Société anonyme au capital de 241.616,40 €
Siège social : 60, rue de Wattignies, 75012 Paris

RCS PARIS 447 521 600

DOCUMENT DE BASE

AMF AUTORITÉ DES MARCHÉS FINANCIERS

En application de son règlement général, notamment de l'article 212-23, l'Autorité des marchés financiers a enregistré le présent document de base le 10 septembre 2012 sous le numéro I.12- 043. Ce document ne peut être utilisé à l'appui d'une opération financière que s'il est complété par une note d'opération visée par l'Autorité des marchés financiers. Il a été établi par l'émetteur et engage la responsabilité de ses signataires. L'enregistrement, conformément aux dispositions de l'article L621-8-1-I du code monétaire et financier, a été effectué après que l'AMF a vérifié *« si le document est complet et compréhensible, et si les informations qu'il contient sont cohérentes »*. Il n'implique pas l'authentification par l'AMF des éléments comptables et financiers présentés.

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

Table des matières

1 PERSONNES RESPONSABLES 6

1.1 RESPONSABLE DU DOCUMENT DE BASE 6
1.2 ATTESTATION DE LA PERSONNE RESPONSABLE 6
1.3 RESPONSABLES DE L'INFORMATION FINANCIERE 6

2 CONTROLEURS LEGAUX DES COMPTES 7

2.1 COMMISSAIRES AUX COMPTES TITULAIRES 7
2.2 COMMISSAIRES AUX COMPTES SUPPLEANTS 7

3 INFORMATIONS FINANCIERES SELECTIONNEES 9

4 FACTEURS DE RISQUES 10

4.1 RISQUES LIES A L'ACTIVITE 10
4.2 RISQUES JURIDIQUES 16
4.3 RISQUES LIES A L'ORGANISATION DE LA SOCIETE 20
4.4 ASSURANCES ET COUVERTURE DES RISQUES 21
4.5 RISQUES LIES AUX CONTENTIEUX AUXQUELS LA SOCIETE EST PARTIE 23
4.6 RISQUES FINANCIERS 23
4.7 RISQUES INDUSTRIELS 29

5 INFORMATIONS CONCERNANT LA SOCIETE 30

5.1 HISTOIRE ET EVOLUTION DE LA SOCIETE 30
5.2 INVESTISSEMENTS 31

6 APERCU DES ACTIVITES 33

6.1 PRESENTATION GENERALE DE NANOBIOTIX 33
6.2 LE CANCER ET LES TRAITEMENTS ACTUELS 41
6.3 LA NANOMEDECINE : UNE REPONSE AUX LIMITES DES TRAITEMENTS ACTUELS 50
6.4 LE POSITIONNEMENT UNIQUE DE NANOBIOTIX 54
6.5 LE PORTEFEUILLE DE PRODUITS NANOXRAY 59
6.6 NBTXR3, PRODUIT PHARE DE LA TECHNOLOGIE NANOXRAY 70
6.7 PROGRAMME CLINIQUE 72
6.8 UNE STRATEGIE DE DEPLOIEMENT AMBITIEUSE INTEGRANT UN DEPLOIEMENT INTERNATIONAL RAPIDE 79
6.9 ORGANISATION DE LA SOCIETE 82
6.10 INTEGRATION DES EXPERTISES COMPLEMENTAIRES SOUTENUE PAR UN « QUALITY BOARD » 89
6.11 LE CADRE REGLEMENTAIRE 90

7 ORGANIGRAMME 94

7.1 ORGANIGRAMME JURIDIQUE 94
7.2 LISTE DES FILIALES, SUCCURSALES ET ETABLISSEMENTS SECONDAIRES 94
7.3 PRINCIPAUX FLUX INTRA-SOCIÉTÉ 94

8 PROPRIETES IMMOBILIERES, USINES ET EQUIPEMENTS 95

8.1 PROPRIETES IMMOBILIERES ET EQUIPEMENTS 95
8.2 QUESTION ENVIRONNEMENTALE 95

9 EXAMEN DU RESULTAT ET DE LA SITUATION FINANCIERE 96

9.1 COMPTES ETABLIS SELON LES NORMES IFRS 96
9.2 COMPARAISON SUR TROIS EXERCICES 98
9.3 ANALYSE DU BILAN 102

10 TRESORERIE ET CAPITAUX 109

10.1 INFORMATIONS SUR LES CAPITAUX, LIQUIDITES ET SOURCES DE FINANCEMENT DU GROUPE 109
10.2 FLUX DE TRESORERIE 111
10.3 INFORMATIONS SUR LES CONDITIONS D'AVANCES REMBOURSABLES ET STRUCTURE DE FINANCEMENT 114
10.4 RESTRICTION A L'UTILISATION DES CAPITAUX 114
10.5 SOURCES DE FINANCEMENT NÉCESSAIRES A L'AVENIR 114

11 RECHERCHE ET DEVELOPPEMENT, BREVETS, LICENCES, MARQUES ET NOMS DE DOMAINE 116

11.1 POLITIQUE D'INNOVATION 116
11.2 BREVETS ET DEMANDES DE BREVETS 117
11.3 CONTRATS DE COLLABORATION, DE RECHERCHES, DE PRESTATIONS DE SERVICE ET DE LICENCES ACCORDES PAR LA SOCIETE OU CONCEDES A CETTE DERNIERE 122
11.4 MARQUES, DEMANDES DE MARQUE ET NOMS DE DOMAINE 123

12 TENDANCES 126

12.1 PRINCIPALES TENDANCES DEPUIS LA FIN DU DERNIER EXERCICE 126
12.2 TENDANCE CONNUE, INCERTITUDE, DEMANDE D'ENGAGEMENT OU ÉVÉNEMENT RAISONNABLEMENT SUSCEPTIBLE D'INFLUER SUR LES PERSPECTIVES DE LA SOCIÉTÉ 127

13 PREVISIONS OU ESTIMATIONS DU BