1 Chiffre d'affaires

Activité « R&D Pharma »
Le chiffre d'affaires « R&D Pharma » provient exclusivement du contrat de partenariat conclu avec les laboratoires Servier pour des programmes de recherche dans le domaine des protéases spécifiques de l'ubiquitine (USP). Cet accord de licence et de collaboration signé en octobre 2011 a commencé au 30 septembre 2011, et portait sur une durée de 3 ans, qui a été prolongé par avenant en 2014 pour une période de un an. Cet accord a pris fin le 30 septembre 2015.
Il prévoyait des versements venant en rémunération des prestations suivantes :

Des droits d'utilisation relatifs à la propriété intellectuelle et du savoir-faire de la société : La Société a reçu, en 2011, un « upfront » d'un montant de 1,7 M€. Cet « upfront » est reconnu en chiffre d'affaires linéairement sur la durée initiale de 3 ans du contrat.

Des dotations de recherche mis à la disposition des Laboratoires Servier : La rémunération de cette prestation est en fonction des ressources allouées au programme scientifique concerné, et qui est calculée sur la base du nombre de « FTE » (Full Time Equivalent ou Equivalent Temps Plein) alloués, multipliés par un taux annuel de facturation. L'ensemble de ces modalités de facturation sont prédéfinies par le contrat. La facturation annuelle (sur une base de 12 mois) représente un montant de 750 K€.

Des milestones complémentaires : Le contrat prévoyait des versements complémentaires (Milestones) pouvant atteindre un montant total de 9,5 M€. Ces milestones sont déclenchés lors de l'atteinte de succès prédéfinis de recherche, de développement et d'enregistrement. A ce titre, la société a encaissé un total de 500 K€ (333 K€ versés en 2013 et 167 K€ en 2014).

En septembre 2016, un nouveau protocole transactionnel a été signé avec Sevier, qui prévoit que Servier va désormais prendre en charge la suite de ce programme de R&D en oncologie à la réussite duquel Hybrigenics reste associé pour un montant total potentiel de 12 M€ de paiements supplémentaires, conditionnés par l'atteinte de certains jalons jusqu'à l'enregistrement final d'un médicament.
Par ailleurs, la collaboration de recherches initiée en 2011 s'est focalisée sur une USP particulièrement pertinente en oncologie et a atteint ses objectifs. A ce titre, Hybrigenics a reçu 1,5 M€ fin 2016.

Activité « Services »
Le chiffre d'affaires est comptabilisé lorsque la prestation de service a été exécutée et livrée au client, que le montant peut être évalué de façon fiable et qu'il est probable que les avantages économiques futurs bénéficieront à la Société. Dans le cas où la prestation de services nécessite la constitution préalable d'une banque de protéines spécifique, celle-ci est facturée au client lorsqu'elle est réalisée. Les coûts encourus avant la remise des résultats au client sont enregistrés à l'actif du bilan en encours de production.
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.

2.19.2 Autres produits de l'activité

Subventions
Les subventions publiques ne sont pas comptabilisées tant qu'il n'existe pas une assurance raisonnable que la société se conformera aux conditions attachées aux subventions et que les subventions seront reçues.
Les subventions publiques doivent être comptabilisées en résultat net sur une base systématique sur les périodes au titre desquelles la société comptabilise en charges les frais connexes que les subventions sont censées compenser. Ainsi, les paiements reçus avant que les critères de reconnaissance du revenu ne soient remplis sont inscrits au bilan en produits constatés d'avance.
Un prêt non remboursable sous conditions est traité comme une subvention publique s'il existe une assurance raisonnable que l'entreprise remplira les conditions relatives à la dispense de remboursement du prêt. Dans le cas contraire, il est

classé en dettes et évalué au coût amorti. La différence entre l'évaluation au coût amorti du prêt et sa valeur nominale est comptabilisée en produits de subventions et étalée sur la durée du projet financé.
De la même manière, l'avantage tiré d'un emprunt public à un taux d'intérêt inférieur à celui du marché est traité comme une subvention publique, correspondant à la différence entre les montants perçus et la juste valeur de l'emprunt en fonction du taux d'intérêt du marché alors en vigueur.

Crédit Impôt Compétitive Emploi (CICE)
Conformément à l'IAS 20, le Groupe a opté pour une comptabilisation de ce crédit d'impôt en diminution des charges de personnel. Il utilise ce crédit d'impôt afin de financer son développement commercial et ses efforts en matière de recherche et développement.

Crédit Impôt recherche
Des crédits d'impôts recherche sont octroyés aux entreprises par l'Etat français afin de les inciter à réaliser des recherches d'ordre technique et scientifique. Les entreprises qui justifient des dépenses remplissant les critères requis (dépenses de recherche localisées en France ou, depuis le 1er janvier 2005 au sein de la Communauté Européenne ou dans un autre Etat partie à l'accord sur l'espace économique européen et ayant conclu avec la France une convention fiscale contenant une clause d'assistance administrative) bénéficient d'un crédit d'impôt qui peut être utilisé pour le paiement de l'impôt sur les sociétés dû au titre de l'exercice de réalisation des dépenses et des trois exercices suivants ou, le cas échéant, être remboursé pour sa part excédentaire.
Les sociétés Hybrigenics, S.A et Hybrigenics Services, S.A.S remplissent les critères d'octroi de ce crédit d'impôt. Le Groupe comptabilise ces financements en « Autres produits de l'activité » sur l'exercice qui a enregistré les charges correspondantes.

Produits issus des sous-locations
Hybrigenics dispose, à Paris, de locaux dont la surface est plus importante que ses besoins.
En conséquence, Hybrigenics sous-loue une partie du bâtiment, (laboratoires, bureaux) à d'autres sociétés de biotechnologie.

2.20 Coût des prestations de services vendus

Le coût des prestations est constitué de différents éléments correspondants aux étapes de production : on distingue trois types de dépenses.
D'une part les dépenses de laboratoire, où sont effectuées les manipulations biologiques : cela comprend les salariés du département, ainsi que les réactifs et consommables ; y figure également les coûts d'entretien et de maintenance du matériel.
Ensuite, les dépenses liées aux chefs de projets scientifiques, qui interviennent tout au long du processus d'un crible : avant le travail de labo, pour valider avec le client les choix techniques retenus ; pendant le crible pour informer le client de l'avancement, et surtout à la fin du crible pour interpréter et expliquer les résultats au client au moment de la livraison.
Enfin, la bioinformatique intervient principalement à la fin du crible, pour mettre en forme les résultats issus du séquençage du crible, et ainsi produire le résultat qui sera livré au client.

2.21 Autres produits opérationnels et charges opérationnelles

Il s'agit de produits ou charges en nombre très limité, inhabituels et peu fréquents - de montant significatif - que la société présente de manière distincte dans son compte de résultat pour faciliter la compréhension de la performance opérationnelle courante et permettre au lecteur des comptes de disposer d'éléments utiles dans une approche prévisionnelle des résultats, ceci conformément au principe de pertinence de l'information du « Conceptual Framework ».

2.22 Impôt

Les impôts différés sont constatés selon la conception étendue et selon la méthode du report variable, pour toutes les différences temporaires provenant de la différence entre la base fiscale et la base comptable des actifs et passifs figurant dans les états financiers. Les différences temporaires principales sont liées aux pertes fiscales reportables. Les taux d'impôts ayant été entérinés par un texte de loi à la date de clôture sont retenus pour déterminer les impôts différés.
Les actifs d'impôt différé ne sont comptabilisés que dans la mesure où il est probable que les bénéfices futurs seront suffisants pour absorber les pertes reportables. Compte tenu de son stade de développement, la Société ne comptabilise pas les actifs nets d'impôts différés.

2.23 Information sectorielle

Le Groupe applique au 31 décembre 2016 la norme IFRS 8 (secteurs opérationnels), publiée par l'IASB et adoptée par l'Union européenne le 22 novembre 2007.
Les secteurs opérationnels représentent des composantes de l'entreprise pour lesquelles des informations financières isolées (fondées sur le reporting interne du Groupe) sont à la disposition de la Direction générale et du Conseil d'administration pour l'évaluation de la performance des différents secteurs. Le groupe est géré sur la base de deux secteurs, le secteur « Services » et le secteur « R&D Pharma ».

- **Secteur Services** : Il s'agit d'une activité de prestation de services scientifiques génomiques, qui comprenait également les activités protéomiques avant la cession prévue de la société Hybrigenics Services.
  L'activité génomique provient de l'acquisition, en octobre 2013, de la division services génomiques de la société Imaxio. Rebaptisée Helixio, cette division a permis à Hybrigenics S.A. de proposer des prestations de pointe dans les domaines des puces à ADN, de l'enrichissement des séquences d'ADN ou d'ARN et du séquençage de nouvelle génération.

- **Secteur R&D Pharma** : Il s'agit d'une activité de recherche et développement spécialisée contre les maladies prolifératives, cancéreuses ou non-cancéreuses, portant principalement sur deux programmes de recherche distincts :
  - Programme de développement clinique basé sur l'inécalcitol,
  - Programme de recherche de pointe sur les protéases spécifiques de l'ubiquitine spécialement impliquées dans les processus prolifératifs, en collaboration avec le groupe Servier,

  L'activité de holding est incluse dans ce secteur qui englobe également la direction de la recherche et développement ainsi que nos fonctions support.

Les secteurs R&D Pharma et Génomiques ne générant leurs chiffres d'affaires qu'en France, la présentation du chiffre d'affaires par zone géographique devient caduque.

2.24 Autres éléments du résultat global

Les éléments de produits et de charges de la période comptabilisés directement dans les capitaux propres, sont présentés, le cas échéant, dans la rubrique « Autres éléments du résultat global ». Il s'agit principalement :

- Des écarts de conversion EUR/USD de la filiale Hybrigenics Corporation, et
- De la variation de la provision pour engagements de retraite liée aux changements d'hypothèses actuarielles.

2.25 Résultat par action

Le résultat de base par action est calculé en divisant le résultat attribuable aux porteurs d'actions de la société par le nombre moyen pondéré d'actions ordinaires en circulation au cours de la période.
Le résultat dilué par action est déterminé en ajustant le résultat attribuable aux porteurs d'actions ordinaires et le nombre moyen pondéré d'actions ordinaires en circulation des effets de toutes les actions ordinaires potentielles dilutives.

2.26 Evénements postérieurs à la clôture

Le bilan et le compte de résultat de la Société sont ajustés pour refléter des événements ultérieurs altérant les montants relatifs aux situations existantes à la date de clôture. Les ajustements ont lieu jusqu'à la date d'arrêté des comptes par le Conseil d'administration.

Les comptes arrêtés au 31 décembre 2016 tiennent compte, en vertu de ce principe, de la cession en 2017 de l'essentiel de l'activité Services par l'intermédiaire de l'application de IFRS 5 sur la présentation des états financiers mais également d'une provision pour moins-value de cession consolidée pour un montant de 1 079 k€.

3 NOTES ANNEXES

NOTE 1 : IMMOBILISATIONS INCORPORELLES

En milliers d'euros	01/01/2015	Augmentation	Diminution / reprise	Dépréciation	Autres	31/12/2015
Frais de recherche et développement	11					11
Logiciels	460	15				475
Licences	2 225					2 225
Clientèle	218					218
Brevets	458	79				537
Banques de protéine	216	88				304
Total des valeurs brutes	**3 588**	**181**				**3 770**
Frais de recherche et développement-Amort	11					11
Logiciels-Amort	393	47				440
Licences-Amort	2 172	9				2 181
Clientèle-Amort	32	22		18		72
Brevets-Amort	68	30				98
Banques de protéine - Amort	122	24				146
Total des amortissements et provisions	**2 799**	**132**		**18**		**2 949**
Total des immobilisations incorporelles nettes	**789**	**49**		**(18)**		**820**

En milliers d'euros	31/12/2015	Augmentation	Diminution / reprise	Dépréciation	Impact IFRS 5	31/12/2016
Frais de recherche et développement	11				0	11
Logiciels	475	9			-451	33
Licences	2 225					2 225
Clientèle	218				-195	23
Brevets	537	80				617
Banques de protéines	304	101			-405	
Total des valeurs brutes	**3 770**	**189**			**-1 051**	**2 909**
Frais de recherche et développement-Amort	11				0	11
Logiciels-Amort	440	27			-438	28
Licences-Amort	2 181	9			-2	2 189
Clientèle-Amort	72	19			-68	23
Brevets-Amort	98	35				133
Banques de protéine - Amort	146	30		2	-179	
Total des amortissements et provisions	**2 949**	**121**		**2**	**-687**	**2 385**
Total des immobilisations incorporelles nettes	**820**	**69**		**-2**	**-364**	**524**

Les immobilisations incorporelles se composent principalement des Brevets d'une valeur nette de 484 K€ au 31 décembre 2016.

Le poste « Brevets » correspond à l'activation des frais engendrés à l'occasion de dépôt de brevets répondant aux critères de définition d'un actif à la clôture des comptes. Comme indiqué dans le paragraphe 2.5.3.1, ils sont amortis sur une durée de 20 ans.

NOTE 2 : IMMOBILISATIONS CORPORELLES

En milliers d'euros	01/01/2015	Augmentation	Diminution / reprise	31/12/2015
Matériels et outillages	2 155			2 155
dont Crédit-Bail	280			280
Installations agenc.& aménagements	4 106	117		4 223
Matériels de bureau et informatique	1 002	69		1 072
dont Crédit-Bail	227			227
Mobilier	248	28		276
Total des valeurs brutes	**7 512**	**214**		**7 726**
Matériels et outillages	1 650	187		1 836
dont Crédit-Bail	127	75		202
Installations agenc.& aménagements - Amort.	4 050	20		4 070
Matériels de bureau et informatique-Amort	971	17		988
dont Crédit-Bail	227			227
Mobilier- Amort	243	4		246
Total des amortissements et provisions	**6 913**	**227**		**7 141**
Total des immobilisations corporelles nettes	**598**	**(13)**		**585**

En milliers d'euros	31/12/2015	Augmentation	Diminution / reprise	Impact IFRS 5	31/12/2016
Matériels et outillages	2 155	52	25	-1 761	421
dont Crédit-Bail (1) (2)	*280*				*280*
Installations agenc.& aménagements	4 223	121	10	-107	4 227
Matériels de bureau et informatique	1 072	90	681	-424	57
dont Crédit-Bail	*227*				
Mobilier	276		11	-3	262
Total des valeurs brutes	**7 726**	**262**	**727**	**-2 294**	**4 967**
Matériels et outillages	1 836	106		-1 650	292
dont Crédit-Bail (1) (2)	*202*	*28*			*230*
Installations agenc.& aménagements - Amort.	4 070	63	25	-20	4 088
Matériels de bureau et informatique-Amort	988	39	681	-330	16
dont Crédit-Bail	*227*				
Mobilier- Amort	246	1		-2	245
Total des amortissements et provisions	**7 141**	**209**	**706**	**-2 003**	**4 641**
Total des immobilisations corporelles nettes	**585**	**53**	**21**	**-291**	**326**

NOTE 3 : ACTIFS FINANCIERS COURANTS ET NON COURANTS

Les actifs financiers sont constitués de dépôts de garantie versés et des espèces du contrat de liquidité dont le classement entre courant et non courant se décline comme suit :

En milliers d'euros	31/12/2016		31/12/2015	
	Courant	Non courant	Courant	Non courant
Garantie Factor	0	0	86	0
Créances immobilisées	0	68	0	120
Dépôts et cautionnements versés	0	215	28	192
TOTAL ACTIFS FINANCIERS	**0**	**283**	**113**	**313**

NOTE 4 : STOCKS ET EN-COURS

En milliers d'euros	31/12/2016	31/12/2015
Stock de consommables	56	111
Stock librairies chimiques		171
Matières premières	**56**	**282**
En cours de production		**34**
Stocks Brut	**56**	**315**
Dépréciation stock de consommables	1	1
Dépréciation stock librairies chimiques		164
Total Dépréciation Matières premières	**1**	**165**
Stocks Net	**55**	**150**

NOTE 5 : CREANCES CLIENTS ET AUTRES ACTIFS COURANTS

En milliers d'euros	31/12/2016		31/12/2015	
	Courant	Non courant	Courant	Non courant
Créances client	546		1 513	
Clients douteux	40		124	
Dépréciation des clients douteux	(40)		(124)	
TOTAL CREANCES CLIENTS NETS	**546**		**1 513**	
Fournisseurs avances et acomptes	11		14	
Créances sociales	22		14	
Débiteurs divers	148		704	
Etat et autres collectivités publiques	1 525		3 298	
Charges constatées d'avance	2 127		2 062	
TOTAL AUTRES ACTIFS	**3 833**		**6 092**	
CREANCES CLIENTS ET AUTRES ACTIFS	**4 379**		**7 605**	

- **Créances clients et actifs débiteurs divers 2016**

Le poste « Etat et autres collectivités publiques » se compose essentiellement des créances de TVA d'un montant de 236 K€ ainsi que du Crédit d'Impôt Recherche qui s'élève à 1 164 K€ étant composé du crédit d'impôt recherche d'Hybrigenics S.A et Hybrigenics S.A.S., cette dernière étant intégrée fiscalement jusqu'au 31 décembre 2016. La diminution de ce poste sur l'exercice 2016 s'explique par le remboursement du Crédit d'Impôt Recherche au titre des exercices 2012 à 2015 pour Hybrigenics S.A.S. et 2015 pour Hybrigenics S.A. d'un montant de 2 779 K€ et la déclaration du CIR au titre de l'exercice 2016 pour 1 164 K€.
Les produits d'impôt relatifs aux exercices antérieurs ont été comptabilisés en « autres produits et charges opérationnels » (cf. note 13.6) au cours de l'exercice 2015 et reclassés dans le résultat des activités non maintenues.
Les charges constatées d'avance se décomposent comme suit :

EN k€	31/12/2016	31/12/2015
Leasing et location	240	240
Lots de comprimés	1 777	1 548
Divers	110	274
TOTAL CCA	**2 127**	**2 062**

NOTE 6 : TRESORERIE ET EQUIVALENTS DE TRESORERIE

La trésorerie nette est composée des éléments suivants :

En milliers d'euros	31/12/2016	31/12/2015
VMP (Sicav monétaire)	-	100
Disponibilités	4 489	7 616
Comptes à terme	4 000	4 000
TOTAL TRESORERIE BRUTE	**8 489**	**11 716**
Concours bancaires courants		(2)
TOTAL TRESORERIE NETTE	**8 489**	**11 715**

La société investit ses excédents de trésorerie dans des instruments financiers sans risque : comptes à terme et SICAV monétaires.

Au 31 décembre 2016, deux comptes à terme ont été souscrits, avec des échéances initiales à 36 mois, pour un total de 4 M€. Le déblocage de ces comptes peut être partiel ou total, avec un préavis de 32 jours, sans pénalités sur le capital. L'échéance de ces comptes court jusqu'en 2017.

NOTE 7 : CAPITAUX PROPRES

a) Capital émis

Au 31 décembre 2016, le capital social de la société mère est entièrement libéré et s'élève à 3 579 599,8 €. Il est composé de 35 795 998 actions entièrement souscrites, d'une valeur nominale de 0,10 €, toutes de même catégorie.

b) Capital potentiel

Le tableau ci-dessous présente la variation des instruments dilutifs intervenue sur la période ainsi que l'effet de dilution de ces instruments émis et en circulation au 31 décembre 2016 :

	Nombre d'actions potentielles au 31/12/2015	Augmentation de capital	Emission d'instruments	Exercice d'instruments	Annulation d'instruments	Nombre d'actions potentielles au 31/12/2016
Nombre d'actions en circulation	35 795 998					35 795 998
Nombre d'actions potentiellement à émettre au titre des instruments	**1 172 000**	**0**	**400 000**	**0**	**0**	**1 572 000**
BSA	880 000					880 000
Stock-Options	292 000		400 000			692 000
Droits à actions gratuites	0					0
Effet de dilution sur le bénéfice par actions des instruments émis	**3,2%**					**4,2%**

Plan de bons de souscription d'actions et de stock-options :

Au 31 décembre 2016, la Société a octroyé des bons de souscription d'actions et des stock-options à certaines personnes physiques, salariées ou non de la société, dans le cadre des autorisations successives votées par les actionnaires.
En complément du plan de stocks Option 2014 et des quatre lignes de Bons de Souscriptions d'Actions intitulées BSA 08, BSA 10, BSA 13, BSA 14 et BSA 2015 déjà attribués au cours des précédents exercices, la société a octroyé un nouveau plan de stocks options « SO 2016 » qui a engendré l'attribution de 400 000 stocks options sur l'exercice aux dirigeants et salariés d'Hybrigenics S.A. et S.A.S. L'intégralité de ces instruments financiers est exerçable.
Les caractéristiques de ces bons et stocks options en circulation au 31 décembre 2016 s'analysent comme suit :

Type	Date d'octroi par le conseil d'administration	Prix d'émission Stock-Option	Prix de souscription d'un Stock-Option	Durée de validité	Date limite d'exercice	Quantité totale attribuée	Annulés	Exercés	Bons en circulation	Equivalent actions des bons en circulation au 31/12/2016
BSA 2008	10/07/2008	0,56	3,76	10 ans	09/07/2018	15 000			15 000	15 000
BSA 2010	01/03/2010	0,38	2,54	10 ans	29/02/2020	50 000			50 000	50 000
BSA 2013	27/03/2013	0,15	0,95	10 ans	26/03/2023	315 000			315 000	315 000
BSA 2014	10/12/2014	0,28	1,84	10 ans	09/12/2024	275 000			275 000	275 000
Plan Stocks Option 2014	10/12/2014	N/A	1,72	10 ans	09/12/2024	300 000	8 000		292 000	292 000
BSA 2015	18/12/2015	0,05	1,08	10 ans	18/12/2015	225 000			225 000	225 000
Plan Stock-Options 2016	18/02/2016	N/A	0,84	10 ans	18/02/2026	400 000			400 000	400 000

Plan d'attribution d'actions gratuites :

L'Assemblée Générale du 7 juin 2012 a autorisé, en remplacement du plan autorisé au 25 juin 2010, la création d'un plan d'attribution d'actions gratuites, attribuées selon différents critères :

- Attribution immédiate : Pas de conditions d'attribution spécifique,
- Attribution différée : 50% si le salarié est toujours présent dans 1 an et 50% au bout de 2 ans.
- Attribution conditionnelle : des objectifs individuels ouvrent droit à attribution en cas de succès.

La totalité des actions gratuites prévues par le plan décrit ci-dessus ont été définitivement acquises au 31 décembre 2015 :

Caractéristiques	Plan DAA
Modalités d'émission	
Date de l'assemblée générale	7 juin 2012
Nombre de droits à attribution délivrables	500 000
Période d'acquisition	2 ans à compter de la date d'effet du Droit d'Attribution
Mouvements sur les DAA	
Date d'attribution (Conseil d'administration)	**27/03/2013**
Nombre de droits à attribution délivrés et attribués	17 500
Nombre de droits à attribution annulés	0
Nombre de droits à attribution définitivement acquis	17 500
Augmentation de capital potentielle en nombre d'actions	0
Augmentation potentielle de capital social en valeur (en euros)	0

NOTE 8 : EMPRUNTS ET AUTRES PASSIFS FINANCIERS

En milliers d'euros	31/12/2015	31/12/2016	A moins d'un an	Entre 1 et 5 ans	Plus de 5 ans
Prêts OSEO à taux zéro	80	-			
Avance coface	180	-			
Avance Conditionnée BPI - CMI2	25	-			
Dépôts de garantie reçus	91	91		91	
Emprunt sur crédit-Bail	25	-			
Total des emprunts et dettes financières	**402**	**91**	**-**	**91**	**-**

Les avances conditionnées et prêts à taux zéro sont reconnus en dettes financières à la date d'encaissement des montants versés.
Les dettes financières étaient principalement composées des éléments suivants :

Prêts OSEO à taux zéro : Dans le cadre du projet d'étude clinique pour évaluer l'efficacité de l'inécalcitol dans le traitement du psoriasis, le groupe HYBRIGENICS a bénéficié en 2011 d'un prêt à taux zéro pour l'innovation d'un montant initial de 650 K€ auprès de l'organisme BPI (ex OSEO) remboursable linéairement sur seize trimestres à compter du 30 septembre 2012. Cet emprunt a été totalement remboursé courant 2016.

Emprunt sur crédit-bail : l'emprunt concernant le robot Agilent s'est éteint courant 2016.

Dépôts de garantie : les dépôts de garantie, représentant un montant de 91 K€ au 31/12/2016 et reçus de la part des sous-locataires du Groupe, constituent à ce jour les seules dettes financières de Hybrigenics SA.

Les dettes reclassées sous IFRS 5 concernent :
Avance conditionnée BPI (CMI2) : Il s'agit d'une avance remboursable accordée par BPI en 2015 dans le cadre du projet EPIGENETIX de recherche basée sur la technologie SIMDEQ TM, dont le but est la détection précise, rapide et à faible coût des marqueurs épigénétiques à l'échelle d'une molécule d'ADN. Aucun montant n'a été perçu sur l'exercice.
Hybrigenics doit encore percevoir un montant de 41 K€ sous forme d'avance remboursable après les 27 K€ encaissés en 2015. En cas d'échec commercial, le remboursement de l'avance ne sera pas dû.

A noter que **l'avance relative au contrat d'assurance prospection COFACE** a été remboursée pour 49 K€ mais que le résiduel de 131 K€ a été abandonné par la Coface. Les 131 K€ restant sont présentés en autre produit opérationnel courant pour les activités cédées – cf note 16.

a) Variation des dettes financières du 1er janvier 2015 au 31 Décembre 2015

En milliers d'euros	31/12/2014	Encaissements	Remboursements	Variation juste valeur	Reclassement	31/12/2015
Prêts OSEO à taux zéro	80				-80	0
Avance Conditionnée BPI - CMI2		27		-2		25
Dépôts de garantie reçus	77				12	89
Emprunt sur crédit-Bail	25				-25	0
Emprunts et dettes financières non courante	**182**	**27**	**0**	**-2**	**-93**	**114**
Prêts OSEO à taux zéro	156		-163	7	80	80
Avance Conditionnée OSEO (n°A 08 03 001 Q)	466		-480	14		0
Avance coface (IAS 39)	174			6		180
Dépôts de garantie reçus	15				-12	3
Emprunt sur crédit-Bail	51		-52		25	24
Emprunts et dettes financières courantes	**862**	**0**	**-695**	**27**	**93**	**288**
Prêts OSEO à taux zéro	236		-163	7		80
Avance Conditionnée OSEO (n°A 08 03 001 Q)	466		-480	14		0
Avance coface	174		0	6		180
Avance Conditionnée BPI - CMI2		27	0	-2		25
Dépôts de garantie reçus	92		0			92
Emprunt sur crédit-Bail	76		-52			24
Total des emprunts et dettes financières	**1 044**	**27**	**-695**	**25**	**0**	**402**

b) Variation des dettes financières du 1er janvier 2016 au 31 Décembre 2016

En milliers d'euros	31/12/2015	Encaisse-ments	Rembourse-ments	Variation juste valeur	Autre / Reclassement	Impact IFRS 5	31/12/2016
Avance Conditionnée BPI - CMI2	25			0		(25)	0
Dépôts de garantie reçus	89		0		3		91
Emprunt sur crédit-Bail	0						0
Emprunts et dettes financières non courantes	**114**	**0**	**0**	**0**	**3**	**(25)**	**91**
Prêts OSEO à taux zéro	80		(80)				0
Avance coface (IAS 39)	180	0	(49)	0	(131)	0	0
Dépôts de garantie reçus	3				(3)		0
Emprunt sur crédit-Bail	25		(25)				0
Emprunts et dettes financières courantes	**288**	**0**	**(154)**	**0**	**(134)**	**-**	**0**
Prêts OSEO à taux zéro	80		(80)				-
Avance coface	180		(49)		(131)		-
Avance Conditionnée BPI - CMI2	25		0	0		(25)	-
Dépôts de garantie reçus	91		-				91
Emprunt sur crédit-Bail	25		(25)				-
Total des emprunts et dettes financières	**402**	**-**	**(154)**	**0**	**(131)**	**(25)**	**91**

Note : les flux de remboursement impactant les activités maintenues s'élèvent à 106 K€.

NOTE 9 : PROVISIONS NON COURANTES ET COURANTES

En milliers d'euros	31/12/2015	Dotation	Reprise avec utilisation	Reprise sans utilisation	Variation des hypothèses actuarielles	Impact IFRS 5	31/12/2016
Provision pour retraite	515	62			46	-278	346
Total provision non courantes	**515**	**62**	**0**	**0**	**46**	**-278**	**346**
Provision pour Litiges	60	0	-55	0	0	0	6
Total provision courantes	**60**	**0**	**-55**	**0**	**0**	**0**	**6**
Total provision	**575**	**62**	**-55**	**0**	**46**	**-278**	**352**

Le Groupe comptabilise des engagements retraite conformément au #2.17.2.

a) Variation de la provision pour indemnité retraite

Le tableau suivant détaille les éléments permettant le passage des soldes d'ouverture des passifs enregistrés au titre des régimes à prestations définies aux soldes de clôture et également l'impact d'IFRS 5.

	Montant en K€
Provision pour indemnité retraite au 31/12/2015	**515**
Coût des services courants	55
Charges d'intérêt (désactualisation)	7
Gains et pertes actuarielles	46
Impact IFRS 5	-278
Provision pour indemnité retraite au 31/12/2016	**346**

La Société ne disposant pas d'actifs de couverture, l'intégralité de l'engagement exposé ci-dessus est inscrit au passif.
Comme précisé dans les règles et méthodes comptables, la Société a appliqué la norme IAS 19 révisée, consistant à reconnaitre l'intégralité des gains ou pertes actuariels dans les autres éléments du résultat global.
Le coût des services rendus est comptabilisé en charge opérationnelle et les charges d'intérêts en autres produits et charges financières.

b) Hypothèses actuarielles

Les principales hypothèses retenues dans le cadre du calcul des engagements se déclinent comme suit :

Hypothèses actuarielles	31/12/2016	31/12/2015
Taux d'actualisation des indemnités de fin de carrière	1,50%	1,50%
Taux de charges sociales (cadre)	45,00%	45,00%
Taux de revalorisation annuelle (cadres)	3,00%	3,00%
Taux de revalorisation annuelle (non cadres)	2,00%	2,00%
Turn Over (en fonction de l'âge) pour les cadres	de 0 à 5% en fct des classes d'âge	
Turn Over (en fonction de l'âge) pour les non-cadres	de 0 à 4% en fct des classes d'âge	
Table de mortalité	TGH-TGF 05	
Age de départ à la retraite (cadres et non cadres)	65 ans	65 ans
Convention collective	Industrie chimie (47)	Industrie chimie (47)

NOTE 10 : AUTRES PASSIFS NON COURANTS ET COURANTS

En milliers d'euros	31/12/2016		31/12/2015	
	Courant	Non courant	Courant	Non courant
Clients - Avances et acomptes			58	
Dettes sociales	645		1 436	
Dettes fiscales	117		353	
Produits constatés d'avance	247		617	
Autres passifs courants	131		159	
			-	
Total Autres Passifs Courants	**1 139**		**2 623**	

Les dettes sociales se déclinent comme suit :

En milliers d'euros	31/12/2016	31/12/2015
Congés payés charges comprises	162	386
Bonus - Primes charges comprises	370	612
Organismes sociaux	113	401
Autres	0	38
Total Dettes sociales	**645**	**1 436**

NOTE 11 : ACTIFS ET PASSIFS FINANCIERS INSCRITS AU BILAN ET EFFET RESULTAT

IFRS 7 impose de fournir une information sur l'évaluation des instruments financiers au regard de la situation et de la performance financière. La valeur nette comptable de chacune des catégories d'actifs financiers et passifs financiers est reprise dans la ventilation du bilan ci-dessous pour 2015 et 2016 :

En milliers d'euros	Valeur au bilan	Juste valeur par résultat (1)	Prêts et créances (2)	Dette au coût amorti
ACTIF FINANCIER				
Actif disponible à la vente				
Autres actifs financiers non courants	312		312	
Créances clients nettes et autres créances	5 543		5 543	
Autres actifs financiers courants	113		113	
Equivalents de trésorerie	11 716	11 716		
Total Actif financier	**17 684**	**11 716**	**5 968**	
PASSIF FINANCIER				
Avances conditionnées Courantes et non courantes	285			285
Autres dettes financières	24			24
Dettes diverses courantes et non courantes	3 733			3 733
Total Passif financier	**4 042**			**4 042**

En milliers d'euros	Valeur au bilan 31/12/2016	Juste valeur par résultat (1)	Prêts et créances (2)	Dette au coût amorti
ACTIF FINANCIER				
Actif disponible à la vente				
Autres actifs financiers non courants	283		283	
Créances clients nettes et autres créances	546		546	
Autres actifs financiers courants				
Equivalents de trésorerie	8 489	8 489		
Total Actif financier	**9 318**	**8 489**	**830**	**0**
PASSIF FINANCIER				
Avances conditionnées Courantes et non courantes				
Autres dettes financières	89			89
Dettes diverses courantes et non courantes	2 704			2 704
Total Passif financier	**2 794**	**0**	**0**	**2 794**

(1) L'évaluation de la juste valeur de ces actifs financiers à la juste valeur par résultat se réfère à un marché actif (catégorie de niveau 1 selon IFRS 7).
(2) Les avances et acomptes versés et reçus ne donnant pas lieu à remboursement en trésorerie et les produits et charges constatés d'avances qui ne répondent pas à la définition d'un passif financier n'ont pas été repris ici.

NOTE 12 : ELEMENTS DU COMPTE DE RESULTAT

Note 12.1 : Produits des activités ordinaires

a) Chiffre d'affaires

En milliers d'euros	31/12/2016	31/12/2015
Produits de l'activité "R&D Pharma"	1 500	563
Produits de l'activité "Services"	1 018	600
Chiffre d'affaires	**2 518**	**1 163**

b) Autres produits de l'activité ordinaire

En milliers d'euros	31/12/2016	31/12/2015
Crédit impôt recherche	614	591
Revenus sous-locatifs	473	417
Autres produits	1	1
Autres produits de l'activité	**1 089**	**1 009**
Total des produits des activités ordinaires	**3 607**	**2 172**

Note 12.2 : Nature des dépenses allouées par fonction

Le coût des ventes se décompose par nature de la manière suivante :

En milliers d'euros	31/12/2016	31/12/2015
Achats et variation de stocks	-442	-299
Autres charges	-8	-9
Charges de Personnel	-230	-205
Charges Externes	-46	-409
Dotations nettes aux amortissements	-28	-75
Dotations nettes aux Provisions et dépréciations	-87	-89
Impôts, taxes et versements assimilés	-2	-18
Transferts de charges	1	
Total Coût des ventes	**-842**	**-1 104**

Les frais de recherche et développement se décomposent par nature de la manière suivante :

En milliers d'euros	31/12/2016	31/12/2015
Achats et variation de stocks	-1 988	-1 600
Autres charges	0	0
Charges de Personnel	-824	-753
Charges Externes	-496	-392
Dotations nettes aux amortissements	-35	153
Dotations nettes aux Provisions et dépréciations	-18	52
Impôts, taxes et versements assimilés	-11	-11
Transferts de charges	4	1
Total Recherche et Développement	**-3 367**	**-2 549**

Les frais commerciaux se décomposent par nature de la manière suivante :

En milliers d'euros	31/12/2016	31/12/2015
Achats et variation de stocks	-6	-11
Autres charges		
Charges de Personnel	-291	-293
Charges Externes	-135	-135
Dotations nettes aux amortissements		-2
Dotations nettes aux Provisions et dépréciations		
Impôts, taxes et versements assimilés	-3	-5
Transferts de charges	2	8
Total Frais commerciaux	**-433**	**-438**

Enfin, les frais généraux se décomposent par nature de la manière suivante :

En milliers d'euros	31/12/2016	31/12/2015
Achats et variation de stocks	-168	-114
Autres charges	-197	-173
Charges de Personnel	-890	-905
Charges Externes	-1 734	-1 349
Dotations nettes aux amortissements		
Dotations nettes aux Provisions et dépréciations	-27	-9
Impôts, taxes et versements assimilés	-63	-92
Transferts de charges	2	3
Total Frais généraux	**-3 077**	**-2 640**

Note 12.3 : Paiements fondés en actions

Dans le cadre de plan d'émission d'actions gratuites ou bien de plan d'attribution de Bons de Souscription d'Actions (BSA), la Société offre à ses dirigeants et certains salariés la possibilité de souscrire à ces opérations. Ces instruments de capital sont dénouables en actions (dénouement en instruments de capitaux propres au sens de la norme IFRS 2).
Le tableau suivant montre l'incidence de ces programmes sur le compte de résultat consolidé pour les années 2015 et 2016 :

En millier d'euros	Charge enregistrée au titre d'IFRS 2 au 31/12/2016	Charge enregistrée au titre d'IFRS 2 au 31/12/2015
BSA 2014-12		
BSA 2015-12		107
SO 2016-06	80	
SO 2014-12	86	116
Actions gratuites du 03/02/2012		
Actions gratuites du 27/03/2013		2
Total	**166**	**225**

Les principales caractéristiques des plans émis par nature d'instruments identifiés pour l'évaluation sont détaillées dans la note sur le capital.

Note 12.4 : Charges de personnel

Le Groupe employait 18 personnes au 31 décembre 2016.

En milliers d'euros	31/12/2016	31/12/2015
Frais de personnel	-2 235	-2 157
Paiements fondés sur des actions	-166	-225
Variation nette des engagements retraites (1)	-28	-25
Total charges de personnel	**-2 429**	**-2 407**

(1) : Les impacts financiers et en autre résultat global ne sont pas pris en compte

Note 12.5 : Autres produits et charges d'exploitation

En milliers d'euros	31/12/2016	31/12/2015
Reprises sur provisions d'exploitation	1	1
Autres produits d'exploitation		0
TOTAL AUTRES PRODUITS D'EXPLOITATION	**1**	**0**
Autres charges de gestion courante	56	2
Dotations pour dépreciation d'exploitation		20
TOTAL AUTRES CHARGES D'EXPLOITATION	**56**	**22**
TOTAL AUTRES PRODUITS ET CHARGES D'EXPLOITATION	**-54**	**-21**

En 2016, les autres charges d'exploitation d'un montant de 56 K€ sont principalement composées de cotisations payées en 2016 pour des exercices antérieurs pour 46 K€.
En 2015, les autres produits et charges d'exploitation représentaient un montant net négatif de 21 K€ composés principalement d'une dépréciation de créances clients.

Note 12.6 : Autres produits et charges opérationnels

En milliers d'euros	31/12/2016	31/12/2015
Autres produits	13	41
TOTAL AUTRES PRODUITS OPERATIONNELS	**13**	**41**
Dépréciation de la clientèle Imaxio		18
Dépréciation du Goodwill Imaxio		234
TOTAL AUTRES CHARGES OPERATIONNELLES		**252**
TOTAL AUTRES PRODUITS ET CHARGES OPERATIONNELS	**13**	**-211**

Exercice 2016 :

Aucune produit ou charge non opération n'est significatif.

Exercice 2015 :

Les autres charges opérationnelles pour 252 K€ représentent la dépréciation du goodwill d'Imaxio au 31 décembre 2015 suite au test de dépréciation effectuée par le Groupe. Il en va de même pour la dépréciation de la clientèle dont la valeur nette comptable au 31 décembre 2015 s'élevait à 18 K€.

Note 12.7 : Coût de l'endettement financier et autres produits et charges financiers

En milliers d'euros	31/12/2016	31/12/2015
Intérêts et charges financières	-4	-22
COUT DE L'ENDETTEMENT FINANCIER BRUT	**-4**	**-22**
Produits nets	43	79
Autres charges financières	-4	-1
PRODUITS DE TRESORERIE ET EQUIVALENTS DE TRESORERIE	**39**	**78**
COÛT DE L'ENDETTEMENT FINANCIER NET	**34**	**56**

NOTE 13 : RESULTAT PAR ACTION

a) Résultat dilué par action

Le résultat de base par action est calculé en divisant le résultat attribuable aux porteurs d'actions de la société par le nombre moyen pondéré d'actions ordinaires en circulation au cours de la période.

Le résultat dilué par action est déterminé en ajustant le résultat attribuable aux porteurs d'actions ordinaires et le nombre moyen pondéré d'actions ordinaires en circulation des effets de toutes les actions ordinaires potentielles dilutives.

Les instruments donnant droit au capital de façon différée (BSA, BCE) sont considérés comme anti dilutifs. Ainsi le résultat dilué par action est égal au résultat de base par action.

	31/12/2016	31/12/2015
Nombre d'actions à l'ouverture	35 795 998	29 420 741
Augmentation d'actions sur la période		6 375 257
Nombre d'actions à la clôture	**35 795 998**	**35 795 998**
Nombre d'actions moyen pondéré	**35 795 998**	**34 193 434**

	31/12/2016	31/12/2015
Résultat net attribuable aux porteurs de capitaux	(5 252)	(4 340)
Nombre d'actions moyen pondéré	35 795 998	34 193 434
Résultat par action	**-0,15**	**-0,13**
Résultat par action diluée	**-0,15**	**-0,13**

	31/12/2016	31/12/2015
Résultat net des activités maintenues attribuable aux porteurs de capitaux	(4 289)	(4 980)
Nombre d'actions moyen pondéré	35 795 998	34 193 434
Résultat par action	**-0,12**	**-0,15**
Résultat par action diluée	**-0,12**	**-0,15**

NOTE 14 : PREUVE D'IMPOT DU GROUPE D'INTEGRATION FISCALE

En milliers d'euros	31/12/2016	31/12/2015
Résultat courant avant impôt	-5 252	-4 327
Charge d'impôt sur le résultat calculée à 33,33%	1 750	1 488
Incidence des crédits d'impot	390	760
Incidence des produits non imposables nets des charges non déductibles	-79	-21
Incidence de la perte fiscale non utilisée et non activée	-1 619	-2 241
Incidence des différences temporelles non activées	-446	1
Charge d'impôt sur le résultat comptabilisée en résultat net	**-3**	**-14**

Le total du déficit fiscal cumulé pendant la période d'intégration fiscale au 31 décembre 2016 est de 26 960 K€ et de 22 127 K€ en 2015.

Compte tenu des perspectives fiscales à court terme de la société, aucun impôt différé actif n'a été activé.

NOTE 15 : INFORMATION SECTORIELLE

Note 15.1 : Information géographique

Avec l'application d'IFRS 5, l'information géographique devient caduque puisque la société Hybrigenics SA réalise l'intégralité de son chiffre d'affaires en France.

Note 15.2 : Compte de résultat sectoriel 2016 et 2015

En milliers d'euros	31/12/2016 Secteur Services	31/12/2016 Secteur R&D Pharma	31/12/2016
Produits opérationnels			
Chiffre d'affaires	1 018	1 500	2 518
Autres produits	9	1 080	1 089
Total des produits des activités ordinaires	**1 027**	**2 580**	**3 607**
Charges opérationnelles			
Coût des ventes	-842		-842
Recherche et développement		-3 367	-3 367
Ventes et marketing	-433		-433
Frais généraux	-102	-2 975	-3 077
Paiement fondé sur les actions		-166	-166
Autres produits et charges d'exploitation		-54	-54
Résultat opérationnel courant	**-350**	**-3 983**	**-4 333**

En milliers d'euros	31/12/2015 Secteur Services	31/12/2015 Secteur R&D Pharma	31/12/2015
Produits opérationnels			
Chiffre d'affaires	600	563	1 163
Autres produits		1 009	1 009
Total des produits des activités ordinaires	**600**	**1 572**	**2 172**
Charges opérationnelles			
Coût des ventes	-698	-406	-1 105
Recherche et développement		-2 549	-2 549
Ventes et marketing	-371	-67	-439
Frais généraux	-135	-2 505	-2 640
Paiement fondé sur les actions		-225	-225
Autres produits et charges d'exploitation		-21	-21
Résultat opérationnel courant	**-604**	**-4 202**	**-4 807**

NOTE 16 : ACTIFS ET PASSIFS DESTINES A ETRE CEDES ET ACTIVITES NON POURSUIVIES

Un actif immobilisé ou un groupe d'actifs et de passifs, est détenu en vue de la vente quand sa valeur comptable sera recouvrée principalement par le biais d'une vente et non d'une utilisation continue. Pour que tel en soit le cas, l'actif doit être disponible en vue de sa vente immédiate et sa vente hautement probable.
Ces actifs ou groupes d'actifs sont présentés séparément des autres actifs ou groupe d'actifs, sur la ligne « actifs destinés à être cédés » du bilan consolidé dès lors qu'ils sont matériels.
Ces actifs ou groupes d'actifs sont mesurés au plus bas de la valeur comptable ou du prix de cession estimé, net des coûts relatifs à la cession. Les passifs d'un groupe d'actifs détenus en vue d'être cédés sont présentés sur la ligne « Passifs liés aux actifs détenus en vue d'être cédés » du passif du bilan consolidé.
Une activité non poursuivie est définie comme un composant de l'entreprise faisant l'objet soit d'une cession, soit d'un classement en actifs détenus en vue de la vente, qui représente une activité ou une zone géographique significative pour le Groupe.
La contribution de l'activité non poursuivie se décompose comme suit :

En milliers d'euros	31/12/2016	31/12/2015
CHIFFRE D'AFFAIRES	**3 559**	**3 478**
Coût des Ventes	-2 115	-2 754
MARGE BRUTE	**1 444**	**724**
Autres produits de l'activité	839	833
Frais de recherche et développement	0	0
Frais commerciaux	-1 203	-1 020
Frais généraux	-1 039	-939
Paiement fondé en actions	0	0
Autres produits et charges d'exploitation	-128	15
RESULTAT OPERATIONNEL COURANT	**-87**	**-386**
Autres produits et charges opérationnels	131	988
RESULTAT OPERATIONNEL	**44**	**602**
Produits de trésorerie et d'équivalents de trésorerie	0	0
Coût de l'endettement financier brut	0	-6
COUT DE L'ENDETTEMENT FINANCIER NET	**0**	**-6**
Autres produits et charges financiers	75	57
Charge d'impôt	-3	-14
RESULTAT NET D'IMPOT DES ACTIVITES NON POURSUIVIES	**116**	**639**
Résultat net des activités non poursuivies : Part du groupe	111	603
Résultat net des activités non poursuivies : Part des minoritaires	5	36

De même, les lignes « Actifs destinés à être cédés » et « Passifs liés aux actifs détenus en vue d'être cédés » du bilan consolidé, s'analysent comme suit :

En milliers d'euros	31/12/2016
Goodw ill	0
Autres Immobilisations Incorporelles	364
Immobilisations Corporelles	291
Autres actifs financiers	81
Imputation moins-value de cession sur les actifs non courants	-736
Actifs non courants	**0**
Stocks et en-cours	149
Clients et comptes rattachés	1 030
Autres actifs courants	1 066
Autres actifs financiers courants	0
Trésorerie et équivalent de trésorerie	223
Imputation moins-value de cession résiduelle	-343
Actifs courants	**2 125**
Total Actif	**2 125**

Le résultat de cession a généré une moins-value de 1 079 K€. Cette moins-value en accord avec IFRS 5 doit s'imputer sur les actifs non courants, à hauteur de 736 K€ puis sur les actifs courants à hauteur de 343 K€.

En milliers d'euros	31/12/2016
Capital Social	0
Primes liées au capital	0
Réserves	1 456
Réserves de conversion	40
Résultat des activités non maintenues	116
Intérêts minoritaires	78
Capitaux propres - Avant imputation moins-value de cession	**1 690**
Emprunts & dettes financières diverses à long terme	25
Provisions non courantes	278
Passifs non courants	**304**
Fournisseurs et comptes rattachés	531
Partie courante des Emprunts & dettes financières diverses à long terme	0
Provisions courantes	0
Autres passifs courants	1 319
Passifs liés aux actifs destinés à être cédés	0
Passifs courants	**1 851**
Total Passif	**3 844**

Les passifs apportés (passifs non courants et passifs courants) s'élèvent à 2 154 K€. Ce montant diffère légèrement des actifs destinés à être cédés (2 125 K€) ; cela s'explique par les capitaux propres et la moins-value de cession impactant les actifs destinés à être cédés.

Les lignes « Flux d'exploitation liés aux activités non poursuivies », « Flux d'investissement liés aux activités non poursuivies » et « Flux de financement liés aux activités non poursuivies » se décomposent comme suit :

En milliers d'euros	31/12/2016	31/12/2015
Résultat Net Consolidé des activités non maintenues	116	639
Elimination des amortissements et des provisions	102	213
Autres produits non encaissés	-162	-28
Paiement fondé en actions	81	0
Capacité d'autofinancement après coût de l'endettement financier	**137**	**824**
Coûts de l'endettement financier net		6
- Charge d'impôt	3	14
Capacité d'autofinancement avant coût de l'endettement financier	**140**	**844**
+ Charge d'impôt	-3	-14
Variation du BFR lié à l'activité	-249	-352
Flux net de trésorerie généré par l'activité	**-112**	**478**
Décaissement liés aux acquisitions d'immo incorporelles et corporelles	-76	-222
Augmentation / Diminution fournisseurs d'immo		-21
Encaissement liés aux cessions d'immo incorporelles et corporelles		0
Décaissement liés aux acquisitions d'immo financières	-189	0
Dividendes reçus (titres non consolidés)		0
Variation des prêts et avances	6	-21
Encaissement liés aux cessions d'immo financières		0
Flux net de trésorerie lié aux opérations d'investissement	**-259**	**-264**
Sommes reçues lors des augmentations de capital		0
Encaissements Avance remboursable OSEO		27
Remboursement des emprunts	-51	-2
Flux Net de trésorerie liés aux opérations de financement	**-51**	**25**
Incidence des variations des cours de devises	3	2
Incidence du passage en IFRS 5		0
Trésorerie nette d'ouverture	**642**	**400**
Trésorerie nette de clôture	**222**	**642**

NOTE 17 : GESTION DES RISQUES FINANCIERS

Les principaux instruments financiers du groupe sont constitués d'actifs financiers, de trésorerie et de titres de placement. L'objectif de la gestion de ces instruments est de permettre le financement des activités du Groupe. La politique du Groupe est de ne pas souscrire d'instruments financiers à des fins de spéculation. Le Groupe n'utilise pas d'instrument financier dérivé.
Les risques principaux auxquels le Groupe est exposé sont le risque de liquidité et le risque de crédit.

Risque de liquidité
Confère Note 7.

Risque de taux d'intérêt
Le Groupe n'est pas soumis à ce risque en ce qui concerne les éléments de passifs, 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 et en comptes à terme, le reste étant en compte courant. Une baisse des taux d'intérêt n'aurait ainsi aucune conséquence pour la trésorerie du Groupe.

Risque de crédit
Le risque de crédit représente le risque de perte financière dans le cas où un client ou une contrepartie à un instrument financier viendrait à manquer à ses obligations contractuelles. Ce risque proviendrait essentiellement des créances clients, et de la créance de Crédit Impôt Recherche. De par la nature de son activité, le Groupe a pour clients de grands groupes internationaux, ou des laboratoires de recherche publics, ce qui réduit très fortement le risque de crédit.

Risque de change

Le Groupe dispose d'une large base de clientèle au niveau géographique. Il réalise donc des facturations en dollar américain pour ses clients américains, le reste du monde étant facturé en euros. Le Groupe est soumis à un risque de change opérationnel, par son chiffre d'affaires et ses achats en devise, ainsi qu'à un risque de change financier, concernant ses actifs et passifs en devises. Dans la mesure où la politique du groupe est de ne pas utiliser d'instruments de couverture, il demeure exposé aux fluctuations de la parité entre l'euro et le dollar américain.

NOTE 18 : ENGAGEMENTS FINANCIERS

18.1) Engagements financiers donnés

a) Engagements liés à l'activité courante
Il n'existe aucun engagement lié à l'activité courante ni au 31 décembre 2016 ni au 31 Décembre 2015.

b) Engagements conditionnels
Dans le cadre de l'acquisition des licences inécalcitol 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 2016 s'élève à K€ 1 900.

En euros

Faits générateurs	Montant de l'engagement
Licence acquise auprès de l'université catholique de Louvain	
Premier patient en étude clinique Phase 3 de traitement du cancer	150 000
Premier enregistrement légal du médicament de traitement du cancer au Etats-Unis, en France, au Royaume-Uni ou en Allemagne	150 000
Licence acquise auprès du laboratoire Théramex	
Premier patient en étude clinique Phase 3 de traitement du cancer	400 000
Premier enregistrement légal du médicament de traitement du cancer au Etats-Unis, en France, au Royaume-Uni ou en Allemagne	1 200 000
TOTAL ENGAGEMENTS SUR LICENCES	**1 900 000**

Par ailleurs, le contrat d'acquisition des licences inécalcitol prévoit le paiement par HYBRIGENICS de royalties à hauteur de 3 % des ventes futures de médicaments.

c) Engagements de paiements futurs (Obligations contractuelles)

Contrats de locations immobilières :
Il s'agit des engagements de paiements futurs concernent des contrats de locations immobilières relatifs aux locaux basés à Paris et Clermont-Ferrand :

En milliers d'euros

	Paris	Clermont-Ferrand
Montant annuel des loyers à la signature du contrat	720	36
Montant annuel des charges locatives à la signature du contrat	160	8
Date de départ du bail	01/12/2009	2007, 2009
Durée du bail	9 ans	1 an renouvelable
Redevances Loyer exercice 2015	766	63
Redevances Loyer exercice 2016	765	47

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 2018.

En milliers d'euros

Bail locatif	Loyers restant à payer au 31/12/2016		
	Total	moins d'1 an	1 à 3 ans
Loyers et charges locatives	1 730	924	807

Contrats de locations longues durées :

Les engagements de paiements futurs liés aux contrats de locations longues durées de véhicules se présentent comme suit :

En milliers d'euros

Location Longue Durée des véhicules	Engagements au 31/12/2016		
	Total	moins d'1 an	1 à 3 ans
Loyers	92	33	58

18.2) Engagements financiers 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	1 144	634	510

NOTE 19 : RELATIONS AVEC ENTREPRISES LIEES ET REMUNERATION DES MANDATAIRES SOCIAUX

Les rémunérations versées aux organes d'administration et au directeur général sont décrites dans le tableau ci-après.

En milliers d'euros	31/12/2016	31/12/2015
Rémunérations Brutes fixes	271	275
Rémunérations brutes variables	142	72
Avantages en nature	3	4
Valorisation BSA et BSPCE comptabilisés en charges	43	107
Jetons de présence	180	195
Autres rémunérations	0	3
Total des rémunérations	**639**	**657**

NOTE 20 : HONORAIRES DES COMMISSAIRES AUX COMPTES

Les honoraires versés au commissaire aux comptes sont décrits dans le tableau ci-après.

En milliers d'euros

	2016	2015
Audit		
Commissariat aux comptes, certification et examen des comptes individuels et consolidés		
- Hybrigenics SA	80	80
- Hybrigenics Services SAS (filiale intégrée globalement jusqu'au 31 décembre 2016)	36	36
Autres diligences et prestations directement liées à la mission du commissaire aux comptes		
- Hybrigenics SA	47 *	104 **
- Hybrigenics Services SAS (filiale intégrée globalement jusqu'au 31 décembre 2016)		8
Sous-total	**163**	**228**
Autres prestations rendues par les réseaux aux filiales intégrées globalement		
Juridique, fiscal et social		
Autres		
Sous-total	**0**	**0**
Total	**163**	**228**

* Diligences effectuées dans le cadre du projet de cession de l'activité de services protéomiques.

** En 2015, 80 K€ ont été facturés au titre de la transition IFRS.

NOTE 21 : EVENEMENTS POSTERIEURS A LA CLOTURE

Le 13 mars 2017, Hybrigenics a annoncé un recentrage stratégique de la Société sur la R&D biopharmaceutique ; en conséquence, le contrôle de la filiale Hybrigenics Services était cédé à ses dirigeants et managers-clés.

Considérant le succès de sa collaboration de recherche avec Servier dans le domaine des protéases spécifiques de l'ubiquitine, le lancement de l'étude clinique de Phase II de l'inécalcitol dans la Leucémie Myéloïde Aiguë (LMA) en France et aux États-Unis et les résultats intermédiaires encourageants de l'étude clinique de Phase II de l'inécalcitol dans la Leucémie Myéloïde Chronique (LMC) en France, Hybrigenics souhaite désormais concentrer ses efforts sur la R&D biopharmaceutique.

Dans cette perspective stratégique, Hybrigenics S.A. a cédé le contrôle d'Hybrigenics Services S.A.S., filiale dédiée aux services scientifiques protéomiques. La société holding dénommée Biofiteam, regroupant le Président d'Hybrigenics Services, son Directeur général délégué, six de ses managers-clés et Monsieur Albert Saporta, administrateur indépendant d'Hybrigenics, s'est portée acquéreuse de 75,8% des actions d'Hybrigenics Services pour un montant total maximal de 796.000 euros, incluant 196.000 euros de paiement initial et trois paiements d'un montant maximal de 200.000 euros chacun, payables sous réserve d'un certain niveau de résultat net d'Hybrigenics Services lors des exercices comptables 2018, 2019 et 2020.

Une expertise indépendante réalisée par YCC Audit & Conseil a abouti à l'établissement d'une attestation d'équité des conditions de cette cession. Hybrigenics S.A. conserve 20% du capital d'Hybrigenics Services. Les 4,2% du capital déjà détenus par le personnel d'Hybrigenics Services ne sont pas concernés par l'opération. Un pacte d'actionnaires vient également d'être signé entre l'ensemble des actionnaires d'Hybrigenics Services prévoyant les dispositions usuelles de non-concurrence, de droits d'entraînement, de préemption et, notamment, de sortie totale en cas de rachat ultérieur éventuel partiel ou total d'Hybrigenics Services par un tiers. En revanche, aucune disposition ne pourra obliger Hybrigenics à accroître sa participation au-delà de 20%.

20.1.2 Etats financiers consolidés de l'exercice clos le 31 décembre 2015

1.1 Etat du résultat net

Rubriques	Note	31/12/2015	31/12/2014
CHIFFRE D'AFFAIRES	**13.1**	**4 641**	**5 265**
Coût des Ventes	**13.2**	-3 858	-3 417
MARGE BRUTE		**783**	**1 848**
TAUX DE MARGE BRUTE		**17%**	**35%**
Autres produits de l'activité	**13.1**	1 842	1 509
Frais de recherche et développement	**13.2**	-2 549	-1 582
Frais commerciaux	**13.2**	-1 458	-1 350
Frais généraux	**13.2**	-3 579	-2 859
Paiement fondé en actions	**13.3**	-225	-201
Autres produits et charges d'exploitation	**13.5**	-6	-44
RESULTAT OPERATIONNEL COURANT		**-5 192**	**-2 679**
Autres produits et charges opérationnels	**13.6**	778	140
RESULTAT OPERATIONNEL		**-4 414**	**-2 539**
Produits de trésorerie et d'équivalents de trésorerie		79	20
Coût de l'endettement financier brut		-30	-46
COUT DE L'ENDETTEMENT FINANCIER NET	**13.7**	**50**	**-26**
Autres produits et charges financiers	**13.7**	38	-12
Charge d'impôt		-14	
RESULTAT NET D'IMPOT DES ACTIVITES MAINTENUES		**-4 340**	**-2 578**
Résultat des activités non maintenues			
RESULTAT NET DE LA PERIODE		**-4 340**	**-2 578**
Résultat net : Part du groupe		-4 375	-2 578
Résultat net : Part des minoritaires		36	

Résultat net de base par action		-0,12692	-0,09973
Résultat net dilué par action		-0,12692	-0,09973

Les instruments donnant droit au capital de façon différée (BSA, actions gratuites ou options de souscription d'actions) sont considérés comme anti dilutifs.

1.2 Etat des autres éléments du résultat global

Résultat net et gains et pertes comptabilisés directement en capitaux propres	Note	31/12/2015	31/12/2014
Résultat net		**-4 340**	**-2 578**
Ecart actuariels sur les régimes à prestations définies	***10***	19	-140
Total des éléments qui ne pourront être repris en résultat		**19**	**-140**
Ecarts de conversion sur entité étrangère		20	21
Total des éléments qui seront reclassés ultérieurement en résultat net		**20**	**21**
Autres éléments du résultat global de l'exercice, net d'impôts		**39**	**-119**
Résultat Global		**-4 301**	**-2 697**
Dont part du Groupe		40	-116
Dont part des intérêts minoritaires		-1	-3

1.3 État de la situation financière – Actif

Actif	Note	31/12/2015	31/12/2014
Goodwill	1		234
Autres Immobilisations Incorporelles	2	820	789
Immobilisations Corporelles	3	585	598
Autres actifs financiers	4	312	216
Actifs non courants		**1 717**	**1 837**
Stocks et en-cours	5	150	262
Clients et comptes rattachés	6	1 513	1 701
Autres actifs courants	6	6 092	4 023
Autres actifs financiers courants	4	113	78
Trésorerie et équivalent de trésorerie	7	11 716	9 646
Actifs courants		**19 584**	**15 711**
Total Actif		**21 301**	**17 548**

1.4 État de la situation financière – Capitaux propres et passif

Passif		31/12/2015	31/12/2014
Capital Social		3 580	2 942
Primes liées au capital		84 810	76 991
Réserves		-68 152	-65 818
Réserves de conversion		40	20
Résultat net part du groupe		-4 375	-2 578
Intérêts minoritaires		73	37
Capitaux propres	8	**15 975**	**11 594**
Emprunts & dettes financières diverses à long terme	9	114	182
Provisions non courantes	10	515	473
Passifs non courants		**629**	**655**
Fournisseurs et comptes rattachés		1 727	2 076
Partie courante des Emprunts & dettes financières diverses à long terme	9	288	862
Provisions courantes	10	60	40
Autres passifs courants	11	2 623	2 321
Passifs courants		**4 697**	**5 299**
Total Passif		**21 301**	**17 548**

1.5 État des flux de trésorerie

En milliers d'euros	Notes	31/12/2015	31/12/2014
Résultat Net Consolidé		-4 340	-2 578
Elimination des amortissements et des provisions	1, 2, 10	687	372
Autres produits non encaissés			-140
Paiement fondé en actions	13.3	225	201
Capacité d'autofinancement après coût de l'endettement financier		**-3 428**	**-2 145**
Coûts de l'endettement financier net	13.7	-50	71
Dont charges nets des produits d'actualisation / desactualisations	9	27	42
- Charge d'impôt		14	
Capacité d'autofinancement avant coût de l'endettement financier		**-3 464**	**-2 074**
+ Charge d'impôt		-14	
Variation du BFR lié à l'activité		-1 770	-919
Flux net de trésorerie généré par l'activité		**-5 248**	**-2 993**
Décaissement liés aux acquisitions d'immo incorporelles et corporelles	2.3	-395	-455
Augmentation / Diminution fournisseurs d'immo		-21	19
Encaissement / décaissement liés aux acquisitions d'immo financières	4	-132	23
Fin du contrat de liquidité			95
Flux net de trésorerie lié aux opérations d'investissement		**-548**	**-318**
Sommes reçues lors des augmentations de capital	8	8 457	11 458
Encaissements Avance remboursable OSEO	9	27	
Intérêts financiers net versés	13.7	78	-22
Remboursement des emprunts	9	-697	-621
Achat revente d'actions propres			24
Flux Net de trésorerie liés aux opérations de financement		**7 865**	**10 839**
Incidence des variations des cours de devises		2	6
Trésorerie nette d'ouverture		**9 644**	**2 110**
Trésorerie nette de clôture		**11 715**	**9 644**

1.6 Tableau de variation des capitaux propres

En milliers d'euros	Nombre d'actions	Capital social	Primes d'émission	Réserves consolidées	Ecart de conversion	Réserve au titre des gains et pertes actuariels	Minoritaires	Total Capitaux propres
01/01/2014	**22 654 414**	**2 265**	**66 210**	**-65 836**	**-1**		**40**	**2 678**
Augmentation de capital	6 751 327	675	10 783					11 458
Attribution d'actions gratuites	15 000	2	-2					0
Paiements fondés sur des actions				201				201
Ecarts de conversion					21			21
Résultat net de l'exercice				-2 578				-2 578
Actions propres				28				28
Gains et pertes actuariels						-137	-3	-140
Autres				-74				-74
31/12/2014	**29 420 741**	**2 942**	**76 991**	**-68 259**	**20**	**-137**	**37**	**11 594**
Augmentation de capital	6 357 757	636	7 821					8 457
Attribution d'actions gratuites	17 500	2	-2					0
Paiements fondés sur des actions				225				225
Ecarts de conversion					20			20
Résultat net de l'exercice				-4 375			36	-4 340
Actions propres								0
Gains et pertes actuariels						19		19
31/12/2015	**35 795 998**	**3 580**	**84 810**	**-72 409**	**40**	**-118**	**73**	**15 975**

2 NOTE DE TRANSITION AUX IFRS

2.1 Contexte de l'élaboration des informations financières en normes IFRS

Les comptes présentés au 31 décembre 2015 et comparatifs 2014 sont établis en application du règlement n°1606/2002 du Conseil européen adopté le 19 juillet 2002.

Les états financiers du Groupe sont donc présentés en conformité avec les normes comptables internationales (IFRS) telles qu'adoptées par l'Union Européenne au 31 décembre 2015 et qui sont d'application obligatoire à cette date, avec, en comparatif, l'exercice 2014 établi selon le même référentiel, ainsi que le bilan d'ouverture *au 1er janvier 2014*, date de transition du Groupe aux IFRS. S'agissant des premiers états financiers du Groupe établis conformément aux IFRS, la norme IFRS 1 «Première application des Normes internationales d'information financière» a été appliquée.

Le présent document de transition est destiné à présenter l'impact chiffré du passage aux IFRS sur :

- le bilan à la date de transition, soit le 1er janvier 2014, date à laquelle les impacts rétrospectifs du passage des normes comptables françaises aux normes IFRS sont comptabilisés dans les capitaux propres ;
- le rapprochement au 31 décembre 2014 entre le bilan en normes françaises et le bilan en normes IFRS ;
- le rapprochement entre le compte de résultat de l'exercice 2014 en normes françaises et le compte de résultat en normes IFRS ;
- le rapprochement entre le tableau des flux de trésorerie de l'exercice 2014 en normes françaises et en normes IFRS.

Ces informations ont fait l'objet d'un examen par le Conseil d'administration et de diligences d'audit par les commissaires aux comptes.

2.2 Synthèse

L'application du référentiel IFRS à la situation financière au 1er janvier 2014 s'est traduite par une augmentation de 231 K€ des capitaux propres du Groupe. Les principaux impacts sur les capitaux propres trouvent leur origine dans l'application des normes internationales relatives au traitement comptable de la reconnaissance du revenu, des avances conditionnées, des immobilisations incorporelles notamment l'activation des frais engagés dans le cadre de l'enregistrement de brevets et des banque de protéines, et de la reprise de la provision pour DIF « Droit Individuel à la Formation ».

Les ajustements IFRS n'ont pas d'incidence significative sur l'endettement financier net de la Société au 1er janvier 2014 et au 31 décembre 2014.

Le résultat net du Groupe, déterminé conformément aux IFRS au 31 décembre 2014 augmente de 342 K€ par rapport au référentiel comptable français, passant d'un déficit de (2 920 K€) en normes françaises à (2 578 K€) en normes IFRS. Cette augmentation est en grande partie la conséquence de l'étalement du revenu relatif à l'Upfront issu du contrat de collaboration Servier.

2.3 Normes et interprétations appliquées pour l'établissement des premières informations chiffrées IFRS

Préambule : La notion de « Groupe » fait référence à l'ensemble du périmètre consolidé HYBRIGENICS, comprenant les sociétés Hybrigenics, SA, société mère du Groupe et ses deux filiales, Hybrigenics S.A.S et Hybrigenics Corp. La notion de « Société » fait référence à l'une des sociétés membres du Groupe de consolidation.

2.3.1 Présentation des normes appliquées

Cette note détaille d'une part, les principes retenus pour l'établissement du bilan d'ouverture IFRS au 1er janvier 2014, et d'autre part, les divergences avec les principes comptables français appliqués dans les comptes consolidés du Groupe ainsi que leurs effets sur les bilans au 1er janvier 2014 et 31 décembre 2014 ainsi que sur le résultat de l'exercice 2014.

Les comptes consolidés à la date de transition (1er janvier 2014), au 31 décembre 2014 et au 31 décembre 2015 sont établis en conformité avec les normes IFRS tels qu'adoptées par l'union européenne au 31 décembre 2015 et notamment conformément aux dispositions de la norme IFRS 1 ''Première adoption des IFRS''.

Les principes retenus pour l'établissement des informations financières résultent de l'application de toutes les normes et interprétations adoptées par l'union européenne et obligatoires au 31 décembre 2015.

Le Groupe a utilisé les modèles de compte de résultat et tableau des flux de trésorerie proposés par la recommandation de l'Autorité des Normes Comptables n° 2013-03 du 7 novembre 2013 « Relative au format des comptes consolidés des entreprises établis selon les normes comptables internationales ».

2.3.2 Description des exemptions comptables liées à la première adoption des IFRS

Le Groupe a retenu le principe général d'application rétrospective des IFRS à la date de transition.

2.4 Impact de la transition sur les états financiers au 1er janvier 2014 et 31 décembre 2014

2.4.1 Synthèse des impacts sur les capitaux propres en normes IFRS au 1er janvier 2014 et au 31 décembre 2014

Le tableau suivant permet d'effectuer la réconciliation des capitaux propres d'ouverture (1er janvier 2014), de clôture (31 décembre 2014), ainsi que du résultat net 2014 entre normes françaises et normes IFRS en indiquant pour chacun d'eux l'impact chiffré des ajustements effectués.

Note	En millier d'Euros	Capitaux propres d'ouverture (au 01/01/2014)	Augmentation de capital	Résultat net 2014	Autre	Capitaux propres de clôture (au 31/12/2014) yc RN 2014
	Normes Françaises (CRC 99-02)	**2 447**	**11 458**	**-2 920**	**21**	**11 006**
2.5.1	Retraitement de l'amortissement de l'actif Dual système	5		10		15
2.5.1	Retraitement de l'amortissement de l'écart d'acquisition IMAXIO	7		50		57
2.5.1	Retraitement de l'écart d'acquisition IMAXIO	74			-74	
2.5.2.1	IAS18 - Retraitement de l'Upfront issu du contrat servier	-425		425		
2.5.2.2	IAS18 - Retraitement de la reconnaissance des services	-80		-43		-123
2.5.3.1	IAS 38 - Retraitement des Brevets	363		27		390
2.5.3.2	IAS 38 - Retraitement des Banques de protéines	106		-12		94
2.5.4	IAS 39 / IAS 20 - Retraitement du Prêt à taux 0 OSEO	19		-11		8
2.5.4	IAS 39 / IAS 20 - Retraitement de l'Avance Conditionnée OSEO	39		-25		14
2.5.4	IAS 39 / IAS 20 - Retraitement de l'Avance Coface	12		-6		6
2.5.5	IAS 19 - Retraitement de la provision pour indemnité retraite			140	-140	
2.5.6	IFRS 2 - Retraitement avantages aux personnels			-201	201	
2.5.7	IAS 32 - Retraitement des Actions propres	-15		-13	28	
2.5.8	IAS 17 - Retraitement contrats longues durées	79		-4		75
2.5.9	Annulation de la provision DIF	94		10		104
2.5.9	Annulation avance sur immo en cours Theramex	-50				-50
	IAS 38 - Annulation des frais d'établissement	-6				-6
	Retraitement C3S (IFRIC 21)	9		-4		5
	Normes IFRS	**2 677**	**11 458**	**-2 578**	**36**	**11 594**

2.4.2 Rapprochement du bilan au 1er janvier 2014 et au 31 décembre 2014 entre le bilan en normes françaises et le bilan en normes IFRS

a. Principaux changements de présentation du Bilan

Les comptes de bilan ont fait l'objet de reclassements afin de conformer leur présentation aux règles IFRS.
La distinction obligatoire selon IAS 1 (Présentation des états financiers) entre les éléments courants et non courants dans le bilan en normes IFRS ne correspond pas à la présentation utilisée par le Groupe selon les normes françaises, en

fonction de la nature et/ou de la liquidité des actifs et passifs. Le mode de présentation du bilan a donc été adapté en conséquence.
Les actifs et passifs liés au cycle d'exploitation et ceux ayant une maturité de moins de 12 mois à la date de clôture sont classés en courant, les autres actifs et passifs étant classés en non courant.
A ce titre, les dettes financières liées à des emprunts bancaires ou bien à des prêts octroyés par BPI France sont enregistrés au passif du bilan en normes françaises sur la ligne « Emprunts et dettes auprès des établissements de crédits ». En normes IFRS, cette ligne est décomposée en deux lignes distinctes, l'une présentée en « Partie court terme des emprunts et dettes financières diverses à long terme » (incluant les dettes financières présentant une maturité inférieure à 12 mois), l'autre en « Emprunts & dettes financières diverses à long terme» (incluant les dettes financières présentant une maturité supérieure à 12 mois). Au 31 décembre 2014, le montant du reclassement des dettes financières en passif non courant représente 157 K€ (hors impact des écritures de retraitements IFRS).
En complément, les avances conditionnées et les avances octroyées par la Coface sont enregistrées en normes françaises sur la ligne « Autres fonds propres » du passif. En normes IFRS, ces avances sont enregistrées en dettes financières et font l'objet d'un classement comptable en fonction de leur maturité comme précisé ci-avant.
Au 31 décembre 2014, le reclassement du poste « Autres fonds propres » en dettes financières représente un impact de 661 K€ (dont l'intégralité a été classé en courant).
De plus, tous les actifs et passifs d'impôt différé sont présentés sur une ligne spécifique à l'actif et au passif du bilan, parmi les éléments non courants. A noter qu'aucun actif d'impôt différé n'a été activé par le Groupe.

b. Tableau de rapprochement du bilan au 1er janvier 2014

En milliers d'euros	01/01/2014 Normes françaises	Retraitements et reclassements IFRS au 01/01/2014									01/01/2014 Normes IFRS
		IFRS 3	IAS 38	IAS 17	IAS 2	IAS 32	IAS 39	IAS18	Autre	Total retraitement au 01/01/2014	
Goodwill (écart d'acquisition)	154	81								81	235
Immobilisations incorporelles	434	-92	463						-50	321	755
Immobilisations Corporelles	241			260						260	501
Actifs financiers non courants	196										196
Autres actifs non courants											
Actifs d'impôts différés											
Actifs non courants	**1 025**	**-11**	**463**	**260**					**-50**	**662**	**1 687**
Stocks et en-cours	896				-686			47		-639	257
Actif financier courant	109						107			107	216
Créances clients et autres débiteurs	3 455				686		200			887	4 342
Trésorerie et équiv alents trésorerie	2 434					-15	-308			-323	2 111
Actifs courants	**6 894**					**-15**		**47**		**32**	**6 926**
TOTAL DE L'ACTIF	**7 919**	**-11**	**463**	**260**		**-15**		**47**	**-50**	**694**	**8 613**

En milliers d'euros	01/01/2014 Normes françaises	Retraitements et reclassements IFRS au 01/01/2014										01/01/2014 Normes IFRS
		IFRS 3	IFRS 2	IAS 38	IAS 17	IAS 32	IFRIC 21	IAS 39	IAS 18	Autre	Total retraitement au 01/01/2014	
Capital émis	2 265											2 265
Prime d'émission	66 210											66 210
Report à nouv eau	-64 276											-64 276
Autres réserv es		86	215	459	79	-15	9	69	-501	41	442	442
Réserv es consolidées	-64 276	86	215	459	79	-15	9	69	-501	41	442	-63 834
Résultat	-1 788		-215								-215	-2 003
CAPITAUX PROPRES - Part du Groupe	**2 411**	**86**		**459**	**79**	**-15**	**9**	**69**	**-501**	**41**	**227**	**2 638**
Résultats minoritaires	10											10
Réserv es minoritaires	26			4				1	-4	3	4	30
Intérêts minoritaires	**36**			**4**				**1**	**-4**	**3**	**4**	**40**
CAPITAUX PROPRES	**2 447**	**85**		**463**	**79**	**-15**	**9**	**70**	**-505**	**44**	**230**	**2 677**
Autres fonds propres	1 151							-1 151			-1 151	
Prov isions à long terme	303									-14	-14	289
Emprunts et dettes div erses à long terme	321				77			633			710	1 031
Autres passifs non courants												
Passifs non courants	**1 775**				**77**			**-518**		**-14**	**-455**	**1 320**
Dettes fournisseurs et comptes rattachés	1 245	-97									-97	1 148
Partie courante des Emprunts et dettes div erses	178				104			448			552	730
Autres passifs courants	2 274						-9		552	-80	463	2 737
Passifs courants	**3 697**	**-97**			**104**		**-9**	**448**	**552**	**-80**	**918**	**4 615**
TOTAL DU PASSIF	**5 472**	**-97**			**181**		**-9**	**-70**	**552**	**-94**	**463**	**5 935**
TOTAL DU PASSIF ET DES CAPITAUX PROPRES	**7 919**	**-11**		**463**	**260**	**-15**			**47**	**-50**	**694**	**8 613**

c. Tableau de rapprochement du bilan au 31 décembre 2014

En milliers d'euros	31/12/2014 Normes françaises	Retraitements et reclassements IFRS au 31/12/2014								31/12/2014 Normes IFRS
		IFRS 3	IAS 38	IAS 17	IAS 2	IAS 39	IAS 18	Autre	Total retraitement au 31/12/2014	
Goodwill (écart d'acquisition)	177	57							57	234
Immobilisations incorporelles	444	-82	477					-50	345	789
Immobilisations Corporelles	445			152					152	598
Actifs financiers non courants	216									216
Autres actifs non courants										
Actifs d'impôts différés										
Actifs non courants	**1 282**	**-25**	**477**	**152**				**-50**	**554**	**1 837**
Stocks et en-cours	2 011				-1 796		48		-1 749	262
Actif financier courant	13					65			65	78
Créances clients et autres débiteurs	3 991				1 796	-64			1 733	5 724
Trésorerie et équiv alents trésorerie	9 649					-2			-2	9 646
Actifs courants	**15 664**						**48**		**48**	**15 711**
TOTAL DE L'ACTIF	**16 946**	**-25**	**477**	**152**			**48**	**-50**	**602**	**17 548**

En milliers d'euros	31/12/2014 Normes françaises	Retraitements et reclassements IFRS au 31/12/2014											31/12/2014 Normes IFRS
		IFRS 3	IFRS 2	IAS 38	IAS 19	IAS 17	IAS 32	IFRIC 21	IAS 39	IAS 18	Autre	Total retraitement au 31/12/2014	
Capital émis	2 942												2 942
Prime d'émission	76 991												76 991
Réserv es consolidées	-66 043	12	201	459	-137	79	13	9	69	-501	41	245	-65 798
Résultat Net	-2 920	59	-201	15	138	-4	-13	-4	-42	384	10	342	-2 578
CAPITAUX PROPRES - Part du Groupe	**10 970**	**71**		**474**	**1**	**75**		**5**	**27**	**-117**	**51**	**587**	**11 557**
Résultats minoritaires					2					-2			
Réserv es minoritaires	36			4	-3				1	-4	3	1	37
Intérêts minoritaires	**36**	**1**		**4**	**-1**				**1**	**-6**	**3**	**1**	**37**
CAPITAUX PROPRES	**11 006**	**72**		**477**		**75**		**4**	**28**	**-123**	**54**	**588**	**11 594**
Autres fonds propres	661								-661			-661	
Prov isions à long terme	513										-40	-40	473
Emprunts et dettes div erses à long terme	157					25						25	182
Prov ision pour impôts différés													
Autres passifs non courants													
Passifs non courants	**1 331**					**25**			**-661**		**-40**	**-676**	**655**
Dettes fournisseurs et comptes rattachés	2 172	-97										-97	2 076
Partie courante des Emprunts et dettes div erses	178					53			633			685	862
Autres passifs courants	2 259							-5		171	-64	102	2 362
Passifs courants	**4 609**	**-97**				**53**		**-5**	**633**	**171**	**-64**	**690**	**5 299**
TOTAL DU PASSIF	**5 940**	**-97**				**77**		**-5**	**-28**	**171**	**-104**	**14**	**5 954**
TOTAL DU PASSIF ET DES CAPITAUX PROPRES	**16 946**	**-26**		**477**		**152**				**48**	**-50**	**602**	**17 548**

2.4.3 Rapprochement du compte de résultat 2014 entre le compte de résultat en normes françaises et le compte de résultat en normes IFRS

a. Principaux reclassements effectués sur le compte de résultat 2014

Présentation par destination :
Le Groupe publiait en normes françaises une présentation du compte de résultat par nature de postes. Les normes IFRS laissent la liberté au Groupe de choisir une présentation par nature ou par destination. Le Groupe a opté pour une présentation du compte de résultat intégrant les postes de charges courantes opérationnelles regroupés selon les destinations suivantes :

- Coûts des ventes,
- Recherche et développement,
- Ventes et marketing,
- Frais généraux.

Paiements fondés sur des actions :
La norme IFRS 2 “Paiement fondé sur des actions” impose la comptabilisation d’une charge pour les avantages consentis aux salariés et administrateurs de la Société dans le cadre de plans d’options de souscription ou d’achat d’actions et de distribution d'actions gratuites. Le Groupe a comptabilisé une charge sur une ligne distincte du résultat opérationnel courant intitulée « Paiement fondé sur des actions” d’un montant de 201 K€ au 31 décembre 2014.

Résultat Exceptionnel :
Conformément à l’IAS 1, le Groupe n’utilise plus la notion de résultat exceptionnel. Cette dernière est remplacée par la rubrique « Autres produits et charges opérationnels » dans laquelle sont classés les produits non courants ou charges non courantes présentant un caractère très limité, inhabituel, peu fréquent et significatif.
Sur les 151 K€ de résultat exceptionnel présentés dans le compte de résultat 2014 établi en normes françaises, 140 K€ ont été classés en « Autres produits et charges opérationnels ».

Crédit Impôt recherche « CIR » :
En application de la norme IAS 20, le Groupe a reclassé le « CIR » comptabilisé au titre de l’exercice 2014, initialement comptabilisé comme un produit d’impôt en normes françaises, en « autres produits des activités courantes ». Le reclassement représente un montant de 573 K€.

b. Tableau de rapprochement du compte de résultat 2014

En milliers d'euros	31/12/2014 Normes françaises	Retraitements et reclassements IFRS au 31/12/2014													31/12/2014 Normes IFRS
		IFRS 3	IFRS 2	IAS 38	IAS 19	IAS 17	IAS 32	IFRIC 21	IAS 21	IAS 20	IAS 39	IAS 18	Autre	Total retraitement au 31/12/2014	
Produits opérationnels															
Chiffre d'affaires	4 884											381		381	5 265
Autres produits des activités courantes	936									573				573	1 509
Total des produits	**5 820**									**573**		**381**		**954**	**6 774**
Charges opérationnelles															
Coût des ventes	-3 400			-10	-13	-1						1	6	-17	-3 417
Recherche et Développement	-1 600			27	-8									19	-1 582
Ventes et Marketing	-1 409	60			-5								4	58	-1 350
Frais généraux	-3 031				174			-4					1	171	-2 859
Paiment fondé sur des actions			-201											-201	-201
Autres produits et charges d'exploitation	-50			-2									7	5	-44
Résultat courant opérationnel	**-3 670**	**60**	**-201**	**15**	**149**	**-1**		**-4**		**573**		**382**	**17**	**989**	**-2 679**
Autres produits et charges opérationnels	148												-7	-7	140
Résultat opérationnel	**-3 522**	**60**	**-201**	**15**	**149**	**-1**		**-4**		**573**		**382**	**10**	**982**	**-2 540**
Coût de l'endettement financier net	3					-2					-42		16	-29	-26
Autres produits et charges financiers	26				-9		-13						-17	-38	-12
Résultat courant avant impôts	**-3 493**	**60**	**-201**	**15**	**140**	**-3**	**-13**	**-4**		**573**	**-42**	**382**	**9**	**915**	**-2 578**
Impôt sur les sociétés	573									-573				-573	
Impôts différés															
Amortissement écart d'acquisition															
Résultat net d'ensemble	**-2 920**	**60**	**-201**	**15**	**140**	**-3**	**-13**	**-4**			**-42**	**382**	**9**	**342**	**-2 578**
Eléments qui ne pourront pas être repris en résultat					**-140**									**-140**	**-140**
gains et pertes actuarielles (IAS 19)					-140									-140	-140
Impôts différés surélément non reclassables en résultat															
Eléments qui pourront être repris en résultat									**21**					**21**	**21**
Ecart de conversion sur entités étrangères									21					21	21
Résultat Global	**-2 920**	**60**	**-201**	**15**		**-3**	**-13**	**-4**	**21**		**-42**	**382**	**9**	**223**	**-2 697**

2.5 Divergences entre les normes françaises et les normes IFRS

Tous les impacts significatifs sur les capitaux propres chiffrés ci-après sont présentés sur le tableau de passage des capitaux propres figurant dans le paragraphe 2.4.1 de la présente note. Les impacts financiers sur les capitaux propres pour chacun des retraitements évoqués ci-après ont été calculés hors impôts différés.

2.5.1 IFRS 3 et IAS 36 : Traitement des regroupements d'entreprises et des dépréciations des écarts d'acquisition

Comme indiqué précédemment au paragraphe 2.3.2, le Groupe a opté pour une application rétrospective de la norme IFRS 3, ce qui a eu un impact sur les actifs suivants :

- **Ecart d'acquisition Imaxio** : Une réévaluation de l'écart d'acquisition Imaxio a été opérée par le Groupe au 1er janvier 2014 pour un montant de 74 K€, impactant directement les capitaux propres d'ouverture. Cette réévaluation découle d'un traitement rétrospectif (c'est-à-dire à la date d'acquisition de l'actif Imaxio) de la correction du montant de l'écart d'acquisition Imaxio opérée initialement dans les comptes consolidés 2014 en normes françaises,

- **Actif « Clientèle Dualsystems »** : La Société Hybrigenics, S.A.S. a acquis le 1er juillet 2013, des actifs de la société Dualsystems, pour un montant de 292 K€ incluant un complément de prix d'un montant de 97 K€. Cet actif a été affecté intégralement au poste « clientèle », enregistré en autres immobilisations incorporelles. Ce complément de prix est déclenché par l'atteinte d'un certain niveau de chiffre d'affaires généré par les actifs acquis. Au 31 décembre 2015, le Groupe estime le déclenchement de cette clause d'earn out comme peu probable. Conformément à l'application rétrospective permise par IFRS 3, le Groupe a donc comptabilisé les actifs acquis à hauteur du prix d'acquisition hors complément de prix, de manière rétrospective, en « extournant » le montant de l'earn out activé en normes françaises en contrepartie de la facture non parvenue, initialement comptabilisé en dettes fournisseurs d'immobilisations, correspondante au bilan d'ouverture de l'exercice 2014.

  Il convient de noter que le groupe a recalculé de manière rétrospective les amortissements relatifs à cet actif en prenant en compte la nouvelle valeur Brute de l'actif en question au 1er janvier 2014. Les impacts ne sont pas significatifs.

D'autre part, conformément à la norme IAS 36, les écarts d'acquisition ne sont pas amortis et font l'objet d'un test de dépréciation annuel. Ainsi, les amortissements constatés en normes françaises au bilan d'ouverture 2014 et au bilan de clôture 2014 ont été annulés, ce qui a impacté positivement les réserves d'ouverture d'un montant de 7 K€, le résultat net 2014 d'un montant de 50 K€ et donc les capitaux propres au 31/12/2014 d'un montant de 57 K€.

2.5.2 IAS 18 : Traitements des produits des activités ordinaires

2.5.2.1 Retraitement des UpFront

L'application des normes IAS 18 a conduit à retraiter le chiffre d'affaires relatif à l'Upfront issu du contrat de partenariat conclu en 2011 avec les Laboratoires Servier. Cet Upfront vient en rémunération des droits d'utilisation de la propriété intellectuelle et du savoir-faire de la société Hybrigenics SA octroyés au partenaire tout au long de l'accord de collaboration.
En normes françaises, le Groupe a comptabilisé en chiffre d'affaires l'intégralité du montant de cet Upfront dès la date de signature de l'accord de partenariat, soit en 2011. En application des normes IAS 18, le Groupe l'a comptabilisé en normes IFRS selon un étalement sur la durée initiale de l'accord, soit sur une durée de 3 ans.
Ce retraitement a entrainé une diminution des capitaux à la date de transition d'un montant de 425 K€, et un impact positif sur le résultat net 2014 de 425 K€, portant l'impact global sur les capitaux propres au 31 décembre 2014 à 0 K€.

2.5.2.2 Retraitement de la reconnaissance du revenu des prestations de services

Hybrigenics Services fournit des prestations de services scientifiques reposant sur le criblage de protéines. La livraison de cette prestation est réalisée en deux temps. A l'issue d'une première analyse, la société délivre au client une liste de protéines ayant interagi avec sa protéine d'intérêt. Cependant, si le nombre d'interactions est insuffisant, un second crible est lancé selon une méthode différente.
Selon les normes françaises, le Groupe reconnaissait le revenu de ces prestations à l'issue de la première livraison, et enregistrait la totalité du produit de la prestation à cette date.

Conformément à l'IAS 18, le Groupe reconnait en normes IFRS, le chiffre d'affaires à la livraison du second crible qu'il considère comme le fait générateur du transfert des risques et avantages inhérents à la prestation fournie au client.
Le Groupe a réalisé un travail d'identification du chiffre d'affaires comptabilisé en normes françaises sur les exercices 2013 et 2014 relatifs aux prestations pour lesquelles le transfert des risques et avantages n'était pas caractérisé à la clôture des exercices, ainsi que le montant de la production en cours correspondante.
Au 1er janvier 2014, le Groupe a retraité le chiffre d'affaires d'un montant de 127 K€ en contrepartie d'un produit constaté d'avance en normes IFRS. Parallèlement, il a valorisé et comptabilisé en stocks la production en cours pour un montant de 47 K€, soit un impact net négatif de 80 K€ sur les capitaux propres.
Au 31 décembre 2014, le Groupe a retraité le chiffre d'affaires d'un montant net des reprises de 44 K€ en contrepartie d'un produit constaté d'avance, portant le solde du compte de bilan à un montant de 171 K€, et une variation de stocks d'un montant de 28 K€ a été comptabilisée au titre de la production en cours à la clôture, portant le montant des stocks à 48 K€. L'impact net de ce retraitement sur les capitaux propres au 31 décembre 2014 représente un montant négatif de 123 K€.

2.5.3 IAS 38 : Traitement des immobilisations incorporelles

2.5.3.1 Retraitement des frais de brevets

En normes françaises, le Groupe avait décidé de ne pas opter pour l'activation des frais engendrés sur des dépôts de brevets développés en interne. A ce titre, la société les enregistrait en charge au titre de l'exercice auquel ces dépenses étaient engagées.
Conformément à IAS 38, le Groupe a activé les dépenses engendrées dans le cadre des dépôts de brevets répondant aux différents critères d'activation. Les frais engagés sur des brevets non encore déposés à la date de clôture sont enregistrés dans le compte « dépôts en cours ».
Le Groupe a réalisé un travail d'identification et d'inventaire des frais liés aux brevets générés en interne incluant les honoraires juridiques pour obtenir lesdits brevets ainsi que les frais de demandes de brevets, depuis la création de la société Hybrigenics, S.A.
Au 1er janvier 2014, le Groupe a identifié et activé les frais relatifs à des dépôts de brevet pour un montant brut total de 407 K€. Comme indiqué dans le paragraphe 3.8, les brevets sont amortis à compter de la date d'acquisition du brevet jusqu'à l'expiration de la protection juridique, soit sur une durée de 20 ans. Le montant de ces amortissements au 1er janvier 2014, calculés de manière rétrospective, s'établit à 44 K€. Ainsi, la valeur nette des brevets activés au bilan d'ouverture de l'exercice 2014 représente un montant de 363 K€.
Au titre de l'exercice 2014, le Groupe a activé un montant de 51 K€ au titre des brevets déposés sur l'exercice et respectant les critères d'activation, portant la valeur brute et nette des frais de brevets activés à respectivement 458 K€ et 390 K€ au 31/12/2014.

2.5.3.2 Retraitement des banques de protéines

Le Groupe possède une centaine de banques de protéines, qu'il a constituées au fil des ans, soit en réponse à un besoin potentiel sur le marché, soit à la demande spécifique d'un client dans le cadre d'une prestation de criblage.
En normes françaises, le Groupe avait décidé de ne pas opter pour l'activation des frais engendrés dans le cadre de la constitution de ces banques. A ce titre, le Groupe les enregistrait en charge au titre de l'exercice auquel ces dépenses étaient engagées.
Conformément à IAS 38, le Groupe a activé les dépenses répondant aux différents critères d'activation. A ce titre, le Groupe a réalisé un travail d'identification des banques répondant à ces critères. La durée d'amortissement de ces banques varie entre 5 et 10 ans, en fonction de leur utilisation estimée.
Au 1er janvier 2014, le Groupe a identifié et activé les frais engagés dans le cadre de la constitution de ces banques pour un montant brut total de 214 K€. Les banques sont activées à compter d'une validation technique, et amorties sur une durée comprise entre 5 et 10 ans. Le montant de ces amortissements au 1er janvier 2014, calculés de manière rétrospective, représentent un montant de 109 K€. Ainsi, la valeur nette des banques activées au bilan d'ouverture de l'exercice 2014 représente un montant de 106 K€.
Au titre de l'exercice 2014, le Groupe a activé un montant brut de 13 K€ et repris 11 K€ liés à des banques recrées, portant la valeur brute et nette des frais activés à respectivement 216 K€ et 94 K€ au 31/12/2014.

2.5.4 IAS 20 / IAS 39 : Traitement des prêts à taux zéro et autres avances remboursables

Le Groupe bénéficie d'avances de trésorerie reçues de la part de BPI France (ex OSEO) ou de la Coface dont le remboursement est conditionné au succès technique ou commercial en fonction des projets concernés.
Conformément à la norme IAS 20, les prêts non remboursables sous conditions de l'État sont traités comme une subvention publique s'il existe une assurance raisonnable que l'entité remplit les conditions relatives à la dispense de remboursement du prêt.
En 2014, le Groupe a bénéficié d'un abandon de créance d'un montant de 140 K€ de la part de BPI France (ex OSEO) qu'elle a enregistré en norme française en résultat exceptionnel. Au regard de la norme IAS 1, le Groupe a reclassé ce

produit sur la ligne « Autres produits et charges opérationnels » dans le cadre de l'établissement des comptes consolidés IFRS.
D'autre part, conformément à la norme IAS 20, le bénéfice d'un emprunt public à un taux d'intérêt inférieur à celui du marché est traité comme une subvention publique.
Ainsi, ces avances conditionnées octroyées sans intérêt, ont été retraitées dans les comptes IFRS selon les règles suivantes :

- ⇨ Le « prêt » accordé par le gouvernement a été comptabilisé et évalué selon les dispositions d'IAS 39. En conséquence, l'entreprise enregistre la dette correspondante à sa juste valeur, c'est-à-dire avec une décote (correspondant au différentiel de taux, actualisé au taux du marché), de manière à ramener son taux d'intérêt effectif (TIE) à celui d'une dette normale ;

- ⇨ Le bénéfice du taux d'intérêt inférieur à celui du marché (correspondant à la « décote ») a été évalué en tant que différence entre la valeur comptable initiale de l'emprunt déterminée selon IAS 39 et les produits perçus. Le bénéfice identifié est traité comme une subvention publique.

Le retraitement des avances conditionnées et des prêts à taux zéro conduit aux impacts suivants :

- au 1er janvier 2014, les capitaux propres du Groupe ont été impactés positivement à hauteur de 70 K€,
- le résultat net 2014 a été impacté négativement à hauteur de 42 K€,
- ainsi les capitaux propres au 31 décembre 2014 ont été impacté positivement à hauteur de 28 K€.

2.5.5 Norme IAS 19 : Traitement des avantages au personnel

Conformément à la norme IAS 19, les engagements de retraite sont évalués suivant la méthode des unités de crédits projetés.

En normes françaises, le Groupe provisionnait déjà dans ses comptes consolidés les engagements pour départ en retraite, selon la même méthode de calcul que celle préconisée par l'IAS 19, mais les écarts actuariels n'étaient pas présentés en autres éléments du résultat global.
Le Groupe enregistrait en norme française la variation de l'engagement sur la ligne « Dotations aux amortissements et provisions » du compte de résultat.

Conformément à l'IAS 19, les coûts des prestations définies sont classés en IFRS dans les catégories suivantes :

• coût des services comptabilisé dans le résultat courant et réparti par destination au sein du P&L ;
• intérêts nets (produits ou charges) comptabilisés dans le résultat financier ;
• réévaluations, liés aux écarts actuariels, comptabilisées dans le résultat global.

Au 31 décembre 2014, le Groupe a calculé un montant de 140 K€ au titre des écarts actuariels, qu'il a enregistré dans le résultat global 2014.

2.5.6 Norme IFRS 2 : Traitement des paiements en actions et assimilés

La norme IFRS 2 "Paiement fondé sur des actions" impose la comptabilisation d'une charge pour les avantages consentis aux salariés et administrateurs de la Société dans le cadre de plans d'options de souscription ou d'achat d'actions et de distribution d'actions gratuites, en contrepartie du compte de réserve dans les capitaux propres pour les transactions dénouées par remise d'actions.
Les plans d'option de souscription octroyés par le Groupe à ses salariés ont entrainé la constatation au titre de l'exercice 2014 d'une charge d'un montant de 201 K€ en contrepartie des capitaux propres.

2.5.7 Norme IAS 32 : Traitement des actions propres

Selon les principes comptables français, les titres d'autocontrôle sont enregistrés à l'actif du bilan consolidé sous la rubrique « valeurs mobilières de placements » lorsque ces titres ont fait l'objet d'une affectation explicite à la régularisation des cours de Bourse ou à l'attribution aux salariés.
La norme IAS 32 prévoit la comptabilisation des titres d'autocontrôle en diminution des capitaux propres. Elle prévoit également la comptabilisation en capitaux propres des résultats induits par la détention de tels titres. Au 1er janvier 2014, le Groupe détenait des actions propres représentant un montant net de 15 K€, qui ont fait l'objet d'un reclassement dans les capitaux propres d'ouverture.
Au cours de l'exercice 2014, ces titres ont généré une plus-value de 5 K€ qui a été réaffectée en capitaux propres, ainsi qu'une reprise de provision d'un montant de 8 K€ qui a fait l'objet d'une neutralisation.

Au 31 décembre 2014, le Groupe ne détenait plus d'actions propres, l'impact de ce retraitement sur les capitaux propres à cette date est donc nul.

2.5.8 IAS 17 : Traitement des contrats de locations financement

Conformément à la norme IAS 17, le Groupe a retraité deux contrats de location financement souscrits en 2013 portant sur des robots, utilisés dans le cadre de prestation génomique, étant donné qu'il supporte tous les avantages et risques inhérents à la propriété de ces biens. Le retraitement de ces contrats a été réalisé de manière rétrospective.
Au 1er janvier 2014, le Groupe a comptabilisé des immobilisations corporelles pour un montant net de 260 K€ en contrepartie d'une dette financière d'un montant de 181 K€, représentant un impact positif dans les capitaux propres d'un montant de 79 K€.
Sur l'exercice 2014 le Groupe n'a pas identifié de nouveau contrat de crédit-bail. L'impact dans les capitaux propres des contrats existants et retraités dans les comptes au 31 décembre 2014 représente un montant de 75 K€.

2.5.9 Autres retraitements

2.5.9.1 Retraitement de la provision relative au droit individuel à la formation

Selon l'IAS 19, la provision au titre des droits individuels à la formation doit être comptabilisée en fonction de la probabilité d'engagements futurs de ces dépenses de formation. Etant donné la difficulté d'évaluer cette probabilité, le Groupe a décidé de ne pas enregistrer de provision. Cette provision initialement enregistrée en normes françaises en provision a donc été reprise au 1er janvier 2014, générant un impact positif sur les capitaux propres d'ouverture d'un montant de 94 K€ et de 10 K€ sur le résultat net 2014.

2.5.9.2 Retraitement de l'immobilisation en cours Théramex

Le contrat relatif à l'acquisition des droits de licence Théramex prévoyait un paiement complémentaire annuel d'un montant de 50 K€ dans le cas où le Groupe activerait l'option d'achat de ce brevet. En 2013, le Groupe avait enregistré au titre de ce complément de prix rattaché à l'exercice 2013, un montant de 50 K€ en immobilisations en cours. Cependant, le Groupe n'avait pas activé cette option d'achat et avait par conséquent extourné la facture non parvenue correspondante dès l'exercice 2013.
En conséquence, le Groupe a extourné cette immobilisation incorporelle en contrepartie des capitaux propres sur le bilan d'ouverture de l'exercice 2014.

2.5.9.3 Retraitement des créances factorisées

Le Groupe Hybrigenics cède une partie de ses créances à l'établissement de financement "Eurofactor".
En normes françaises, le Groupe comptabilisait les créances clients cédées en trésorerie et la retenue de garantie en autres créances. Le contrat de cession ne remplissant pas les conditions requises par l'IAS 39 permettant la déconsolidation des créances, telles que précisées dans le paragraphe 3.14 de l'annexe, le Groupe a reclassé en créances clients les montants de créances encaissées par le Groupe et non encore échues et donc non payées au factor à la date de la clôture en contrepartie d'une diminution de la trésorerie.
Au 1er janvier 2014, le Groupe a reclassé un montant de 308 K€ en créances clients en contrepartie de la trésorerie, et un montant de 2 K€ au 31/12/2014.
D'autre part, le compte de retenu de garantie a été reclassé en actifs financiers courants pour un montant de 107 K€ au 1er janvier 2014 et de 65 K€ au 31/12/2014.

2.5.9.4 Retraitement des stocks d'Inécalcitol

Le Groupe est amené à produire des lots de comprimés dans le cadre des recherches cliniques sur l'inécalcitol. En normes françaises, le Groupe comptabilisait ces comprimés en stocks.
Etant donné que ces comprimés ne remplissent pas les conditions d'enregistrement en stocks tels que énoncées par l'IAS 2 (création d'un avantage économique futur, capacité fiable du Groupe à évaluer les coûts, réalisation / utilisation de l'actif à court terme), le Groupe les a reclassé dans le poste « charges constatées d'avance » et repris en résultat au rythme de leur utilisation.
Ce retraitement a eu pour impact un reclassement au 1er janvier 2014 d'un montant de 686 K€ initialement enregistré en stocks dans le poste charges constatées d'avance et d'un montant de 1 796 K€ au 31 décembre 2014.

2.5.10 IAS 12 : Traitement de la fiscalité différée

Conformément à cette norme, les impôts différés sont constatés sur toutes les différences temporaires entre les valeurs comptables des actifs et passifs et leurs valeurs fiscales, ainsi que sur les déficits fiscaux, selon la méthode du report variable. Les actifs et les passifs d'impôts différés ne sont pas actualisés.

- Effet d'impôts sur les retraitements initialement constatés en 99-02

Les impôts différés relatifs à ces différences temporaires représentaient un montant de 101 K€ au 1er janvier 2014 et un montant de 67 K€ au 31 décembre 2014.

- Effet d'impôts sur les retraitements IFRS

Le Groupe a enregistré des impôts différés sur tous les retraitements IFRS ayant créé une différence temporaire entre la base comptable et la valeur taxable des actifs et passifs.

Les impôts différés relatifs à ces retraitements représentent un actif d'un montant de 52 K€ à la date de transition et de 130 K€ au 31 décembre 2014.

- Effet d'impôts sur les différences entre la comptabilité et la fiscalité

Les impôts différés relatifs à ces différences temporaires représentent un montant de 7 K€ au 1er janvier 2014 et un montant de 3 K€ au 31 décembre 2014

- Compensation des impôts différés actifs et passifs

Conformément à la norme IAS 12.24, les actifs d'impôts ne sont reconnus dans les comptes que s'il est probable que le Groupe disposera de bénéfices fiscaux futurs sur lesquels elle pourra imputer ces différences temporelles.

A la date de transition, le montant des impôts différés actifs total représente 4 290 K€ (dont 4 130 K€ relatifs aux déficits reportables). Le Groupe a décidé de ne pas activer ces actifs d'impôts par principe de prudence.
Ainsi, les impôts différés n'ont pas eu d'impact sur le total des capitaux propres du Groupe, ni au 1er janvier 2014 ni au 31 décembre 2014.

2.5.11 Norme IFRS 8 : Présentation de l'information sectorielle

Le Groupe HYBRIGENICS a identifié deux secteurs d'activité :

- **Secteur Services** : Il s'agit d'une activité de prestation de services scientifiques génomiques et protéomiques,

- **Secteur R&D Pharma** : Il s'agit d'une activité de recherche et développement spécialisée contre les maladies prolifératives, cancéreuses ou non-cancéreuses, réalisée soit en interne soit en collaboration avec des laboratoires pharmaceutiques.

Le Groupe n'établit pas en interne d'indicateur sectoriel incluant une notion de total des actifs et des passifs. En revanche, il distingue le suivi de chiffre d'affaires par secteur et entre quatre zones principales, à savoir la France, l'Europe (hors France), l'Amérique du Nord et le reste du monde.

A ce titre, le Groupe HYBRIGENICS est amené à publier dans ses annexes une information sectorielle sur le Chiffre d'affaires et le résultat net par zones Géographiques.

2.6 Rapprochement du tableau de flux de trésorerie au 31 décembre 2014 entre le tableau de flux de trésorerie en normes françaises et le tableau de flux de trésorerie en normes IFRS

En milliers d'euros	31/12/2014 Normes françaises	Retraitements et reclassements IFRS au 31/12/2014											31/12/2014 Normes IFRS
		IFRS 3	IFRS 2	IAS 38	IAS 19	IAS 17	IAS 32	IFRIC 21	IAS 39	IAS 18	Autre	Total retraitement au 31/12/2014	
Résultat Net Consolidé	-2 920	60	-201	15	140	-4	-13	-4	-42	382	10	343	-2 578
Dotations nettes aux amortissements et provision	415	-60	0	48	-140	108	0	0	0	0	0	-44	372
Autres produits non encaissés	-140	0	0	0					0	0		0	-140
Paiement fondé en actions		0	201	0					0	0		201	201
Capacité d'autofinancement après coût de l'endettement financier	**-2 645**	0	0	64	0	104	-13	-4	-42	382	10	500	**-2 145**
Coûts de l'endettement financier net	22	0		0		3	4		42	0		49	71
- Charge d'impôt		0		0					0	0		0	0
Capacité d'autofinancement avant coût de l'endettement financier	**-2 623**	0	0	64	0	107	-9	-4	0	382	10	549	**-2 074**
+ Charge d'impôt		0		0					0	0		0	0
Variation du BFR lié à l'activité	-793	0	0	0	0	0	0	4	264	-382	-10	-125	-919
Flux net de trésorerie généré par l'activité	**-3 416**	0	0	64	0	107	-9	0	263	0	0	424	**-2 992**
Décaissement liés aux acquisitions d'immo incorporelles et corporelles	-391	0		-64					0	0		-64	-455
Augmentation / Diminution fournisseurs d'immo	19	0		0					0	0		0	19
Décaissement liés aux acquisitions d'immo financières	-19	0		0					42	0		42	23
Fin du contrat de liquidité	95	0		0					0	0		0	95
Flux net de trésorerie lié aux opérations d'investissement	**-296**	0	0	-64	0	0	0	0	42	0	0	-22	**-318**
Augmentation de capital ou apports	11 458	0		0					0	0		0	11 458
Avance remboursable OSEO	-351	0		0					0	0		0	-351
Augmentation des emprunts		0		0					0	0		0	0
Charges financières décaissées	-22			0						0		0	-22
Remboursement des emprunts	-163	0		0		-107			0	0		-107	-270
Achat revente d'actions propres		0		0			24		0	0		24	24
Flux Net de trésorerie liés aux opérations de financement	**10 922**	0	0	0	0	-107	24	0	0	0	0	-83	**10 839**
Incidence des variations des cours de devises	6											0	6
Trésorerie nette d'ouverture	**2 432**						-15		-308	0		-323	**2 110**
Trésorerie nette de clôture	**9 645**								-2	0		-2	**9 644**

Les retraitements suivants ont impacté la trésorerie nette d'ouverture et de clôture 2014 :

- Traitement des actions propres (IAS 32) :

En normes Françaises, le Groupe a comptabilisé les titres d'autocontrôle sous la rubrique « valeurs mobilières de placements » impactant la situation nette de trésorerie d'ouverture à hauteur d'un montant de 15 K€. Conformément à la norme IAS 32, le Groupe a reclassé ces titres d'autocontrôle en diminution des capitaux propres, ce qui a impacté la trésorerie nette d'ouverture à hauteur de 15 K€.

- Traitement des créances factorisées (IAS 39) :

Comme évoqué dans le paragraphe 2.5.9.3 le Groupe Hybrigenics a procédé au reclassement d'un montant de 308 K€ en créances clients en contrepartie de la trésorerie au 1er janvier 2014, et un montant de 2 K€ au 31 décembre 2014 au titre des créances cédées ne remplissant pas les conditions de déconsolidation.

3 PRINCIPES COMPTABLES

3.1 Evènements significatifs de la période

Le Groupe Hybrigenics a poursuivi son développement basé sur ses deux activités : La Recherche et Développement pharmaceutiques et les prestations de services scientifiques.

- Dans le domaine de la Recherche, Hybrigenics a poursuivi l'accord de licence de savoir-faire et de collaboration de recherche avec les Laboratoires Servier dans le domaine des enzymes de dé-ubiquitination. La collaboration de recherche a pris fin le 30 septembre 2015 et des discussions ont lieu actuellement sur les bases et la forme que pourraient prendre les relations futures entre Servier et Hybrigenics.

- En ce qui concerne le développement de l'inécalcitol, HYBRIGENICS a lancé une étude clinique de Phase II dans la leucémie myéloïde chronique. Cette étude clinique est conduite dans 18 centres en France, dont le Service d'Hématologie du Pr. A. Thuran (CHU du Kremlin-Bicêtre), et coordonnée par le Pr. Johnson-Ansah du CHU de Caen. L'objectif de l'étude est de recruter 54 patients. L'inécalcitol est administré par voie orale à la dose de 4 milligrammes par jour à des patients déjà sous traitement par imatinib (Glivec®) depuis plus de deux ans, mais présentant encore une maladie résiduelle attestée par le biomarqueur sanguin spécifique de la LMC appelé BCR-ABL. L'objectif du traitement par inécalcitol est de réduire le niveau de ce biomarqueur BCR-ABL d'un facteur 10, voire en-dessous de la limite de détection, ce qui pourrait être le signe d'une guérison potentielle. Les patients sont traités pendant un an. De plus, l'inécalcitol a reçu au cours de l'été 2015 le statut de médicament orphelin tant en Europe qu'aux Etats-Unis pour le traitement de la leucémie myéloïde aiguë (LMA) sur la base de résultats précliniques particulièrement probants. Un protocole d'étude clinique unique et identique a été approuvé par l'ANSM en France et par la FDA aux Etats-Unis en novembre 2015 et tout début janvier 2016, respectivement. HYBRIGENICS s'apprête donc à lancer en France et aux Etats-Unis une autre Phase II clinique pour évaluer le potentiel de l'inécalcitol dans la LMA en association avec la décitabine (Dacogen®, Janssen-Cilag) chez les patients pour qui la chimiothérapie est contrindiquée. Dans cette optique internationale, HYBRIGENICS a tenu en octobre 2015 la première réunion de son comité de conseil clinique composé de cinq experts en hématologie oncologique, deux français et trois américains.

- Les activités de services protéomiques et génomiques d'HYBRIGENICS ont vu leur chiffre d'affaires progresser de 7% entre 2014 et 2015, malgré un contexte de restrictions budgétaires des dépenses de recherches publiques dont elles dépendent beaucoup,

- A noter également que, lors du renouvellement biennal des administrateurs arrivant tous à échéance à l'Assemblée Générale du 25 juin 2015, le président du conseil d'administration, Monsieur Daan Ellens, ne se représentait pas. Monsieur Mogens Van Rasmussen a été élu pour le remplacer et Monsieur Alain Munoz a été élu président du conseil d'administration,

- Le Groupe a réalisé une augmentation de capital au travers d'un appel au public réalisée fin mars 2015 (note 8), qui lui a permis de lever la somme totale de 9 millions d'euros.

3.2 Contexte de publication

Le Groupe HYBRIGENICS publiait avant l'exercice 2015 des comptes consolidés établis selon les règles comptables françaises définies par le règlement 99-02.
Le Groupe HYBRIGENICS a souhaité établir volontairement des comptes consolidés en normes IFRS au titre de l'exercice 2015 avec le comparatif de l'exercice 2014, la date de transition étant établie rétrospectivement au 1er janvier 2014.
Les états financiers sont présentés en milliers d'euros. Le jeu des arrondis peut dans certains cas conduire à un écart non significatif au niveau des totaux.

3.3 Principes d'établissement des comptes du Groupe selon les normes internationales d'information financières (IFRS)

Les comptes consolidés IFRS au 31 décembre 2015 ont été arrêtés par le conseil d'administration en date du 22 avril 2016.
Les états financiers ont été préparés selon la méthode du coût historique, sauf en ce qui concerne certains biens et instruments financiers qui ont été évalués selon leur montant réévalué ou leur juste valeur à la fin de chaque période de présentation de l'information financière, comme l'expliquent les méthodes comptables ci-dessous.
Le coût historique est généralement fondé sur la juste valeur de la contrepartie donnée en échange des actifs à la date d'acquisition.

Continuité d'exploitation
L'hypothèse de la continuité d'exploitation a été retenue par le Conseil d'administration compte tenu :
- des prévisionnels de trésorerie établis au niveau du Groupe sur les douze prochains mois à compter de la date de clôture des comptes,
- de la trésorerie d'un montant de 11,7 M€ au 31/12/2015, suffisante pour poursuivre son développement et financer ses coûts d'exploitation jusqu'au 31/12/2016.

Autre
Les soldes bilanciels et transactions intragroupe sont éliminés lors de la préparation des états financiers consolidés.
Les principales méthodes comptables sont présentées ci-après.
Les principes retenus pour l'établissement de ces informations financières résultent de l'application de toutes les normes et interprétations adoptées par l'Union Européenne et d'application obligatoire au 31 décembre 2015. Ces dernières sont disponibles sur le site Internet de la Commission européenne : http://ec.europa.eu/internal_market/accounting/ias/index_fr.htm.

Les états financiers du groupe sont présentés en conformité avec les normes comptables internationales (IFRS) telles qu'adoptées par l'Union Européenne au 31 décembre 2015 et qui sont d'application obligatoire à cette date, avec, en comparatif, l'exercice 2014 établi selon le même référentiel.

S'agissant des premiers états financiers consolidés du groupe établis conformément aux IFRS, la norme IFRS 1 «Première application des Normes internationales d'information financière» a été appliquée.

Les informations relatives au passage des normes françaises aux normes IFRS sont présentées dans la partie 2 « Note de Transition aux IFRS ».

3.3.1 IFRS nouvelles et révisées ayant une incidence sur les montants présentés ou sur les informations à fournir dans les états financiers

Les nouvelles normes, amendements, révisions et interprétations de normes adoptés par l'Union Européenne et d'application obligatoire pour les exercices ouverts à compter du 1er janvier 2015 appliqués pour la première fois par la Société sur l'exercice sont les suivants :

- IFRS 3, « Exclusion du champ d'application des partenariats » ;
- IFRS 13, « Evaluation de la juste valeur » ;
- IAS 40, « Immeubles de placements ».

Ces normes n'ont pas d'impacts sur les comptes consolidés.

- L'interprétation IFRIC 21, « Taxes prélevées par une autorité publique » dont l'impact sur les comptes est présentée ci-dessous.

La première application d'IFRIC 21 avec effet rétroactif au 1er janvier 2014 (cf transition) génère un impact positif en capitaux propres à cette date de 9 K€ constitué des impacts du décalage temporel de la Contribution sociale de solidarité des sociétés (C3S).

3.3.2 IFRS nouvelles et révisées, publiées, mais non encore entrées en vigueur

Par ailleurs, la Société n'a pas appliqué de façon anticipée les autres normes, amendements, révisions et interprétations de normes publiés dont l'application ne sera obligatoire qu'au titre des exercices ouverts postérieurement au 1er janvier 2015. Il s'agit des normes, amendements, révisions et interprétations de normes suivants :

- Les améliorations annuelles des IFRS : cycle 2010-2012 ;
- Les améliorations annuelles des IFRS : cycle 2011-2013 ;
- Amendements à IAS 19, « Régimes à prestations définies : contributions des membres du personnel »

La Société n'a également pas appliqué de façon anticipée les normes, amendements, révisions et interprétations de normes publiés et non endossés par l'Union Européenne :

- Amendements à IFRS 9, « Instruments financiers » ;
- Amendements à IFRS 11, «Comptabilisation des acquisitions d'intérêts dans une entreprise commune » ;
- Norme IFRS 15, « Produits provenant de contrats avec les clients » ;
- Les améliorations annuelles des IFRS : cycle 2012-2014 ;
- Amendements à IAS 1, « Présentation des Etats Financiers » ;
- Amendements à IAS 16 et IAS 38, « Clarification sur les méthodes d'amortissement acceptables » ;
- Amendements à IFRS10, IFRS 12 et IAS28, « Exemption de consolidation applicable aux entités d'investissement »

Les impacts de l'application de ces normes sur les états financiers consolidés sont en cours d'analyse.

3.4 Jugements et estimations dans le cadre de l'application des principes comptables

L'application des méthodes comptables nécessite que la direction de la société procède à des estimations et retienne ainsi un certain nombre d'hypothèses qui ont une incidence sur les montants d'actifs et de passifs inscrits au bilan, les informations relatives à ces actifs et passifs, les montants de charges et produits apparaissant au compte de résultat et les engagements relatifs à la période arrêtée. Dès lors, toute variation ultérieure de ces hypothèses peut entrainer de la volatilité dans les résultats présentés, ce qui aurait pour conséquence que les valeurs comptables figurant dans les prochains états financiers que publiera la société diffèrent des estimations réalisées par la société. Ces estimations et hypothèses sont examinées de façon continue.

Ces hypothèses retenues dans le cadre d'estimation et de jugements portent essentiellement sur les éléments suivants :

- l'évaluation de la juste valeur des bons de souscription d'actions accordés aux dirigeants,
- l'évaluation des provisions et des engagements de retraites,
- l'estimation de la probabilité du déclenchement de l'earn-out attaché à l'actif « Dual système »,
- valorisation du crédit d'impôt recherche,
- valorisation des immobilisations incorporelles.

3.5 Périmètre et méthode de consolidation

Les filiales sont toutes les entités sur lesquelles la Société exerce le contrôle, ce contrôle s'accompagnant généralement de la détention de plus de la moitié des droits de vote. Les filiales sont consolidées par intégration globale à compter de la date à laquelle la Société en acquiert le contrôle. Elles sont déconsolidées à compter de la date à laquelle le contrôle cesse d'être exercé.
Les transactions et les soldes intragroupe sont éliminés. Les méthodes comptables des filiales ont été alignées sur celles de la Société.
La Société contrôle ainsi toutes les entités incluses dans le périmètre de consolidation. Les entités inclues se détaillent de la façon suivante :

Nom	Adresse	Pays	Méthode Conso	% Contrôle		% Intérêts	
				2015	2014	2015	2014
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	95,80%	95,80%	95,80%	95,80%
Hybrigenics CORPORATION	One Broadway, Cambridge, MA	USA	IG	100%	100%	100%	100%

SC : Société consolidante
IG : Intégration gloabale

3.6 Méthodes de conversion

3.6.1 Transactions en monnaie étrangère

La monnaie fonctionnelle de la société est l'euro.
Dans le cadre de la préparation des états financiers de la société, les transactions libellées dans une monnaie autre que la monnaie fonctionnelle de l'entité (monnaie étrangère) sont comptabilisées en appliquant le cours du change en vigueur à la date de transaction. À la fin de chaque période de présentation de l'information financière, les éléments monétaires libellés en monnaie étrangère sont convertis en utilisant le cours en vigueur à cette date.
Les éléments non monétaires comptabilisés à la juste valeur et libellés en monnaie étrangère sont convertis en utilisant les cours de change en vigueur à la date à laquelle cette juste valeur a été déterminée. Les éléments non monétaires qui sont évalués au coût historique et libellés en monnaie étrangère ne sont pas reconvertis.
Les écarts de change sur les éléments monétaires sont comptabilisés en résultat net dans la période au cours de laquelle ils surviennent.

3.6.2 Investissements nets à l'étranger

Conformément à l'IAS21 §15, les gains et pertes de change sur les créances à long terme en US Dollars détenues par la Société sur sa filiale ont été inscrits en capitaux propres. En effet, ces créances sont considérées comme des investissements nets en devises dans des filiales étrangères consolidées compte tenu du caractère non prévisible du règlement de ces créances.

3.6.3 Conversion des comptes des filiales étrangères

Les actifs et les passifs issus des états financiers d'une filiale étrangère sont convertis aux taux de clôture. Le compte de résultat est converti au taux moyen.
Les écarts de conversion résultat de l'application de ces différents taux figurent dans le poste « Autres » des capitaux propres consolidés.

3.7 Regroupement d'entreprises et Goodwill

Les regroupements d'entreprises ou d'activités sont comptabilisés selon la méthode de l'acquisition en conformité avec IFRS 3 « Regroupements d'entreprises ». Ainsi, lors de la première consolidation d'une entreprise contrôlée exclusivement, ses actifs, passifs et passifs éventuels, évaluables de façon fiable sont évalués à leur juste valeur. L'écart résiduel représentatif de la différence entre le coût d'acquisition et la quote-part des actifs nets évalués à leur juste valeur, est comptabilisé en écart d'acquisition.
Dans le cadre de la transition aux normes IFRS, le Groupe a décidé d'opter pour une application rétrospective de la norme IFRS 3 comme présenté dans la note sur la transition aux normes IFRS.

3.8 Immobilisations incorporelles

En application des critères de la norme IAS 38, les immobilisations incorporelles acquises sont comptabilisées à l'actif du bilan à leur coût d'acquisition ou de production. Les subventions reçues au titre des dépenses immobilisables sont portées en déduction du coût de revient.

Frais de recherche et développement
Les frais de recherche sont systématiquement comptabilisés en charges. Selon IAS 38, les frais de développement, sont comptabilisés en immobilisations incorporelles uniquement si l'ensemble des critères suivants est satisfait :

- (a) faisabilité technique nécessaire à l'achèvement du projet de développement,
- (b) intention de la Société d'achever le projet et de le mettre en service,
- (c) capacité à mettre en service l'immobilisation incorporelle,
- (d) démonstration de la probabilité d'avantages économiques futurs attachés à l'actif,
- (e) disponibilité de ressources techniques, financières et autres afin d'achever le projet et
- (f) évaluation fiable des dépenses de développement.

Le Groupe n'a pas comptabilisé des frais de développement à l'actif car tous les critères d'activation n'étaient pas remplis. Ainsi, les dépenses liées aux activités de recherche ont été comptabilisées en charges dans la période au cours de laquelle elles sont engagées.

Brevets
Les coûts relatifs aux dépôts de brevets engagés par Hybrigenics sont comptabilisés en immobilisations incorporelles en raison de la conformité aux critères d'activation énoncés par l'IAS 38 pour ces coûts. Ils sont amortis linéairement sur la durée de protection accordée, soit 20 ans.

Banques de protéines
Les coûts engagés dans le cadre de la constitution des banques de protéines sont comptabilisés en immobilisations incorporelles en raison de la conformité aux critères d'activation énoncés par l'IAS 38. Ils sont amortis linéairement sur la durée d'utilisation estimée par le Groupe, soit entre 5 et 10 ans.

Logiciels
Les coûts liés à l'acquisition des licences de logiciels sont inscrits à l'actif sur la base des coûts encourus pour acquérir et pour mettre en service les logiciels concernés.
Ils sont amortis linéairement sur une période allant de 1 à 3 ans.

Clientèle
Les montants imputés au poste clientèle (cf regroupement d'entreprise), suite aux acquisitions d'actifs, sont amortis linéairement sur une durée de 10 ans.

Les durées d'utilité estimées et la méthode d'amortissement sont révisées à la fin de chaque période de présentation de l'information financière, et l'incidence de tout changement dans les estimations est comptabilisée de manière prospective.
Les immobilisations incorporelles à durée d'utilité indéterminée qui sont acquises séparément sont comptabilisées au coût, moins le cumul des pertes de valeur.

3.9 Immobilisations corporelles

Les immobilisations corporelles sont enregistrées à leur coût d'acquisition ou de production. Les rénovations et les aménagements majeurs sont immobilisés, les frais de réparation, de maintenance et les coûts des autres travaux de rénovation sont comptabilisés en charges au fur et à mesure des dépenses. Les subventions reçues au titre des dépenses immobilisables sont portées en déduction du coût de revient.

Les immobilisations corporelles sont amorties selon la méthode linéaire sur la durée de vie estimée des biens. Les agencements de biens loués sont amortis sur la durée la plus courte de leur durée de vie propre ou de la durée du contrat de location.
Les durées d'amortissement retenues selon le mode linéaire, sont les suivantes :

- Matériel industriel & installations techniques : 3 à 5 ans,
- Installations, agencements, aménagements : 10 ans,
- Matériel de bureau et informatique : 3 à 5 ans,
- Mobilier : 10 ans.

Les durées d'utilité estimées, les valeurs résiduelles et la méthode d'amortissement sont révisées à la fin de chaque période de présentation de l'information financière, et l'incidence de tout changement dans les estimations est comptabilisée de manière prospective.

3.10 Valeur recouvrable des actifs incorporels et corporels non courants

Les immobilisations corporelles et incorporelles à durée de vie finie font l'objet de test de dépréciation uniquement lorsque, à la date de clôture, il y a un indice de perte de valeur.
Conformément aux normes IFRS 3 révisé et IAS 36, les écarts d'acquisition et les immobilisations incorporelles non amortissables font l'objet d'un test de dépréciation annuel ou plus fréquemment s'il y a un indice de perte de valeur.
Dans le cadre de ces tests de dépréciation, les écarts d'acquisition sont affectés aux unités génératrices de trésorerie (UGT) du Groupe qui devraient bénéficier des synergies du regroupement.
Comme indiqué dans le paragraphe 3.23, le Groupe a identifié deux secteurs d'activité dans lesquels sont distinguées les UGT suivantes :

- Secteur « Services » comprenant :
  - l'UGT « Protéomique » qui résulte de l'exploitation de la plateforme technologique de criblage double-hybride en levure.
  - l'UGT « Génomique » : qui résulte de l'exploitation de l'activité Génomique acquise par le groupe en 2013 à l'entreprise IMAXIO.
- Secteur « R&D Pharma » qui comprend uniquement l'UGT « Thérapeutique »

La valeur recouvrable d'une UGT représente la valeur la plus élevée entre sa juste valeur et sa valeur d'utilité déterminée selon la méthode de l'actualisation des flux futurs de trésorerie. Lorsque la valeur recouvrable de l'UGT est inférieure à sa valeur nette comptable, une perte de valeur est imputée en premier lieu sur le montant de l'écart d'acquisition affecté à l'UGT et le reliquat de pertes, le cas échéant, affectés aux autres actifs de l'unité.
Le Groupe suit régulièrement l'activité relative à ces différentes UGT, et utilise comme indicateur, notamment pour identifier un éventuel indice de perte de valeur » l'EBIT en ce qui concerne les UGT issues de l'activité « Services » et l'avancement technique des projets de recherche en cours pour l'UGT « Thérapeutique ».
Au 31 décembre 2015, le Groupe a réalisé un test de dépréciation sur les actifs rattachés aux UGT « Protéomique » et « Génomique » et a identifié une perte de valeur de l'écart d'acquisition Imaxio ainsi qu'une partie du poste « clientèle » résultant de l'affectation de cet écart d'acquisition (confère Note 1 c)).

3.11 Stocks

Les stocks sont comptabilisés au plus faible du coût d'achat et de la valeur nette de réalisation.
La valeur nette de réalisation est le prix de vente estimé des stocks, diminué des coûts estimés pour l'achèvement et des coûts nécessaires pour réaliser la vente.
Le coût d'achat des stocks est valorisé selon la méthode du premier entré, premier sorti, en prenant en compte le 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 à la clôture.
Les lots de comprimés produits par le Groupe dans le cadre des recherches cliniques sur l'inécalcitol ne sont pas enregistrés en stocks. En effet, en application de la norme IAS 2, les coûts engendrés pour la production de ces lots sont comptabilisés en charges constatées d'avance qui sont étalées en fonction de leur utilisation dans le cadre des essais cliniques.
Les librairies chimiques sont dépréciées de façon linéaire sur une durée de 4 ans.

3.12 Actifs et passifs financiers

Les dettes et les créances sont des actifs et passifs financiers non dérivés avec des termes de paiements fixes ou déterminables qui ne sont pas côté sur un marché actif. Ils naissent d'un prêt accordé par le Groupe (ou en faveur du groupe) ou de la fourniture directe de biens ou de services à un débiteur.

Les prêts et les créances sont comptabilisés à leur juste valeur à la date de transaction puis évalués à leur prix de revient amorti au moyen de la méthode du taux d'intérêt effectif dans le cas d'un dénouement dans un délai supérieur à un an.
Les créances financières comprennent les créances clients, les autres actifs financiers correspondant principalement aux dépôts et cautionnement et à la partie non utilisée du contrat de liquidité, et autres actifs courants / non courants.
Les dettes financières comprennent les dettes fournisseurs, les dettes fiscales et sociales, les emprunts bancaires et autres avances conditionnées.

3.13 Trésorerie et équivalents de trésorerie

Les équivalents de trésorerie sont détenus dans le but de faire face aux engagements de trésorerie à court terme plutôt que dans un objectif de placement ou pour d'autres finalités. Ils sont facilement convertibles en un montant de trésorerie connu et soumis à un risque négligeable de changement de valeur. La trésorerie et équivalents de trésorerie sont constitués par des liquidités immédiatement disponibles, des placements à terme immédiatement mobilisables et des titres de placement à court terme. Ils sont évalués selon les catégories IAS 39 auxquels ils appartiennent.
Les titres de placement à court terme sont facilement convertibles en un montant de trésorerie connu et sont soumis à un risque négligeable de changement de valeur. Ils sont évalués à la juste valeur et les variations de valeur sont enregistrées en résultat financier.

3.14 Factoring

Le Groupe Hybrigenics cède une partie de ses créances à l'établissement de financement "Eurofactor". Le contrat de cession ne remplit pas les conditions requises par l'IAS 39 permettant la déconsolidation des créances. Pour rappel ces conditions sont les suivantes :
- transfert des risques associés (risques de crédit, retard de paiement et risque de dilution),
- transfert des droits contractuels,
- transfert du contrôle de l'actif.

3.15 Capital

Les frais d'émission attachés aux augmentations de capital sont enregistrés en déduction de la prime d'émission, net d'impôt.

3.15.1 Contrat de liquidité

Le Groupe a résilié en janvier 2014 le contrat de liquidité qui avait été contracté avec la Société Bryan Garnier en décembre 2011. Néanmoins, le Groupe a souscrit un nouveau contrat de liquidité le 22 décembre 2015 avec la société Gilbert Dupont portant sur un montant de 120 K€ mis au crédit du compte de liquidité.

3.15.2 Paiement fondé sur les actions

La norme IFRS 2 "Paiement fondé sur des actions" impose la comptabilisation d'une charge pour les avantages consentis aux salariés et administrateurs de la Société dans le cadre de plans d'options de souscription (BSA, stocks options) ou d'achat d'actions et de distribution d'actions gratuites, en contrepartie du compte de réserve dans les capitaux propres pour les transactions dénouées par remise d'actions.
La charge est évaluée à sa juste valeur à la date d'attribution sur la base du modèle Black-Scholes-Merton, et étalée sur la durée d'acquisition des droits.
La Société a appliqué la norme IFRS 2 à l'ensemble des instruments de capitaux propres octroyés à des employés, membres du Conseil d'Administration ou du Conseil de Surveillance, des personnes physiques ou à des entreprises.
La détermination de la juste valeur des options intègre les conditions d'acquisition des droits comme décrit en Note 13.3 : Paiements fondés sur des actions. Les autres facteurs pris en considération y sont également présentés.

3.16 Avances conditionnées

La Société bénéficie d'un certain nombre d'aides, sous forme de subventions ou d'avances conditionnées. Le détail de ces aides est fourni en Note 9 : Emprunts et dettes financières.
Un prêt non remboursable sous conditions est traité comme une subvention publique s'il existe une assurance raisonnable que l'entreprise remplira les conditions relatives à la dispense de remboursement du prêt. Dans le cas contraire, il est classé en dettes.
Le montant résultant de l'avantage de taux obtenu lors de l'octroi d'avances remboursables ne portant pas intérêt est considéré comme une subvention. Cet avantage est déterminé en appliquant un taux d'actualisation égal au taux des obligations assimilables du Trésor à 10 ans (OAT 10 ans) à la date de réception de l'avance.

3.17 Provisions

3.17.1 Provisions pour risques et charges

Les provisions sont comptabilisées si la société a une obligation actuelle (juridique ou implicite) résultant d'un événement passé, s'il est probable que la société sera tenue d'éteindre l'obligation et si le montant de l'obligation peut être estimé de manière fiable.
Le montant comptabilisé en provision est la meilleure estimation de la contrepartie nécessaire à l'extinction de l'obligation actuelle à la fin de la période de présentation de l'information financière, en tenant compte des risques et incertitudes relatifs à l'obligation. Si une provision est évaluée en fonction des estimations de flux de trésorerie nécessaires pour éteindre l'obligation actuelle, sa valeur comptable correspond à la valeur actualisée de ces flux de trésorerie (l'incidence de la valeur temps de l'argent étant importante).
S'il est prévu qu'une partie ou la totalité des avantages économiques nécessaires à l'extinction d'une provision sera recouvrée d'un tiers, un montant à recevoir est comptabilisé comme un actif si on a la quasi-certitude que le remboursement sera reçu et si le montant à recevoir peut être évalué de façon fiable.

3.17.2 Engagement de retraite et avantages postérieurs à l'emploi

Les salariés de la Société bénéficient des prestations de retraites prévues par la loi en France :

- obtention d'une indemnité de départ à la retraite, versée par la Société, lors de leur départ en retraite (régime à prestations définies) ;
- versement de pensions de retraite par les organismes de Sécurité Sociale, lesquels sont financés par les cotisations des entreprises et des salariés (régime d'état à cotisations définies).

Pour les régimes à prestations définies, les coûts des prestations de retraite sont estimés en utilisant la méthode des unités de crédit projetées. Selon cette méthode, le coût des retraites est constaté dans le résultat de manière à le répartir uniformément sur la durée de services des employés. Les engagements de retraite sont évalués à la valeur actuelle des paiements futurs estimés en retenant le taux de marché fondé sur les obligations à long terme des entreprises de première catégorie avec une durée correspondante à celle estimée pour le régime.
La société fait appel à des actuaires qualifiés pour réaliser une revue annuelle de la valorisation de ces plans.
En application de la norme IAS 19 révisée « Avantages du personnel », le coût des services et l'intérêt net sont comptabilisés en résultat opérationnel et les réestimations en autres éléments du résultat global.
Les paiements de la Société pour les régimes à cotisations définies sont constatés en charges du compte de résultat de la période à laquelle ils sont liés.

3.18 Contrats de location

Les contrats de location portant sur des immobilisations corporelles sont classés en contrats de location-financement lorsque la Société supporte substantiellement tous les avantages et risques inhérents à la propriété du bien, conformément à la norme IAS 17. Les biens objets de contrats de location-financement sont immobilisés à la date d'origine du contrat de location sur la base de la plus faible valeur entre la juste valeur de l'actif loué et la valeur actualisée des paiements minimaux futurs. Chaque loyer est réparti entre la dette et le coût financier de manière à déterminer un taux d'intérêt constant sur les capitaux restant dus. Les obligations locatives correspondantes, nettes des charges financières, sont classées dans les autres dettes à long terme. La partie de la charge financière correspondant à l'intérêt est constatée en charge sur la durée du contrat. L'immobilisation corporelle acquise dans le cadre d'un contrat de location financement est amortie sur la durée d'utilisation.
Les contrats de location pour lesquels une part significative des risques et avantages est conservée par le bailleur sont classés en contrats de location simple. Les paiements effectués pour ces contrats de location simple, nets de toute mesure incitative, sont constatés en charges au compte de résultat de manière linéaire sur la durée du contrat.
Aucun contrat de crédit-bail n'a été souscrit par le Groupe depuis le 1er janvier 2014.

3.19 Comptabilisation des produits des activités ordinaires

3.19.1 Chiffre d'affaires

Activité « R&D Pharma »
Le chiffre d'affaires « R&D Pharma » provient exclusivement du contrat de partenariat conclu avec les laboratoires Servier pour des programmes de recherche dans le domaine des protéases spécifiques de l'ubiquitine (USP). Cet accord de licence et de collaboration signé en octobre 2011 a commencé au 30 septembre 2011, et portait sur une durée de 3 ans, qui a été prolongé par avenant en 2014 pour une période de un an. Cet accord a pris fin le 30 septembre 2015 comme évoqué dans les évènements significatifs de la période (paragraphe 3.1).
Il prévoyait des versements couvrant une période initiale de 3 ans venant en rémunération des prestations suivantes :
Des droits d'utilisation relatifs à la propriété intellectuelle et du savoir-faire de la société : La Société a reçu, en 2011, un « upfront » d'un montant de 1,7 M€. Cet « upfront » est reconnu en chiffre d'affaires linéairement sur la durée initiale de 3 ans du contrat.

Des dotations de recherche mis à la disposition des Laboratoires Servier : La rémunération de cette prestation est en fonction des ressources allouées au programme scientifique concerné, et qui est calculée sur la base du nombre de « FTE » (Full Time Equivalent ou Equivalent Temps Plein) alloués, multipliés par un taux annuel de facturation. L'ensemble de ces modalités de facturation sont prédéfinies par le contrat. La facturation annuelle (sur une base de 12 mois) représente un montant de 750 K€, soit un total de 2,25 M€ sur la durée initiale du contrat cadre. Suite à l'avenant au contrat conclu en 2014, cette prestation s'est poursuivie jusqu'au 30 septembre 2015.
Des milestones complémentaires : Le contrat prévoyait des versements complémentaires (Milestones) pouvant atteindre un montant total de 9,5 M€. Ces milestones sont déclenchés lors de l'atteinte de succès prédéfinis de recherche, de développement et d'enregistrement. A ce titre, la société a encaissé un total de 500 K€ dont 333 K€ versés en 2013 et 167 K€ en 2014.

Activité « Services »

Le chiffre d'affaires est comptabilisé lorsque la prestation de service a été exécutée et livrée au client, que le montant peut être évalué de façon fiable et qu'il est probable que les avantages économiques futurs bénéficieront à la Société. 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 enregistrés à l'actif du bilan en encours de production.
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.

3.19.2 Autres produits de l'activité

Subventions

Les subventions publiques ne sont pas comptabilisées tant qu'il n'existe pas une assurance raisonnable que la société se conformera aux conditions attachées aux subventions et que les subventions seront reçues.
Les subventions publiques doivent être comptabilisées en résultat net sur une base systématique sur les périodes au titre desquelles la société comptabilise en charges les frais connexes que les subventions sont censées compenser. Ainsi, les paiements reçus avant que les critères de reconnaissance du revenu ne soient remplis sont inscrits au bilan en produits constatés d'avance.
Un prêt non remboursable sous conditions est traité comme une subvention publique s'il existe une assurance raisonnable que l'entreprise remplira les conditions relatives à la dispense de remboursement du prêt. Dans le cas contraire, il est classé en dettes et évalué au coût amorti. La différence entre l'évaluation au coût amorti du prêt et sa valeur nominale est comptabilisée en produits de subventions et étalée sur la durée du projet financé.
De la même manière, l'avantage tiré d'un emprunt public à un taux d'intérêt inférieur à celui du marché est traité comme une subvention publique, correspondant à la différence entre les montants perçus et la juste valeur de l'emprunt en fonction du taux d'intérêt du marché alors en vigueur.

Crédit Impôt Compétitive Emploi (CICE)

Conformément à l'IAS 20, le Groupe a opté pour une comptabilisation de ce crédit d'impôt en diminution des charges de personnel. Il utilise ce crédit d'impôt afin de financer son développement commercial et ses efforts en matière de recherche et développement.

Crédit Impôt recherche

Des crédits d'impôts recherche sont octroyés aux entreprises par l'état français afin de les inciter à réaliser des recherches d'ordre technique et scientifique. Les entreprises qui justifient des dépenses remplissant les critères requis (dépenses de recherche localisées en France ou, depuis le 1er janvier 2005 au sein de la Communauté Européenne ou dans un autre Etat partie à l'accord sur l'espace économique européen et ayant conclu avec la France une convention fiscale contenant une clause d'assistance administrative) bénéficient d'un crédit d'impôt qui peut être utilisé pour le paiement de l'impôt sur les sociétés dû au titre de l'exercice de réalisation des dépenses et des trois exercices suivants ou, le cas échéant, être remboursé pour sa part excédentaire.
Les sociétés Hybrigenics, S.A et Hybrigenics Services, S.A.S remplissent les critères d'octroi de ce crédit d'impôt. Le Groupe comptabilise ces financements en « Autres produits de l'activité » sur l'exercice qui a enregistré les charges correspondantes.

Produits issus des sous-locations

Hybrigenics dispose, à Paris, de locaux dont la surface est plus importante que ses besoins.
En conséquence, Hybrigenics sous-loue une partie du bâtiment, (laboratoires, bureaux) à d'autres sociétés de biotechnologie ou associé.

3.20 Coût des prestations de services vendus

Le coût des prestations est constitué de différents éléments correspondants aux étapes de production : on distingue trois types de dépenses.
D'une part les dépenses de laboratoire, où sont effectuées les manipulations biologiques : cela comprend les salariés du département, ainsi que les réactifs et consommables ; y figure également les coûts d'entretien et de maintenance du matériel.

Ensuite, les dépenses liées aux chefs de projets scientifiques, qui interviennent tout au long du processus d'un crible : avant le travail de labo, pour valider avec le client les choix techniques retenus ; pendant le crible pour informer le client de l'avancement, et surtout à la fin du crible pour interpréter et expliquer les résultats au client au moment de la livraison. Enfin, la bioinformatique intervient principalement à la fin du crible, pour mettre en forme les résultats issus du séquençage du crible, et ainsi produire le résultat qui sera livré au client.

3.21 Autres produits opérationnels et charges opérationnelles

Il s'agit de produits ou charges en nombre très limité, inhabituels et peu fréquents - de montant significatif - que la société présente de manière distincte dans son compte de résultat pour faciliter la compréhension de la performance opérationnelle courante et permettre au lecteur des comptes de disposer d'éléments utiles dans une approche prévisionnelle des résultats, ceci conformément au principe de pertinence de l'information du « Conceptual Framework ».

3.22 Impôt

Les impôts différés sont constatés selon la conception étendue et selon la méthode du report variable, pour toutes les différences temporaires provenant de la différence entre la base fiscale et la base comptable des actifs et passifs figurant dans les états financiers. Les différences temporaires principales sont liées aux pertes fiscales reportables. Les taux d'impôts ayant été entérinés par un texte de loi à la date de clôture sont retenus pour déterminer les impôts différés.
Les actifs d'impôt différé ne sont comptabilisés que dans la mesure où il est probable que les bénéfices futurs seront suffisants pour absorber les pertes reportables. Compte tenu de son stade de développement, la Société ne comptabilise pas les actifs nets d'impôts différés.

3.23 Information sectorielle

Le Groupe applique au 31 décembre 2015 la norme IFRS 8 (secteurs opérationnels), publiée par l'IASB et adoptée par l'Union européenne le 22 novembre 2007.
Les secteurs opérationnels représentent des composantes de l'entreprise pour lesquelles des informations financières isolées (fondées sur le reporting interne du Groupe) sont à la disposition de la Direction générale et du Conseil d'administration pour l'évaluation de la performance des différents secteurs. Le groupe est géré sur la base de deux secteurs, le secteur « service » et le secteur « R&D Pharma ».

- **Secteur Services** : Il s'agit d'une activité de prestation de services scientifiques génomiques et protéomiques. Les prestations de services en protéomique résultent 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 et notamment sur les études des interactions entre les protéines d'une espèce (humaine, animale, végétale ou microbiologique). 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.

  L'industrialisation de cette technologie permet au Groupe de fournir une assistance en conception d'études ou de conduite à leur place portant sur deux types de d'études :
  - **Discover** : découvrir de nouvelles interactions entre protéines,
  - **Validate** : caractériser une interaction existante.

  L'acquisition en octobre 2013 de la division services génomiques de la société Imaxio, rebaptisée Helixio, a permis au groupe de proposer des prestations de pointe dans les domaines des puces à ADN, de l'enrichissement des séquences d'ADN ou d'ARN et du séquençage de nouvelle génération.

- **Secteur R&D Pharma** : Il s'agit d'une activité de recherche et développement spécialisée contre les maladies prolifératives, cancéreuses ou non-cancéreuses, portant principalement sur deux programmes de recherche distincts :

  - Programme de développement clinique basé sur l'inécalcitol,
  - Programme de recherche de pointe sur les protéases spécifiques de l'ubiquitine spécialement impliquées dans les processus prolifératifs, en collaboration avec le groupe Servier,

  L'activité de holding est incluse dans ce secteur qui englobe également la direction de la recherche et développement ainsi que nos fonctions support.

Le Groupe n'a pas de répartition par pôle géographique.
La Société n'établit pas en interne d'indicateur sectorielle incluant une notion de total des actifs et des passifs. En revanche, la Société distingue le suivi de chiffre d'affaires par secteur et entre quatre zones principales, à savoir la France, l'Europe (hors France), l'Amérique du Nord et le reste du monde.

3.24 Autres éléments du résultat global

Les éléments de produits et de charges de la période comptabilisés directement dans les capitaux propres, sont présentés, le cas échéant, dans la rubrique « Autres éléments du résultat global ». Il s'agit principalement :

- des écarts de conversion EUR/USD de la filiale Hybrigenics Corporation, et
- de la variation de la provision pour engagements de retraite liée aux changements d'hypothèses actuarielles.

3.25 Résultat par action

Le résultat de base par action est calculé en divisant le résultat attribuable aux porteurs d'actions de la société par le nombre moyen pondéré d'actions ordinaires en circulation au cours de la période.
Le résultat dilué par action est déterminé en ajustant le résultat attribuable aux porteurs d'actions ordinaires et le nombre moyen pondéré d'actions ordinaires en circulation des effets de toutes les actions ordinaires potentielles dilutives.

3.26 Evénements postérieurs à la clôture

Le bilan et le compte de résultat de la Société sont ajustés pour refléter des événements ultérieurs altérant les montants relatifs aux situations existantes à la date de clôture. Les ajustements ont lieu jusqu'à la date d'arrêté des comptes par le Conseil d'administration.

4 NOTES ANNEXES

NOTE 1 : ECART D'ACQUISITION

a) Variation des écarts d'acquisition entre le 1er janvier 2014 et le 31 décembre 2014

En milliers d'euros	01/01/2014	Augmentation	Cession (-)	Autres	31/12/2014
Ecart d'acquisition Imaxio	234	0	0	0	234
Total Ecart d'acquisition	**234**	**0**	**0**	**0**	**234**

Le 10 octobre 2013, la Société Hybrigenics S.A. a acquis les activités génomiques de la société Imaxio pour un montant de 300 K€. Cette acquisition a généré un écart de première acquisition de 257 K€, correspondant à la différence entre le prix d'acquisition et la valeur nette comptable de l'actif à la date d'acquisition dont 23 K€ alloués à la clientèle (cf ci-dessous).
Comme indiqué dans le paragraphe 2.5.1, le groupe a procédé au calcul de l'écart d'acquisition de manière rétrospective, conformément à l'IFRS 3. Cet écart d'acquisition a été affecté aux éléments d'actifs suivants :

AcquisitionIMAXIO	Montant
Immobilisations incorporelles	11 229 €
Immobilisations corporelles	54 546 €
Stock consommables	95 548 €
Créances clients	200 230 €
CCA	24 795 €
Dettes fournisseurs	-293 024 €
Dettes sociales	-50 809 €
Situation nette à la date d'acquisition	**42 515 €**
Prix d'acquisition	**300 000 €**
Ecart d'acquisition	**257 486 €**
Allocation de l'écart d'acquisition :	
- Clientèle	**23 000 €**
- Ecart d'acquisition	**234 486 €**

b) Variation des écarts d'acquisition entre le 1er janvier 2015 et le 31 décembre 2015

En milliers d'euros	31/12/2014	Augmentation	Cession (-)	Dépréciation	Autres	31/12/2015
Ecart d'acquisition Imaxio	234	0	0	(234)	0	0
Total Ecart d'acquisition	**234**	**0**	**0**	**(234)**	**0**	**0**

c) Test de valeur de l'écart d'acquisition

Conformément aux règles et méthodes comptables détaillées dans le paragraphe 3.10, le Groupe a procédé à un test de dépréciation de l'écart d'acquisition affecté à l'UGT « Génomique ».
Ce test de dépréciation a conduit à constater une perte de valeur pour l'UGT Génomique à hauteur de 252 K€, se décomposant en une dépréciation de la totalité de l'écart d'acquisition pour 234 K€ et de la valeur nette comptable de la clientèle pour 18 K€. Consécutivement, la valeur des actifs de cette UGT s'élève à 394 K€ au 31 décembre 2015.
Les hypothèses retenues dans le cadre du test de dépréciation sont les suivantes :

- Prévisions des années 2016 à 2018 approuvées par le management,
- Un taux d'actualisation fixé à 10,28%, prenant en compte :
  - un taux sans risque de 0,9%,
  - une prime de risque de 6,7%,
  - un béta égal à 1,4.
- Un taux de croissance à l'infini de 2,5%

NOTE 2 : IMMOBILISATIONS INCORPORELLES

a) Variation des immobilisations incorporelles entre le 1er janvier 2014 et le 31 décembre 2014

En milliers d'euros	01/01/2014	Augmentation	Diminution / reprise	Autres	31/12/2014
Frais de recherche et développement	11				11
Logiciels	389	71			460
Licences	2 225				2 225
Clientèle	218				218
Brevets	407	51			458
Banques de protéine	215	13	11		216
Total des valeurs brutes	**3 465**	**135**	**11**		**3 588**
Frais de recherche et développement-Amort	11				11
Logiciels-Amort	375	18			393
Licences-Amort	2 161	11			2 172
Clientèle-Amort	10	22			32
Brevets-Amort	44	25			68
Banques de protéine - Amort	109	23	9		122
Total des amortissements et provisions	**2 710**	**98**	**9**		**2 799**
Total des immobilisations incorporelles nettes	**755**	**37**	**2**		**789**

Les immobilisations incorporelles se composent principalement des Brevets et du poste « Clientèle » d'une valeur nette respective de 390 K€ et 186 K€ au 31 décembre 2014.

Le poste « Clientèle » d'une valeur Brute de 218 K€, amorti sur une durée de 10 ans, est composé :

- des actifs identifiés pour un montant de 23 K€ dans le cadre de l'allocation de l'écart d'acquisition relatif à l'acquisition des activités génomiques d'Imaxio (Voir explication note 1),

- des actifs identifiés dans le cadre de l'allocation de l'écart d'acquisition relatif au rachat réalisé par la Société Hybrigenics, S.A.S. des actifs en levure de la société Suisse Dual Systems le 1er juillet 2013. Le prix d'acquisition de cet actif représentait un montant de 195 K€.

Le poste « Brevets » d'une valeur Brute de 458 K€ correspond à l'activation des frais engendrés à l'occasion de dépôt de brevets répondant aux critères de définition d'un actif à la clôture des comptes. Comme indiqué dans le paragraphe 2.5.3.1, ils sont amortis sur une durée de 20 ans.

b) Variation des immobilisations incorporelles entre le 1er janvier 2015 et le 31 décembre 2015

En milliers d'euros	01/01/2015	Augmentation	Diminution / reprise	Dépréciation	Autres	31/12/2015
Frais de recherche et développement	11					11
Logiciels	460	15				475
Licences	2 225					2 225
Clientèle	218					218
Brevets	458	79				537
Banques de protéine	216	88				304
Total des valeurs brutes	**3 588**	**181**				**3 770**
Frais de recherche et développement-Amort	11					11
Logiciels-Amort	393	47				440
Licences-Amort	2 172	9				2 181
Clientèle-Amort	32	22			18	72
Brevets-Amort	68	30				98
Banques de protéine - Amort	122	24				146
Total des amortissements et provisions	**2 799**	**132**		**18**		**2 949**
Total des immobilisations incorporelles nettes	**789**	**49**		**(18)**		**820**

Comme indiqué dans la note 1.c), les actifs identifiés dans le cadre de l'allocation de l'écart d'acquisition Imaxio et comptabilisés en « Clientèle » ont été déprécié à hauteur de leur valeur nette comptable pour un montant de 18 K€.

NOTE 3 : IMMOBILISATIONS CORPORELLES

a) Variation des immobilisations corporelles entre le 1er janvier 2014 et le 31 décembre 2014

En milliers d'euros	01/01/2014	Augmentation	Diminution / reprise	31/12/2014
Matériels et outillages	1 909	278	32	2 155
dont Crédit-Bail	*280*			*280*
Installations agenc.& aménagements	4 106			4 106
Matériels de bureau et informatique	983	19		1 002
dont Crédit-Bail	*227*			*227*
Mobilier	248			248
Total des valeurs brutes	**7 247**	**297**	**32**	**7 512**
Matériels et outillages	1 518	164	32	1 650
dont Crédit-Bail	20	*107*		*127*
Installations agenc.& aménagements - Amort.	4 032	18		4 050
Matériels de bureau et informatique-Amort	955	16		971
dont Crédit-Bail	*227*			*227*
Mobilier- Amort	240	2		243
Total des amortissements et provisions	**6 745**	**200**	**32**	**6 913**
Total des immobilisations corporelles nettes	**502**	**97**		**598**

b) Variation des immobilisations corporelles entre le 1er janvier 2015 et le 31 décembre 2015

En milliers d'euros	01/01/2015	Augmentation	Diminution / reprise	31/12/2015
Matériels et outillages	2 155			2 155
dont Crédit-Bail	280			280
Installations agenc.& aménagements	4 106	117		4 223
Matériels de bureau et informatique	1 002	69		1 072
dont Crédit-Bail	227			227
Mobilier	248	28		276
Total des valeurs brutes	**7 512**	**214**		**7 726**
Matériels et outillages	1 650	187		1 836
dont Crédit-Bail	127	75		202
Installations agenc.& aménagements - Amort.	4 050	20		4 070
Matériels de bureau et informatique-Amort	971	17		988
dont Crédit-Bail	227			227
Mobilier- Amort	243	4		246
Total des amortissements et provisions	**6 913**	**227**		**7 141**
Total des immobilisations corporelles nettes	**598**	**(13)**		**585**

NOTE 4 : ACTIFS FINANCIERS COURANTS ET NON COURANTS

Les actifs financiers sont constitués de dépôts de garantie versés et des espèces du contrat de liquidité en 2015 dont le classement entre courant et non courant se décline comme suit :

En milliers d'euros	31/12/2015		31/12/2014	
	Courant	Non courant	Courant	Non courant
Garantie Factor	86		65	
Créances immobilisées		120		
Dépôts et cautionnements versés	28	192	13	216
TOTAL ACTIFS FINANCIERS	**113**	**312**	**78**	**216**

NOTE 5 : STOCKS ET EN-COURS

a) Stocks et en cours relatifs à l'exercice 2014

En milliers d'euros	31/12/2014	01/01/2014
Stock de consommables	160	171
Stock librairies chimiques	171	171
Matières premières	**331**	**342**
En cours de productions	**94**	**67**
Stocks Brut	**425**	**409**
Dépréciation stock de consommables	4	
Dépréciation stock librairies chimiques	158	152
Total Dépréciation Matières premières	**162**	**152**
Stocks Net	**262**	**257**

b) Stocks et encours relatifs à l'exercice 2015

En milliers d'euros	31/12/2015	31/12/2014
Stock de consommables	111	160
Stock librairies chimiques	171	171
Matières premières	**282**	**331**
En cours de productions	**34**	**94**
Stocks Brut	**315**	**425**
Dépréciation stock de consommables	1	4
Dépréciation stock librairies chimiques	164	158
Total Dépréciation Matières premières	**165**	**162**
Stocks Net	**150**	**262**

NOTE 6 : CREANCES CLIENTS ET AUTRES ACTIFS COURANTS

En milliers d'euros	31/12/2015 Courant	31/12/2014 Courant
Créances client	1 513	1 701
Clients douteux	124	134
Dépréciation des clients douteux	(124)	(134)
TOTAL CREANCES CLIENTS NETS	1 513	**1 701**
Fournisseurs avances et acomptes	14	14
Créances sociales	14	15
Débiteurs divers	704	590
Etat et autres collectivités publiques	3 298	1 308
Charges constatées d'avance	2 062	2 096
TOTAL AUTRES ACTIFS DEBITEURS	6 092	**4 023**
CREANCES CLIENTS ET AUTRES ACTIFS DEBITEURS	7 605	**5 723**

➢ **Créances clients et actifs débiteurs divers 2014**

Au 31 décembre 2014, le poste « Etat et autres collectivités publiques » est essentiellement constitué par le Crédit d'Impôt Recherche, qui s'élève à 573 K€ et qui a été estimé sur la base des montants engagés par la société sur l'année 2014, et par des créances de TVA.
Le poste « Débiteurs divers » concerne principalement les créances clients que le Groupe rétrocède à une société de factoring pour 375 K€ ainsi que des subventions à recevoir pour 194 K€.

➢ **Créances clients et actifs débiteurs divers 2015**

Le poste « Etat et autres collectivités publiques » se compose essentiellement par des créances de TVA d'un montant de 400 K€ ainsi que le Crédit d'Impôt Recherche qui s'élève à 2 779 K€ dont 1 164 K€ relatif à Hybrigenics SA et 1 615 K€ relatif à Hybrigenics Services. L'augmentation de ce poste sur l'exercice 2015 s'explique par la réclamation d'Hybrigenics Services du Crédit d'Impôt Recherche au titre des exercices 2012, 2013, 2014 d'un montant de 1 144 K€ et la déclaration du CIR au titre de l'exercice 2015.
Les produits d'impôt relatifs aux exercices antérieurs ont été comptabilisés en « autres produits et charges opérationnels » (cf. note 13.6).

Les charges constatées d'avance se décomposent comme suit :

EN k€	31/12/2015
Redevances	8
Cotisations professionnelles	10
Leasing et location	294
Lots de comprimés	1 548
Assurance	14
Maintenance	39
Divers	149
TOTAL CCA	**2 062**

NOTE 7 : TRESORERIE ET EQUIVALENTS DE TRESORERIE

La trésorerie nette est composée des éléments suivants :

En milliers d'euros	31/12/2015	31/12/2014
VMP (Sicav monétaire)	100	264
Disponibilités	7 616	382
Comptes à terme	4 000	9 000
TOTAL TRESORERIE BRUTE	**11 716**	**9 646**
Concours bancaires courants	(2)	(3)
TOTAL TRESORERIE NETTE	**11 715**	**9 644**

La société investit ses excédents de trésorerie dans des instruments financiers sans risque : comptes à terme et SICAV monétaires.
Au 31 décembre 2015, deux comptes à terme ont été souscrits, avec des échéances initiales à 36 mois, pour un total de 4 M€. Le déblocage de ces comptes peut être partiel ou total, avec un préavis de 32 jours, sans pénalités sur le capital. L'échéance de ces comptes court jusqu'en 2017.
Les valeurs mobilières de placement sont composées d'un placement de 100 K€ dans une SICAV monétaire, intitulée Amundi Cash Corporate © dont le code ISIN est le FR0011799915.
Une partie des disponibilités (283 K€) est constituée de dollars américains contre (40 K€) en 2014.

NOTE 8 : CAPITAUX PROPRES

a) Capital émis

Au 31 décembre 2015, le capital social de la société mère est entièrement libéré et s'élève à 3 579 599,8 €. Il est composé de 35 795 998 actions entièrement souscrites, d'une valeur nominale de 0.10 €, toutes de même catégorie, dont 6 375 257 nouvelles actions émises au cours de l'exercice 2015.

Evolution du capital en 2015 :

L'augmentation du capital enregistrée résulte de plusieurs augmentations de capital consécutives :

- « Offre au public » : Le 7 avril 2015, la société a procédé à l'émission de 4 584 708 actions nouvelles. Le prix de souscription a été fixé à 1,41 euros par action. Le produit brut de l'émission s'est élevé à 6,5 M€,
- « Opération TEPA » : Concomitamment à la précédente opération, la Société a réalisé une augmentation de capital réservée à une catégorie de bénéficiaires déterminés, à savoir des « Investisseurs souscrivant dans le cadre de la loi « TEPA », aux mêmes conditions de prix. Cette opération a généré l'émission de 1 773 049 actions nouvelles, représentant une augmentation des fonds propres de 2,5 M€ ;
- « Actions Gratuites » : une émission de 17 500 actions gratuites en septembre 2015 au terme d'une période d'acquisition de deux ans, au profit du directeur général.

Le tableau de variation des capitaux propres, situé en page 10 de la présente annexe, fournit le détail chiffré de ces opérations.

Evolution du capital en 2014 :

Au 31 décembre 2014, le capital social de la société mère était entièrement libéré et s'élevait à 2 942 074,1 €. Il était composé de 29 420 741 actions d'une valeur nominale de 0.10 €, toutes de même catégorie, dont 6 766 327 nouvelles actions ont été émises au cours de l'exercice 2014.

L'augmentation du capital enregistrée en 2014 résultait de plusieurs augmentations de capital consécutives :

- deux par tirage sur la ligne de crédit Yorkville (721 144 titres) en janvier et février 2014 ;
- trois par placements privés (6 030 184 titres au total), dont deux simultanés en mars 2014 auprès d'investisseurs qualifiés pour 6,1 M€ puis un dernier en octobre 2014 avec le fonds américain CREDE Capital, pour 4,6 M€ ;
- une émission de 15 000 actions gratuites au terme d'une période d'acquisition de deux ans, en février 2014, au profit du directeur général.

b) Capital potentiel

Le tableau ci-dessous présente la variation des instruments dilutifs intervenue sur la période ainsi que l'effet de dilution de ces instruments émis et en circulation au 31 décembre 2015 :

	Nombre d'actions potentielles au 31/12/2014	Augmentation de capital voir a)	Emission d'instruments	Exercice d'instruments	Annulation d'instruments	Nombre d'actions potentielles au 31/12/2015
Nombre d'actions en circulation	29 420 741	6 375 257				35 795 998
Nombre d'actions potentiellement à émettre au titre des instruments	**972 500**	**0**	**225 000**	**-17 500**		**1 172 000**
BSA	655 000		225 000			880 000
Stock-Options	300 000				-8 000	292 000
Droits à actions gratuites	17 500			-17 500		0
Effet de dilution sur le bénéfice par actions des instruments émis	**3,2%**					**3,2%**

Plan de bons de souscription d'actions et de stock-option :

Au 31 décembre 2015, la Société a octroyé des bons de souscription d'actions et des stocks Option à certaines personnes physiques, salariées ou non de la société, dans le cadre des autorisations successives votées par les actionnaires.
En complément du plan de stocks Option 2014 et des quatre lignes de Bons de Souscriptions d'Actions intitulées BSA 08, BSA 10, BSA 13 et BSA 14 déjà attribués au cours des précédents exercices, la société a réalisé un nouveau plan de BSA « BSA 2015 » qui a engendré l'attribution de 225 000 bons de souscription d'action sur l'exercice. Notons que l'intégralité de ces instruments financiers est exerçable.
Les caractéristiques de ces bons et stocks options en circulation au 31 décembre 2015 s'analysent comme suit :

Type	Date d'octroi par le conseil d'administration	Prix d'émission du bon / Stocks option	Prix de souscription d'un BSA / Stocks option	Durée de validité	Date limite d'exercice	Quantité totale attribuée	Annulés	Exercés	Bons en circulation	Equivalent actions des bons en circulation au 31/12/2015	Equivalent actions des bons exercables au 31/12/2015
BSA 2008	10/07/2008	0,56	3,76	10 ans	09/07/2018	15 000			15 000	15 000	64 800
BSA 2010	01/03/2010	0,38	2,54	10 ans	29/02/2020	50 000			50 000	50 000	146 000
BSA 2013	27/03/2013	0,15	0,95	10 ans	26/03/2023	315 000			315 000	315 000	346 500
BSA 2014	10/12/2014	0,28	1,84	10 ans	09/12/2024	275 000			275 000	275 000	583 000
Plan Stocks Option 2014	10/12/2014	N/A	1,72	10 ans	09/12/2024	300 000	8000		292 000	292 000	502 240
BSA 2015	18/12/2015	0,05	1,08	10 ans	18/12/2015	225 000			225 000	225 000	254 250
Total						**1 180 000**	**8 000**	**0**	**1 172 000**	**1 172 000**	**1 896 790**

Plan d'attribution d'actions gratuites :

L'Assemblée Générale du 7 juin 2012 a autorisé, en remplacement du plan autorisé au 25 juin 2010, la création d'un plan d'attribution d'actions gratuites, attribuées selon différents critères :

- Attribution immédiate : Pas de conditions d'attribution spécifique,
- Attribution différée : 50% si le salarié est toujours présent dans 1 an et 50% au bout de 2 ans.
- Attribution conditionnelle : des objectifs individuels ouvrent droit à attribution en cas de succès.

La totalité des actions gratuites prévues par le plan décrit ci-dessus ont été définitivement acquises au 31 décembre 2015 :

Caractéristiques	Plan DAA
Modalités d'émission	
Date de l'assemblée générale	7 juin 2012
Nombre de droits à attribution délivrables	500 000
Période d'acquisition	2 ans à compter de la date d'effet du Droit d'Attribution
Mouvements sur les DAA	
Date d'attribution (Conseil d'administration)	**27/03/2013**
Nombre de droits à attribution délivrés et attribués	17 500
Nombre de droits à attribution annulés	0
Nombre de droits à attribution définitivement acquis	17 500
Augmentation de capital potentielle en nombre d'actions	0
Augmentation potentielle de capital social en valeur (en euros)	0

NOTE 9 : EMPRUNTS ET AUTRES PASSIFS FINANCIERS

En milliers d'euros	31/12/2014	31/12/2015	A moins d'un an	Entre 1 et 5 ans	Plus de 5 ans
Prêts OSEO à taux zéro	236	80	80		
Avance Conditionnée OSEO (n°A 08 03 001 Q)	466	0			
Avance coface	174	180	180		
Avance Conditionnée BPI - CMI2		25		25	
Dépôts de garantie reçus	92	91	2	89	
Emprunt sur crédit-Bail	77	25	25		
Total des emprunts et dettes financières	**1 044**	**402**	**288**	**114**	**0**

Les avances conditionnées, les avances Coface et prêts à taux zéro sont reconnus en dettes financières à la date d'encaissement des montants versés.

Les dettes financières sont principalement composées des éléments suivants :
Prêts OSEO à taux zéro : Dans le cadre du projet d'étude clinique pour évaluer l'efficacité de l'inécalcitol dans le traitement du psoriasis, le groupe HYBRIGENICS a bénéficié en 2011 d'un prêt à taux zéro pour l'innovation d'un montant initial de 650 K€ auprès de l'organisme BPI (ex OSEO) remboursable linéairement sur seize trimestres à compter du 30 septembre 2012. Cet emprunt sera totalement remboursé courant 2016.

Avance conditionnée OSEO : (n°A 08 03 001 Q) : Il s'agit d'une avance remboursable accordée par BPI (ex OSEO) dans le cadre du programme de développement clinique de l'inécalcitol dans le cancer de la prostate hormono-résistant. La société a encaissé un montant de 1.400 K€ au titre de cette avance. Le contrat relatif à cette avance ne prévoit pas d'intérêt. A la suite de la publication des résultats de l'étude clinique de phase II menée dans cette indication, le Groupe

a reconnu le succès de l'étude, ce qui a déclenché le remboursement de l'avance selon un échéancier prenant fin courant 2015.

Avance relative au contrat d'assurance prospection COFACE : Le Groupe a encaissé une avance remboursable Coface d'un montant de 215 K€ en 2009, dans le cadre d'un contrat d'assurance prospection sur le Royaume-Uni. La période d'amortissement de cette avance cour du 01/09/2011 au 31/08/2015. Pendant cette période, à l'issue de chaque exercice de 12 mois, un reversement d'un pourcentage de recettes réalisées pendant l'exercice sur la zone garantie, dans la limite des indemnités versées, est effectué.

Avance conditionnée BPI (CMI2): Il s'agit d'une avance remboursable accordée par BPI sur l'exercice dans le cadre du projet EPIGENETIX de recherche basé sur la technologie SIMDEQ TM, dont le but est la détection précise, rapide et à faible coût des marqueurs épigénétiques à l'échelle d'une molécule d'ADN. Hybrigenics va percevoir 68 000 euros sous forme d'avance remboursable dont 27 K€ encaissés sur l'exercice. En cas d'échec commercial, le remboursement de l'avance ne sera pas dû.

Dépôts de garantie : les dépôts de garantie représentant un montant de 92 K€ au 31/12/2015, ont été reçus de la part des sous-locataires du Groupe.

a) Variation des dettes financières du 1er janvier 2014 au 31 Décembre 2014

En milliers d'euros	01/01/2014	Encaissements	Remboursements	Variation juste valeur	Reclassement	Autre	31/12/2014
Prêts OSEO à taux zéro	236				-156		80
Avance Conditionnée OSEO (n°A 08 03 001 Q)	466				-466		0
Avance coface (IAS 39)	175				-175		0
Dépôts de garantie reçus	78				-1		77
Emprunt sur crédit-Bail	77				-52		25
Emprunts et dettes financières non courante	**1 031**	**0**	**0**	**0**	**-850**		**182**
Prêts OSEO à taux zéro	152		-163	11	156		156
Avance Conditionnée OSEO (n°A 08 03 001 Q)	315		-340	25	466		466
Avance coface (IAS 39)	4		-11	6	175		174
Avance Conditionnée OSEO ANVAR n°A0507004	140				-140		0
Dépôts de garantie reçus	14				1		15
Emprunt sur crédit-Bail	104		-107		52	2	51
Emprunts et dettes financières courantes	**729**	**0**	**-621**	**42**	**710**	**2**	**862**
Prêts OSEO à taux zéro	388		-163	11			236
Avance Conditionnée OSEO (n°A 08 03 001 Q)	781		-340	25			466
Avance coface	179		-11	6			174
Avance Conditionnée OSEO ANVAR n°A0507004	140				-140		0
Dépôts de garantie reçus	92						92
Emprunt sur crédit-Bail	181		-107			2	76
Total des emprunts et dettes financières	**1 760**	**0**	**-621**	**42**	**-140**	**2**	**1 044**

BPI France (ex OSEO) a abandonné en 2014 une créance qu'elle détenait vis-à-vis du Groupe au titre du contrat d'avance conditionnée n°A0507004. Le Groupe a enregistré à ce titre sur la ligne du P&L « Autres produits et charges opérationnels » un produit de 140 K€.

b) Variation des dettes financières du 1er janvier 2015 au 31 Décembre 2015

En milliers d'euros	31/12/2014	Encaissements	Remboursements	Variation juste valeur	Reclassement	31/12/2015
Prêts OSEO à taux zéro	80				-80	0
Avance Conditionnée BPI - CMI2		27		-2		25
Dépôts de garantie reçus	77				12	89
Emprunt sur crédit-Bail	25				-25	0
Emprunts et dettes financières non courante	**182**	**27**	**0**	**-2**	**-93**	**114**
Prêts OSEO à taux zéro	156		-163	7	80	80
Avance Conditionnée OSEO (n°A 08 03 001 Q)	466		-480	14		0
Avance coface (IAS 39)	174			6		180
Dépôts de garantie reçus	15				-12	3
Emprunt sur crédit-Bail	51		-52		25	24
Emprunts et dettes financières courantes	**862**	**0**	**-695**	**27**	**93**	**288**
Prêts OSEO à taux zéro	236		-163	7		80
Avance Conditionnée OSEO (n°A 08 03 001 Q)	466		-480	14		0
Avance coface	174		0	6		180
Avance Conditionnée BPI - CMI2		27	0	-2		25
Dépôts de garantie reçus	92		0			92
Emprunt sur crédit-Bail	76		-52			24
Total des emprunts et dettes financières	**1 044**	**27**	**-695**	**25**	**0**	**402**

NOTE 10 : PROVISIONS NON COURANTES ET COURANTES

a) Variation des provisions du 1er janvier 2014 au 31 Décembre 2014

En milliers d'euros	01/01/2014	Dotation	Reprise avec utilisation	Reprise sans utilisation	Autre OCI	31/12/2014
Provision pour retraite	290	43			140	473
Total provision non courantes	**290**	**43**	**0**	**0**	**140**	**473**
Provision pour Litiges	14	33		-7		40
Total provision courantes	**14**	**33**	**0**	**-7**	**0**	**40**
Total provision	**304**	**76**	**0**	**-7**	**140**	**513**

b) Variation des provisions du 1er janvier 2015 au 31 Décembre 2015

En milliers d'euros	31/12/2014	Dotation	Reprise avec utilisation	Reprise sans utilisation	Autre OCI	31/12/2015
Provision pour retraite	473	61			-19	515
Total provision non courantes	**473**	**61**	**0**	**0**	**-19**	**515**
Provision pour Litiges	40	30	0	-10	0	60
Total provision courantes	**40**	**30**	**0**	**-10**	**0**	**60**
Total provision	**513**	**91**	**0**	**-10**	**-19**	**575**

Le Groupe comptabilise des engagements retraite conformément au #3.17.2.

c) Variation de la provision pour indemnité retraite

Le tableau suivant détaille les éléments permettant le passage des soldes d'ouverture des passifs enregistrés au titre des régimes à prestations définies aux soldes de clôture.

	Montant en K€
Provision pour indemnité retraite au 01/01/2014	**290**
Coût des services courants	35
Charges d'intérêt (désactualisation)	9
Gains et pertes actuarielles	140
Provision pour indemnité retraite au 31/12/2014	**473**
Coût des services courants	54
Charges d'intérêt (désactualisation)	7
Gains et pertes actuarielles	-19
Provision pour indemnité retraite au 31/12/2015	**515**

La Société ne disposant pas d'actifs de couverture, l'intégralité de l'engagement exposé ci-dessus est inscrit au passif.
Comme précisé dans les règles et méthodes comptables, la Société a appliqué la norme IAS 19 révisée, consistant à reconnaitre l'intégralité des gains ou pertes actuariels dans les autres éléments du résultat global.
Le coût des services rendus est comptabilisé en charge opérationnelle et les charges d'intérêts en autres produits et charges financières.

d) Hypothèses actuarielles

Les principales hypothèses retenues dans le cadre du calcul des engagements se déclinent comme suit :

Hypothèses actuarielles	31/12/2015	31/12/2014
Taux d'actualisation des indemnités de fin de carrière	1,50%	1,50%
Taux de charges sociales (cadre)	45,00%	45,00%
Taux de revalorisation annuelle (cadres)	3,00%	3,00%
Taux de revalorisation annuelle (non cadres)	2,00%	2,00%
Turn Over (en fonction de l'âge) pour les cadres	de 0 à 5% en fct des classes d'âge	
Turn Over (en fonction de l'âge) pour les non-cadres	de 0 à 4% en fct des classes d'âge	
Table de mortalité	TGH-TGF 05	
Age de départ à la retraite (cadres et non cadres)	65 ans	65 ans
Convention collective	Industrie chimie (47)	Industrie chimie (47)

NOTE 11 : AUTRES PASSIFS NON COURANTS ET COURANTS

En milliers d'euros	2015		2014	
	Courant	Non courant	Courant	Non courant
Clients - Avances et acomptes	58		12	
Dettes sociales	1 436		1 148	
Dettes fiscales	353		345	
Produits constatés d'avance	617		653	
Autres passifs	159		163	
Total Autres Passifs	**2 623**		**2 321**	

Les dettes sociales se déclinent comme suit :

EN k€	31/12/2015	31/12/2014
Congés payés charges comprises	(386)	(370)
Bonus - Primes	(612)	(479)
Organismes sociaux	(401)	(281)
Autres	(38)	(18)
TOTAL Dettes sociales	**(1 436)**	**(1 148)**

NOTE 12 : ACTIFS ET PASSIFS FINANCIERS INSCRITS AU BILAN ET EFFET RESULTAT

IFRS 7 impose de fournir une information sur l'évaluation des instruments financiers au regard de la situation et de la performance financière. La valeur nette comptable de chacune des catégories d'actifs financiers et passifs financiers est reprise dans la ventilation du bilan ci-dessous :

2015

En milliers d'euros	Valeur au bilan	Juste valeur par résultat (1)	Prêts et créances (2)	Dette au coût amorti
ACTIF FINANCIER				
Actif disponible à la vente				
Autres actifs financiers non courants	312		312	
Créances clients nettes et autres créances	5 543		5 543	
Autres actifs financiers courants	113		113	
Equivalents de trésorerie	11 716	11 716		
Total Actif financier	**17 684**	**11 716**	**5 968**	
PASSIF FINANCIER				
Avances conditionnées Courantes et non courantes	285			285
Autres dettes financières	24			24
Dettes diverses courantes et non courantes	3 733			3 733
Total Passif financier	**4 042**			**4 042**

2014

En milliers d'euros	Valeur au bilan	Juste valeur par résultat (1)	Prêts et créances (2)	Dette au coût amorti
ACTIF FINANCIER				
Actif disponible à la vente	0			
Autres actifs financiers non courants	216		216	
Créances clients nettes et autres créances	3 628		3 628	
Autres actifs financiers courants	78		78	
Equivalents de trésorerie	9 646	9 646		
Total Actif financier	**13 568**	**9 646**	**3 922**	**0**
PASSIF FINANCIER				
Avances conditionnées Courantes et non courantes	876			876
Autres dettes financières	76			76
Dettes diverses courantes et non courantes	1 668			1 668
Total Passif financier	**2 621**	**0**	**0**	**2 621**

(1) L'évaluation de la juste valeur de ces actifs financiers à la juste valeur par résultat se réfère à un marché actif (catégorie de niveau 1 selon IFRS 7).

(2) Les avances et acomptes versés et reçus ne donnant pas lieu à remboursement en trésorerie et les produits et charges constatés d'avances qui ne répondent pas à la définition d'un passif financier n'ont pas été repris ici.

NOTE 13 : ELEMENTS DU COMPTE DE RESULTAT

Note 13.1 : Produits des activités ordinaires

a) Chiffre d'affaires

En milliers d'euros	2015	2014
Produits de l'activité "Pharma"	563	1 342
Produits de l'activité "Services"	4 078	3 923
Chiffre d'affaires	**4 641**	**5 265**

b) Autres produits de l'activité ordinaire

En milliers d'euros	2015	2014
Crédit impôt recherche	1 062	573
Subventions d'Etat	166	272
Autres locations	587	642
Autres produits	26	22
Autres produits de l'activité	**1 842**	**1 509**

Note 13.2 : Nature des dépenses allouées par fonction

Les coûts des ventes sont de nature suivante :

En milliers d'euros	2015	2014
Achats et variation de stocks	-885	-521
Autres charges	-54	-30
Charges de Personnel	-2 155	-2 090
Charges Externes	-489	-536
Dotations nettes aux amortissements	-99	-131
Dotations nettes aux Provisions et dépréciations	-134	-85
Impôts, taxes et versements assimilés	-42	-24
Total Coût des ventes	**-3 858**	**-3 417**

Les frais de recherche et développement sont de nature suivante :

En milliers d'euros	2015	2014
Achats et variation de stocks	-1 666	-537
Charges de Personnel	-655	-471
Charges Externes	-416	-527
Dotations nettes aux amortissements	-30	-25
Dotations nettes aux Provisions et dépréciations	235	-9
Impôts, taxes et versements assimilés	-17	-14
Total Recherche et Développement	**-2 549**	**-1 582**

Les frais commerciaux sont de nature suivante :

En milliers d'euros	2015	2014
Achats et variation de stocks	-54	-55
Autres charges	8	-33
Charges de Personnel	-936	-751
Charges Externes	-442	-480
Dotations nettes aux amortissements	-22	-22
Dotations nettes aux Provisions et dépréciations	-2	-1
Impôts, taxes et versements assimilés	-11	-8
Total Frais commerciaux	**-1 458**	**-1 350**

Enfin, les frais généraux sont de nature suivante :

En milliers d'euros	2015	2014
Achats et variation de stocks	-132	-74
Autres charges	-176	-113
Charges de Personnel	-1 325	-1 050
Charges Externes	-1 770	-1 506
Dotations nettes aux Provisions et dépréciations	-53	-74
Impôts, taxes et versements assimilés	-125	-44
Total Frais généraux	**-3 579**	**-2 859**

Note 13.3 : Paiements fondés en actions

Dans le cadre de plan d'émission d'actions gratuites ou bien de plan d'attribution de Bon de souscription (BSA), ou de Bon de souscription de parts de créateur d'entreprise (BSPCE), la Société offre à ses dirigeants et certains salariés la possibilité de souscrire à ces opérations. Ces instruments de capital sont dénouables en actions, (dénouement en instruments de capitaux propres au sens de la norme IFRS 2).

Le tableau suivant montre l'incidence de ces programmes sur le compte de résultat consolidé pour les années 2014 et 2015 :

En millier d'euros	Charge enregistrée au titre d'IFRS 2 en 2015	Charge enregistrée au titre d'IFRS 2 en 2014
BSA 2014-12		185
BSA 2015-12	107	
SO 2014-12	116	7
Actions gratuites du 03/02/2012		1
Actions gratuites du 27/03/2013	2	8
Total	**225**	**201**

Les principales caractéristiques des plans émis par nature d'instruments identifiés pour l'évaluation sont les suivants :

- Bons de souscription d'actions et option d'achat d'actions :

Type d'option	Date d'octroi	Prix d'achat	Prix d'exercice	Cours	Taux sans risque	Volatilité	Date de fin de vie	Nombre d'options
BSA 2008-07	10/07/2008	0,56 €	3,76 €	3,76 €	4,56%	65%	10/07/2018	15 000
BSA 2010-03	01/03/2010	0,38 €	2,54 €	2,54 €	2,26%	65%	01/03/2020	50 000
BSA 2013-03	27/03/2013	0,15 €	0,95 €	0,95 €	0,87%	65%	27/03/2023	315 000
BSA 2014-12	10/12/2014	0,28 €	1,84 €	1,72 €	0,34%	70%	10/12/2024	275 000
SO 2014-12	10/12/2014	0,00 €	1,72 €	1,72 €	0,48%	70%	10/12/2024	292 000
BSA 2015-12	18/12/2015	0,05 €	1,08 €	0,97 €	0,05%	70%	18/12/2025	225 000

L'ensemble des Bons de souscription attribués sont exerçables à 100% à compter de leur émission.
La totalité des coûts engendrés par les plans de BSA antérieurs à 2012 a été enregistrée dans les charges des exercices antérieurs à 2014.
Suite à l'observation des évolutions de la valeur du titre Hybrigenics depuis 17 12 2007, les hypothèses de volatilité annuelle suivantes ont été retenues :

- Pour les plans < 2013 : 65%
- Pour les plans > 2013 : 70%

- Actions gratuites :

Type d'option	Date d'octroi	Cours de l'action à la date d'octroi	Durée d'acquisition	Taux de turn-over	Nombre d'options
Actions gratuites	03/02/2012	1,34 €	2 ans	4%	15 000
Actions gratuites	27/03/2013	0,95 €	2 ans	4%	17 500

Note 13.4 : Charges de personnel

Le Groupe employait 55 personnes au 31 décembre 2015 et au 31 décembre 2014.

En milliers d'euros	2015	2014
Frais de personnel	-5 072	-4 361
Paiements fondés sur des actions	-225	-201
Variation nette des engagements retraites (1) (2)	-54	-35
Total charges de personnel	**-5 351**	**-4 597**

(1) : Les variations des engagements retraites sont classées sur la ligne « dotations nettes des provisions » dans la note 13.2

(2) : les impacts financiers et en autre résultat global ne sont pas pris en compte

Note 13.5 : Autres produits et charges d'exploitation

En milliers d'euros	2015	2014
Reprises sur provisions d'exploitation	57	14
Autres produits d'exploitation	72	5
TOTAL AUTRES PRODUITS D'EXPLOITATION	**129**	**19**
Autres charges de gestion courante	59	2
Dotations pour dépreciation d'exploitation	76	61
TOTAL AUTRES CHARGES D'EXPLOITATION	**135**	**63**
TOTAL AUTRES PRODUITS ET CHARGES D'EXPLOITATION	**-6**	**-44**

En 2015, les autres produits d'exploitation d'un montant de K€ 129 sont principalement composés de reprises sur dépréciation de créances clients ainsi que d'indemnités reçues suite à un litige fournisseur. Les autres charges d'exploitation s'élèvent à K€ 135 et se composent essentiellement de dotations de dépréciation de créances clients ainsi que des pertes sur créances.
En 2014, les autres produits et charges d'exploitation représentaient un montant net négatif de 44 K€ composés principalement d'une dépréciation de créances clients.

Note 13.6 : Autres produits et charges opérationnels

Exercice 2015 :
Les autres produits et charges opérationnelles représentent :

- un produit d'un montant de 1 030 K€ composé des produits de CIR au titre des exercices 2012, 2013 et 2014, d'un montant total de 1 144 K€ (cf. note 6), diminués des honoraires d'avocats correspondant,
- une charge relative à la dépréciation de l'écart d'acquisition Imaxio ainsi que du poste « clientèle » s'y rattachant d'un montant de 252 K€.

Exercice 2014 :
Les produits opérationnels représentaient un montant de 140 K€ correspondant au montant d'un abandon de créance de la part de la BPI, dans le cadre d'un contrat d'avance remboursable.

Note 13.7 : Coût de l'endettement financier et autres produits et charges financiers

En milliers d'euros	2015	2014
Intérêts et charges financières	-28	-42
COUT DE L'ENDETTEMENT FINANCIER BRUT	**-28**	**-42**
Produits nets	79	20
Autres charges financières	-2	-3
PRODUITS DE TRESORERIE ET EQUIVALENTS DE TRESORERIE	**78**	**17**
COÛT DE L'ENDETTEMENT FINANCIER NET	**50**	**-26**

NOTE 14 : RESULTAT PAR ACTION

a) Résultat dilué par action

Le résultat de base par action est calculé en divisant le résultat attribuable aux porteurs d'actions de la société par le nombre moyen pondéré d'actions ordinaires en circulation au cours de la période.

Le résultat dilué par action est déterminé en ajustant le résultat attribuable aux porteurs d'actions ordinaires et le nombre moyen pondéré d'actions ordinaires en circulation des effets de toutes les actions ordinaires potentielles dilutives.

Les instruments donnant droit au capital de façon différée (BSA, BCE) sont considérés comme anti dilutifs. Ainsi le résultat dilué par action est égal au résultat de base par action.

	2015	2014
Nombre d'actions à l'ouverture	29 420 741	22 654 414
Augmentation d'actions sur la période	6 375 257	6 766 327
Nombre d'actions à la clôture	**35 795 998**	**29 420 741**
Nombre d'actions moyen pondéré	**34 193 434**	**25 850 036**

	2015	2014
Résultat net attribuable aux porteurs de capitaux	(4 340)	(2 578)
Nombre d'actions moyen pondéré	34 193 434	25 850 036
Résultat par action	**-0,13**	**-0,10**
Résultat par action diluée	**-0,13**	**-0,10**

NOTE 15 : PREUVE D'IMPOT

En milliers d'euros	31/12/2015	31/12/2014
Résultat courant avant impôt	-4 327	-2 578
Charge d'impôt sur le résultat calculée à 33,33%	1 490	888
Incidence des crédits d'impot	760	197
Incidence des produits non imposables nets des charges non déductibles	-21	1
Incidence de la perte fiscale non utilisée et non activée	-2 241	-1 153
Incidence des différences temporelles non activées	-1	67
Charge d'impôt sur le résultat comptabilisée en résultat net	**-14**	**0**

Le total du déficit fiscal cumulé pendant la période d'intégration fiscale au 31 décembre 2015 est de 22 127 K€ et de 15 669 K€ en 2014.
Compte tenu des perspectives fiscales à court terme de la société, aucun impôt différé actif n'a été activé.

NOTE 16 : INFORMATION SECTORIELLE

Note 16.1 : Information géographique

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.

(en milliers d'euros)	France	Europe (hors France)	Amérique du Nord	Reste du Monde	Total des activités ordinaires
Produits de l'activité "Pharma"	563	0	0	0	**563**
Produits de l'activité "Services"	1 386	1 204	1 281	207	**4 078**
Total au 31 décembre 2015	1 949	1 204	1 281	207	**4 641**

(en milliers d'euros)	France	Europe (hors France)	Amérique du Nord	Reste du Monde	Total des activités ordinaires
Produits de l'activité "Pharma"	1 342	0	0	0	**1 342**
Produits de l'activité "Services"	1 319	864	1 443	297	**3 923**
Total au 31 décembre 2014	2 660	864	1 443	297	**5 265**

(1) : Le client Servier représente 100% du CA de l'activité « R&D Pharma » en 2015 et 2014.
(2) : En 2015, aucun client ne représente plus de 10% du CA de l'activité « Services ». En 2014, le client Monsanto représentait 18% du CA de cette activité.

Note 16.2 : Compte de résultat sectoriel

Compte de résultat sectoriel 2015 :

En milliers d'euros	31/12/2015 Secteur Services	31/12/2015 Secteur R&D Pharma	31/12/2015
Produits opérationnels			
Chiffre d'affaires	4 078	563	4 641
Autres produits	833	1 009	1 842
Total des produits des activités ordinaires	**4 911**	**1 572**	**6 483**
Charges opérationnelles			
Coût des v entes	-3 452	-406	-3 858
Recherche et Dév eloppement		-2 548	-2 548
Ventes et Marketing	-1 391	-67	-1 458
Frais généraux	-1 074	-2 505	-3 579
Paiment fondé sur des actions		-225	-225
Autres produits et charges d'exploitation	15	-21	-6
Résultat courant opérationnel	**-1 396**	**-3 796**	**-5 192**

Compte de résultat sectoriel 2014 :

En milliers d'euros	31/12/2014 Secteur Services	31/12/2014 Secteur R&D Pharma	31/12/2014
Produits opérationnels			
Chiffre d'affaires	3 923	1 342	5 265
Autres produits	442	1 067	1 509
Total des produits	**4 365**	**2 409**	**6 774**
Charges opérationnelles			
Coût des v entes	-2 978	-439	-3 417
Recherche et Dév eloppement		-1 581	-1 581
Ventes et Marketing	-1 199	-151	-1 350
Frais généraux	-820	-2 039	-2 860
Paiment fondé sur des actions		-201	-201
Autres produits et charges d'exploitation	10	-55	-45
Résultat courant opérationnel	**-1 060**	**-1 620**	**-2 679**

NOTE 18 : GESTION DES RISQUES FINANCIERS

Les principaux instruments financiers du groupe sont constitués d'actifs financiers, de trésorerie et de titres de placement. L'objectif de la gestion de ces instruments est de permettre le financement des activités du Groupe. La politique du Groupe est de ne pas souscrire d'instruments financiers à des fins de spéculation. Le Groupe n'utilise pas d'instrument financier dérivé.
Les risques principaux auxquels le Groupe est exposé sont le risque de liquidité et le risque de crédit.

Risque de liquidité
Confère Note 7.

Risque de taux d'intérêt
Le Groupe n'est pas soumis à ce risque en ce qui concerne les éléments de passifs, 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, et en comptes à terme, le reste étant en compte courant. Une baisse des taux d'intérêt n'aurait ainsi aucune conséquence pour la trésorerie du Groupe.

Risque de crédit
Le risque de crédit représente le risque de perte financière dans le cas où un client ou une contrepartie à un instrument financier viendrait à manquer à ses obligations contractuelles. Ce risque proviendrait essentiellement des créances clients, et de la créance de Crédit Impôt Recherche. De part la nature de son activité, le Groupe a pour clients de grands groupes internationaux, ou des laboratoires de recherche publics, ce qui réduit très fortement le risque de crédit.

Risque de change
Le Groupe dispose d'une large base de clientèle au niveau géographique. Il réalise donc des facturations en dollar américain pour ses clients américains, le reste du monde étant facturés en euros. Le Groupe est soumis à un risque de change opérationnel, par son chiffre d'affaires et ses achats en devise, ainsi qu'à un risque de change financier, concernant ses actifs et passifs en devises. Dans la mesure où la politique du groupe est de ne pas utiliser d'instruments de couverture, il demeure exposé aux fluctuations de la parité entre l'euro et le dollar américain.

NOTE 19 : ENGAGEMENTS FINANCIERS

19.1) Engagements financiers donnés

a) Engagements liés à l'activité courante
Il n'existe aucun engagement lié à l'activité courante ni au 31 décembre 2015 ni au 31 Décembre 2014.

b) Engagements conditionnels
Dans le cadre de l'acquisition des licences inécalcitol 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 2015 s'élève à K€ 1 900.

En euros

Faits générateurs	Montant de l'engagement
Licence acquise auprès de l'université catholique de Louvain	
Premier patient en étude clinique Phase 3 de traitement du cancer	150000
Premier enregistrement légal du médicament de traitement du cancer au Etats-Unis, en France, au Royaume-Uni ou en Allemagne	150000
Licence acquise auprès du laboratoire Théramex	
Premier patient en étude clinique Phase 3 de traitement du cancer	400000
Premier enregistrement légal du médicament de traitement du cancer au Etats-Unis, en France, au Royaume-Uni ou en Allemagne	1200000
TOTAL ENGAGEMENTS SUR LICENCES	**1 900 000**

Par ailleurs, le contrat d'acquisition des licences inécalcitol prévoit le paiement par HYBRIGENICS de royalties à hauteur de 3 % des ventes futures de médicaments.

c) Engagements de paiements futurs (Obligations contractuelles)

Contrats de locations immobilières :
Il s'agit des engagements de paiements futurs concernent des contrats de locations immobilières relatifs aux locaux basés à Paris et Clermont-Ferrand :

En milliers d'euros

	Paris	Clermont-Ferrand
Montant annuel des loyers à la signature du contrat	720	63
Montant annuel des charges locatives à la signature du contrat	160	13
Date de départ du bail	01/12/2009	2007, 2009 & 2014
Durée du bail	9 ans	1 an renouvelable
Redevances Loyer exercice 2014	917	67
Redevances Loyer exercice 2015	954	76

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 2018.

En milliers d'euros

Bail locatif	Loyers restant à payer au 31/12/2015		
	Total	moins d'1 an	1 à 3 ans
Loyers et charges locatives	2 642	956	1 687

Contrats de locations longues durées :

Les engagements de paiements futurs liés aux contrats de locations longues durées de véhicules se présentent comme suit :

En milliers d'euros

	Audi Q5	Audi A3	Peugeot 3008	Peugeot 3008
Montant du loyer	800,44	540,74	426,50	387,13
Durée du contrat (mois)	48	36	36	48
Début du contrat	08/09/2014	21/09/2013	20/06/2012	28/07/2015
Date de restitution	07/09/2018	20/09/2016	19/06/2015	27/07/2019
Nombre de mois restants	32	9	0	43
Engagement	26	5	0	17

En milliers d'euros

Location Longue Durée des véhicules	Engagements au 31/12/2015		
	Total	moins d'1 an	1 à 3 ans
Loyers	47	21	26

19.2) Engagements financiers 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).

Conventions de sous-location	Loyer restant à percevoir		
	Total	moins d'1 an	1 à 3 ans
Loyers et charges locatives	1 311	475	837

NOTE 20 : RELATIONS AVEC ENTREPRISES LIEES ET REMUNERATION DES MANDATAIRES SOCIAUX

Les rémunérations versées aux organes d'administration et au directeur général sont décrites dans le tableau ci-après.

En milliers d'euros	31/12/2015	31/12/2014
Rémunérations Brutes fixes	275	230
Rémunérations brutes variables	72	66
Avantages en nature	4	1
Valorisation BSA et SO comptabilisés en charges	131	187
Jetons de présence	195	75
Autres rémunérations	3	8
Total des rémunérations	**680**	**566**

NOTE 21 : HONORAIRES DES COMMISSAIRES AUX COMPTES

EY est l'unique commissaire aux comptes du groupe Hybrigenics et de sa filiale Hybrigenics Services.
Au titre de l'exercice 2015, les honoraires se décomposent de la manière suivante :

En milliers d'euros

	2015	2014
Audit		
Commissariat aux comptes, certification et examen des comptes individuels et consolidés		
- Hybrigenics SA	80	99
- Hybrigenics Services SAS (filiale intégrée globalement)	36	36
Autres diligences et prestations directement liées à la mission du commissaire aux comptes		
- Hybrigenics SA	104 *	
- Hybrigenics Services SAS (filiale intégrée globalement)	8	8
Sous-total	**228**	**143**
Autres prestations rendues par les réseaux aux filiales intégrées globalement		
Juridique, fiscal et social		
Autres		
Sous-total	**0**	**0**
Total	**228**	**143**

* Les autres diligences concernent les travaux relatifs à la transition IFRS et au Document de référence, ainsi que des rapports complémentaires.

NOTE 22 : EVENEMENTS POSTERIEURS A LA CLOTURE

Aucun événement postérieur à la clôture n'est à signaler.

20.2 Informations financières pro forma

Non applicable.

20.3 Vérification des informations financières

20.3.1 Rapport du commissaire aux comptes sur les comptes consolidés au 31 décembre 2015

Hybrigenics S.A.
Exercice clos le 31 décembre 2015

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 2015, 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. Ces comptes ont été préparés pour la première fois conformément au référentiel IFRS tel qu'adopté dans l'Union européenne. Ils comprennent à titre comparatif les données relatives à l'exercice clos le 31 décembre 2014 retraitées selon les mêmes règles.

I. Opinion sur les comptes consolidés

Nous avons effectué notre audit selon les normes d'exercice professionnel applicables en France ; ces normes requièrent la mise en œuvre de diligences permettant d'obtenir l'assurance raisonnable que les comptes consolidés ne comportent pas d'anomalies significatives. Un audit consiste à vérifier, par sondages ou au moyen d'autres méthodes de sélection, les éléments justifiant des montants et informations figurant dans les comptes consolidés. Il consiste également à apprécier les principes comptables suivis, les estimations significatives retenues et la présentation d'ensemble des comptes. Nous estimons que les éléments que nous avons collectés sont suffisants et appropriés pour fonder notre opinion.

Nous certifions que les comptes consolidés de l'exercice sont, au regard du référentiel IFRS tel qu'adopté dans l'Union européenne, réguliers et sincères et donnent une image fidèle du patrimoine, de la situation financière, ainsi que du résultat de l'ensemble constitué par les personnes et entités comprises dans la consolidation.

II. Justification des appréciations

En application des dispositions de l'article L. 823-9 du Code de commerce relatives à la justification de nos appréciations, nous portons à votre connaissance les éléments suivants :

- Dans le cadre de notre appréciation des principes comptables suivis par votre groupe, nous avons examiné les modalités d'inscription à l'actif d'amortissement et de dépréciation des immobilisations incorporelles. Dans le cadre de nos travaux, nous nous sommes assurés que les règles et les méthodes comptables des notes 3.8 « Immobilisations incorporelles » et 3.10 « Valeur recouvrable des actifs incorporels et corporels non courants » de l'annexe aux comptes consolidés fournissent une information appropriée sur les pratiques de votre groupe.

- Les immobilisations incorporelles et le goodwill ont par ailleurs fait l'objet d'un test de perte de valeur selon les modalités décrites dans la note 1 « Ecart d'acquisition » et les impacts sur les immobilisations incorporelles sont décrits dans la note 2 « Immobilisations incorporelles » de l'annexe aux comptes consolidés. A ce titre, le test effectué conduit à constater une dépréciation du goodwill et de la valeur nette comptable de la clientèle liée à l'activité génomique respectivement de K€ 234 et K€ 18 au 31 décembre 2015. Dans le cadre de nos travaux, nous avons revu la méthodologie suivie et les hypothèses utilisées par votre groupe pour déterminer les éléments justifiant la dépréciation en question ainsi que l'absence de perte de valeur sur les autres actifs incorporels de votre groupe. Sur ces bases, nous avons procédé à l'appréciation du caractère raisonnable de ces estimations.

- Depuis sa création, votre groupe a mis en place des plans de rémunérations dénoués en instruments de capitaux propres dont les modalités de comptabilisation et d'évaluation sont décrites dans les règles et les méthodes comptables de la note 3.15.2 « Paiements fondés sur des actions » ainsi que dans la note 13.3 « Paiements fondés en actions » de l'annexe aux comptes consolidés. Dans le cadre de nos travaux, nous avons apprécié la pertinence du modèle de valorisation utilisé et revu les hypothèses retenues par votre groupe pour évaluer la juste valeur de ces instruments. Sur ces bases, nous avons procédé à l'appréciation du caractère raisonnable de ces estimations.

- Les modalités selon lesquelles votre groupe comptabilise le crédit d'impôt recherche sont précisées dans les règles et les méthodes comptables de la note 3.19.2 « Autres produits – Crédit impôt recherche » et le montant du produit de l'exercice au titre de ce crédit d'impôt est mentionné dans la note 6 « Créances clients et autres actifs courants » de l'annexe aux comptes consolidés. Dans le cadre de nos travaux, nous avons revu la méthode de comptabilisation ainsi que la méthode utilisée par votre groupe pour évaluer le montant de ce produit et réalisé des tests sur les dépenses de recherche retenues dans le calcul. Sur cette base, nous avons conclu au caractère raisonnable du produit comptabilisé.

- Les modalités selon lesquelles votre groupe valorise les en-cours de production sont précisées dans les règles et les méthodes comptables de la note 3.11 « Stocks » et le montant des encours de production valorisés au titre de l'exercice est détaillé dans la note 5 « Stocks et en-cours » de l'annexe aux comptes consolidés. Dans le cadre de nos travaux, nous avons revu la méthode de comptabilisation ainsi que la méthode utilisée par votre groupe pour valoriser les en-cours de production et réalisé des tests sur les dépenses de production retenues dans le calcul. Sur ces bases, nous avons procédé à l'appréciation du caractère raisonnable de ces estimations et du montant enregistré au titre des en-cours.

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 29 avril 2016

Le Commissaire aux Comptes
ERNST & YOUNG Audit

Cédric Garcia

20.3.2 Rapport du commissaire aux comptes sur les comptes consolidés au 31 décembre 2016

Hybrigenics S.A.
Exercice clos le 31 décembre 2016

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 2016, 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 du référentiel IFRS tel qu'adopté dans l'Union européenne, réguliers et sincères et donnent une image fidèle du patrimoine, de la situation financière, ainsi que du résultat de l'ensemble constitué par les personnes et entités comprises dans la consolidation.

II. Justification des appréciations

En application des dispositions de l'article L. 823-9 du Code de commerce relatives à la justification de nos appréciations, nous portons à votre connaissance les éléments suivants :

- La note 2.1.2 « modifications apportées aux comptes précédemment publiés – IFRS 5 Activités non poursuivies » de l'annexe aux comptes consolidés précise les critères de classification et de comptabilisation des activités non poursuivies en application de la norme IFRS 5. Nous avons vérifié la correcte application de ce principe comptable et nous nous sommes assurés que cette note, ainsi que la note 16 « Actifs et passifs destinés à être cédés et activités non poursuivies » de l'annexe aux comptes consolidés fournissent une information appropriée.
- Dans le cadre de notre appréciation des principes comptables suivis par votre groupe, nous avons examiné les modalités d'inscription à l'actif d'amortissement et de dépréciation des immobilisations incorporelles. Dans le cadre de nos travaux, nous nous sommes assurés que les règles et les méthodes comptables des notes 2.8 « Immobilisations incorporelles » et 2.10 « Valeur recouvrable des actifs incorporels et corporels non courants » de l'annexe aux comptes consolidés fournissent une information appropriée sur les pratiques de votre groupe.

- Depuis sa création, votre groupe a mis en place des plans de rémunérations dénoués en instruments de capitaux propres dont les modalités de comptabilisation et d'évaluation sont décrites dans les règles et les méthodes comptables de la note 2.15.2 « Paiements fondés sur des actions » ainsi que dans la note 12.3 « Paiements fondés en actions » de l'annexe aux comptes consolidés. Dans le cadre de nos travaux, nous avons apprécié la pertinence du modèle de valorisation utilisé et revu les hypothèses retenues par votre groupe pour évaluer la juste valeur de ces instruments. Sur ces bases, nous avons procédé à l'appréciation du caractère raisonnable de ces estimations.

- Les modalités selon lesquelles votre groupe comptabilise le crédit d'impôt recherche sont précisées dans les règles et les méthodes comptables de la note 2.19.2 « Autres produits – Crédit impôt recherche » et le montant du produit de l'exercice au titre de ce crédit d'impôt est mentionné dans la note 5 « Créances clients et autres actifs courants » de l'annexe aux comptes consolidés. Dans le cadre de nos travaux, nous avons revu la méthode de comptabilisation ainsi que la méthode utilisée par votre groupe pour évaluer le montant de ce produit et réalisé des tests sur les dépenses de recherche retenues dans le calcul. Sur cette base, nous avons conclu au caractère raisonnable du produit comptabilisé.

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 28 avril 2017

Le Commissaire aux Comptes
ERNST & YOUNG Audit

Cédric Garcia

20.4 Date des dernières informations financières

Les dernières informations financières présentées dans ce document sont celles du 31 décembre 2016.

20.5 Informations financières intermédiaires

Non applicable

20.6 Politique de distribution des dividendes

Il n'est pas prévu d'initier une politique de versement de dividende à court terme compte tenu du stade de développement de la Société.

20.7 Procédures judiciaires et d'arbitrage

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, qui pourrait avoir ou avoir eu récemment des effets significatifs sur la situation financière ou la rentabilité de la Société et du Groupe.

20.8 Changement significatif de la situation financière ou commerciale

Suite au protocole d'accord signé le 26 décembre 2016, la Société a procédé à la cession du contrôle des activités de services d'Hybrigenics Services en mars 2017. Se reporter aux chapitres 3 et 9 ainsi qu'à la note 2.1 à l'annexe aux comptes consolidés 2016 au paragraphe 20.1 du présent document.

21. INFORMATIONS COMPLEMENTAIRES

21.1 Capital Social

21.1.1 Montant du capital social

Le capital de la Société s'élève à 3 579 599,80 euros, divisé en 35 795 998 actions de 0,10 euro de nominal chacune, entièrement souscrites et libérées, toutes de même catégorie.

21.1.2 Titres non représentatifs du capital

Néant

21.1.3 Acquisition par la Société de ses propres actions

L'assemblée générale mixte de la Société réunie le 28 juin 2016 a autorisé le conseil d'administration à mettre en œuvre un programme de rachat des actions de la Société dans le cadre des dispositions de l'article L. 225-209 du Code de commerce dans les conditions décrites ci-dessous. L'assemblée générale convoquée pour 30 juin 2017 devrait renouveler cette autorisation dans les mêmes conditions.

L'assemblée générale a
***décidé** que l'acquisition, la cession ou le transfert de ces actions pourra être effectué par tous moyens, en une ou plusieurs fois, notamment sur le marché ou de gré à gré, y compris par acquisition ou cession de blocs, offres publiques, en ayant recours à des mécanismes optionnels ou dérivés, dans les conditions prévues par les autorités de marché et dans le respect de la réglementation applicable,*

***décidé** que l'autorisation pourra être utilisée en vue :*

- *d'assurer la liquidité des actions de la Société dans le cadre d'un contrat de liquidité à conclure avec un prestataire de services d'investissement, conforme à la charte de déontologie reconnue par l'Autorité des marchés financiers ;*

- *d'honorer des obligations liées à des programmes d'options d'achat d'actions, d'attributions gratuites d'actions, d'épargne salariale ou autres allocations d'actions aux salariés et dirigeants de la Société ou des sociétés qui lui sont liées ;*

- *de remettre des actions à l'occasion de l'exercice de droits attachés à des valeurs mobilières donnant accès au capital ;*

- *d'acheter des actions pour conservation et remise ultérieure à l'échange ou en paiement dans le cadre d'opérations éventuelles de croissance externe dans le respect des pratiques de marché admises par l'autorité des marchés financiers ; ou*

- *d'annuler tout ou partie des actions ainsi rachetées, sous réserve de l'adoption de la onzième résolution ci-après et alors dans les termes qui y sont indiqués, ou*

- *plus, généralement, d'opérer dans tout but qui viendrait à être autorisé par la loi ou toute pratique de marché qui viendrait à être admise par les autorités de marché, étant précisé que, dans une telle hypothèse, la Société informerait ses actionnaires par voie de communiqué,*

***décidé** de fixer le prix unitaire maximum d'achat par action (hors frais et commissions) à **5 euros**, avec un plafond global de **800.000** euros, étant précisé que ce prix d'achat fera l'objet des ajustements le cas échéant nécessaires afin de tenir compte des opération sur le capital (notamment en cas d'incorporation de réserves et attribution gratuite d'actions, de division ou de regroupement d'actions) qui interviendraient pendant la durée de validité de la présente autorisation,*

décide *que le nombre maximum d'actions pouvant être achetées en vertu de la présente résolution ne pourra, à aucun moment, excéder* ***10 %*** *du nombre total d'actions, étant précisé que (i) lorsque les actions seront acquises dans le but de favoriser la liquidité des actions de la Société, le nombre d'actions pris en compte pour le calcul de cette limite correspondra au nombre d'actions achetées déduction faite du nombre d'actions revendues pendant la durée de l'autorisation et (ii) lorsqu'elles le seront en vue de leur conservation et de leur remise ultérieure en paiement ou en échange dans le cadre d'une opération de fusion, de scission ou d'apport, le nombre d'actions acquises ne pourra excéder 5 % du nombre total d'actions,*

Au 31 décembre 2016, la Société détient 66 517 de ses actions, d'une valeur comptable de 56 539,45 € dans le cadre d'un contrat de liquidité conclu avec Gilbert Dupont qui, à la même date, dispose d'un solde espèces du compte de liquidité de 68 131,12 €.

21.1.4 Valeurs mobilières ouvrant droit à une quote-part de capital

A la date du présent document de référence, les titres donnant accès au capital sont les suivants :

21.1.4.1 Bons de souscription d'actions

Caractéristiques	BSA 08	BSA 10	BSA 13	BSA 14	BSA 15
Modalités d'émission					
Date de l'AGM	15/10/2007	29/06/2009	07/06/2012	20/06/2014	25/06/2015
Date du conseil d'administration	10/07/2008	01/03/2010	27/03/2013	10/12/2014	18/12/2015
Quantité totale autorisée	70 000	70 000	500 000	500 000	400 000
Nombre de bons émis	15 000	50 000	315 000	275 000	225 000
Prix d'émission d'un BSA	0,56	0,38	0,15	0,28	0,05
Prix de souscription d'un BSA	3,76	2,54	0,95	1,84	1,08
Durée de validité	10 ans	10 ans	10 ans	10 ans	10 ans
Date limite d'exercice	09/07/2018	29/02/2020	26/03/2023	09/12/2024	17/12/2025
Mouvements sur les bons					
Nombre de bons exercés	0	0	0	0	0
Nombre de bons souscrits	0	0	70 000	0	0
Nombre de bons en circulation	15 000	50 000	245 000	275 000	225 000
Augmentation de capital potentielle en nombre d'actions	15 000	50 000	315 000	275 000	225 000
Augmentation potentielle de capital social en valeur (euros)	1 500	5 000	31 500	27 500	22 500
Augmentation potentielle des capitaux propres en valeur (en euros)	64 800	146 000	346 500	583 000	254 250

21.1.4.2 Stocks options

Caractéristiques	Plan de stock options	
Modalités d'émission		
Date de l'assemblée générale	20 juin 2014	25 juin 2015
Nombre de droits à attribution délivrables	500 000	800 000
Période d'acquisition	4 ans à compter de la date, par seuil	4 ans à compter de la date, par seuil
Date limite d'attribution des stocks-options	20/08/2017	25/08/2018
Date limite d'exercice	dans les 10 ans de leur attribution	dans les 10 ans de leur attribution
Prix d'exercice (par stock-options) en €	1,72	0,84
Mouvements sur options de souscription d'actions		
Date d'attribution (Conseil d'administration)	**10/12/2014**	**18/02/2016**
Nombre d'options de souscription délivrées et attribuées	300 000	400 000
Nombre d'options de souscription annulées	8 000	0
Nombre d'options de souscription définitivement acquises	0	0
Augmentation de capital potentielle en nombre d'actions	292 000	400 000
Augmentation potentielle de capital social en valeur (en euros)	29 200	40 000
Augmentation potentielle des capitaux propres en valeur (en euros)	502 240	336 000

21.1.4.3 Synthèse des instruments dilutifs

		Nombre d'actions
Nombre d'actions en circulation	[1]	35 795 998
Nombre d'actions potentiellement à émettre au titre des instruments	[2]	**1 572 000**
dont : BSA		*880 000*
Stock options		*692 000*
Effet de dilution sur le bénéfice par actions des instruments émis	[2] / [1] + [2]	**4,2%**

21.1.5 Capital autorisé

Les résolutions d'émission en cours de validité sont synthétisées ci-dessous :

N°	Résolutions d'émissions en cours approuvées par l'assemblée générale du 25 juin 2015	Durée de validité	Plafond (valeur nominale)
16	Délégation de compétence consentie au conseil d'administration en vue d'augmenter le capital par émission d'action ordinaires ou de toutes valeurs mobilières donnant accès immédiatement ou à terme au capital, avec maintien du droit préférentiel de souscription	Jusqu'au 25 août 2017	1 100 000€ (1) et 30 000 000 € pour les titres de créances
17	Délégation de compétence consentie au conseil d'administration en vue d'augmenter le capital par émission d'action ordinaires ou de toutes valeurs mobilières donnant accès immédiatement ou à terme au capital avec suppression du droit préférentiel de souscription et par offre au public (2)	Jusqu'au 25 août 2017	1 100 000€ (1) et 30 000 000 € pour les titres de créances
18	Délégation de compétence consentie au conseil d'administration en vue d'augmenter le capital par émission d'action ordinaires ou de toutes valeurs mobilières donnant accès immédiatement ou à terme au capital avec suppression du droit préférentiel de souscription, au profit d'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 (2)	Jusqu'au 25 août 2017	640 000 € (1) et dans la limite de 20% du capital social par période de 12 mois
20	Délégation de compétence consentie au conseil d'administration en vue d'augmenter le nombre de titres à émettre en cas d'augmentation de capital, avec ou sans droit préférentiel de souscription, qui serait décidée en vertu des précédentes délégations	Jusqu'au 25 août 2017	dans la limite de 15% de l'émission initiale (1)
22	Délégation de compétence consentie au conseil d'administration en vue d'augmenter le capital par par incorporation de primes, réserves, bénéfices et autres	Jusqu'au 25 août 2017	200 000 €
24	Autorisation consentie au conseil d'administration à l'effet de consentir des options de souscription ou d'achat d'actions de la Société: (i) aussi longtemps que les actions seront admises aux négociations sur le marché Alternext d'Euronext à Paris, le prix de souscription ou d'achat sera déterminé conformément aux dispositions de l'article L.225-177 du Code de commerce et doit être au moins égal au prix de vente d'une action à la clôture du marché Alternext d'Euronext à Paris le jour précédant celui de la décision du conseil d'administration d'attribuer les options ; (ii) pour le cas où les actions de la Société seraient admises aux négociations sur un marché réglementé (.....) ; étant précisé que lorsqu'une option permet à son bénéficiaire d'acheter des actions ayant préalablement été achetées par la Société, son prix d'exercice, sans préjudice des clauses qui précèdent et conformément aux dispositionslégales applicables, ne pourra, en outre, pas être inférieur à 80 % du prix moyen payé par la Société pour l'ensemble des actions qu'elle aura préalablement achetées.	Jusqu'au 25 août 2018	400 000 actions (3)

(1) Montant venant s'imputer sur un plafond commun de 1 265 000 € (hors montant complémentaire destiné à préserver les droits des porteurs de valeurs mobilières et autres droits donnant accès au capital

(2) Le prix d''émission sera au moins égal à la moyenne des cours de cloture des 5 dernières séances précédant sa fixation, minorée d'une décote maximale de 20%

(3) Sur le plafond autorisé de 800 000 actions, un plan portant sur 400 000 stock-options a été attribué en février 2016.

Les résolutions présentées ci-dessus n'ont pas fait l'objet d'utilisation à la date du présent Document, à l'exception de l'attribution de stock options (renvoi (3) ci-dessus).
Il n'a pas été prévu de renouveler ces autorisations lors de l'assemblée générale appelée à se tenir sur 2ème convocation le 30 juin 2017.

21.1.6 Informations sur le capital de tout membre du Groupe faisant l'objet d'une option ou d'un accord conditionnel ou inconditionnel prévoyant de le placer sous option

A la connaissance de la Société, il n'existe pas d'option d'achat ou de vente ou d'autres engagements au profit des actionnaires de la Société ou consentis par ces derniers portant sur des actions de la Société.

21.1.7 Historique du capital

21.1.7.1 Evolution du capital depuis le 1er janvier 2012

Date	Opération	Nombre d'actions	Prix d'émission	Variation du capital social	Variation des primes d'émission, de fusion, …	Total opération	Nombre cumulé d'actions	Capital social cumulé	Primes cumulées
Février 2012	Tirages Yorkville	398 604	1,25 €	39 860,40 €	460 139,45 €	499 999,85 €	14 369 679	1 436 967,90	60 457 276
Mars 2012	Augmentation de capital par placement privé *	2 948 513	1,12 €	294 851,30 €	2 836 266,53 €	3 131 117,83 €	17 318 192	1 731 819,20	63 293 542
Avril & Juin 2012	Acquisition définitive d'actions gratuites	198 095		19 809,50 €	-19 809,50 €	0,00 €	17 516 287	1 751 628,70	63 273 733
Octobre & Décembre 2012	Tirages Yorkville	697 810	0,86 €	69 781,00 €	530 217,16 €	599 998,16 €	18 214 097	1 821 409,70	63 803 950
Janvier à Décembre 2013	Tirages Yorkville	1 940 317	0,80 €	194 031,70 €	1 355 964,26 €	1 549 995,96 €	20 154 414	2 015 441,40	65 159 914
Octobre 2013	Augmentation de capital par placement privé	2 500 000	0,52 €	250 000,00 €	1 050 000,00 €	1 300 000,00 €	22 654 414	2 265 441,40	66 209 914
Janvier et Février 2014	Tirages Yorkville	721 144	1,46 €	72 114,40 €	977 885,19 €	1 049 999,59 €	23 375 558	2 337 555,80	67 187 799
Février 2014	Acquisition définitive d'actions gratuites	15 000		1 500,00 €	-1 500,00 €	0,00 €	23 390 558	2 339 055,80	67 186 299
Mars 2014	Augmentation de capital par placement privé *	1 597 453 932 730	2,35 € 2,50 €	159 745,30 € 93 273,00 €	3 594 269,25 € 2 238 552,00 €	3 754 014,55 € 2 331 825,00 €	24 988 011 25 920 741	2 498 801,10 2 592 074,10	70 472 143 72 710 695
Octobre 2014	Augmentation de capital par placement privé	3 500 000	1,32 €	350 000,00 €	4 270 000,00 €	4 620 000,00 €	29 420 741	2 942 074,10	76 980 695
Novembre 2014	Achat de BSA	-	-	-	10 500,00 €	10 500,00 €	29 420 741	2 942 074,10	76 991 195
Avril 2015	Offre au public *	4 584 708	1,41 €	458 470,80 €	5 498 495,19 €	5 956 965,99 €	34 005 449	3 400 544,90	82 489 690
Avril 2015	Placement privé "TEPA"	1 773 049	1,41 €	177 304,90 €	2 322 694,19 €	2 499 999,09 €	35 778 498	3 577 849,80	84 812 384
Septembre 2015	Acquisition définitive d'actions gratuites	17 500		1 750,00 €	-1 750,00 €	0,00 €	35 795 998	3 579 599,80	84 810 634

* Les frais relatifs à l'augmentation de capital ont été imputés sur le montant de la prime d'émission afférente.

Sur la période historique, les opérations sur le capital ont été réalisées sur l'exercice 2015 et ont porté sur :

- deux augmentations de capital en avril 2015 dont l'une par offre au public, sans droit préférentiel de souscription et sans délai de priorité, pour un montant net, prime d'émission comprise, de 5 957 K€, et l'autre en placement privé pour un montant net de 2 500 K€,
- l'acquisition définitive de 17 500 actions gratuites qui résultaient du plan autorisé par l'assemblée générale du 7 juin 2012. Voir les caractéristiques ci-dessous :

PLAN D'ATTRIBUTION D'ACTIONS GRATUITES

Caractéristiques	Plan DAA
Modalités d'émission	
Date de l'assemblée générale	7 juin 2012
Nombre de droits à attribution délivrables	500 000
Période d'acquisition	2 ans à compter de la date d'effet du Droit d'Attribution
Durée de validité du plan	7 décembre 2015
Mouvements sur les DAA	
Date d'attribution (Conseil d'administration)	**27/03/2013**
Nombre de droits à attribution délivrés et attribués	17 500
Nombre de droits à attribution annulés	0
Nombre de droits à attribution définitivement acquis	17 500
Augmentation de capital potentielle en nombre d'actions	0
Augmentation potentielle de capital social en valeur (en euros)	0

Le contrat d'equity line mis en place avec Yorkville au cours de l'exercice 2012 a été clos le 25 décembre 2016.

21.1.7.2 Evolution de la répartition du capital sur les exercices 2015 et 2016

A la connaissance de la Société, la répartition du capital a évolué comme suit :

Répartition du capital en % du capital et droits de vote	au 31/12/2014	au 31/12/2015	au 31/12/2016	au 31/05/2017
Pradeyrol Développement	8,9%	5,2%	5,2%	-
Life Science Partners (LSP)	3,6%	2,4%	2,4%	2,4%
Fondateurs, managers & salariés	2,9%	2,3%	2,3%	2,3%
Fonds historiques	2,9%	2,3%	2,3%	1,8%
Autres fonds	3,4%	7,6%	5,4%	5,8%
Autodétention (contrat de liquidité)	-	-	0,2%	0,2%
Flottant	78,3%	80,2%	82,2%	87,5%
Total	100,0%	100,0%	100,0%	100,0%

21.2 Acte constitutif et statuts

21.2.1 Objet social

L'article 3 des statuts indique que 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 formés par la Société (voir également paragraphe 11.4. du présent document « Accords de licences au profit de la Société ») qui subsistent, à la date du présent Document de référence, concernent exclusivement 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.

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 deux 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, rubrique « Investisseurs ».

25. INFORMATIONS SUR LES PARTICIPATIONS

Néant.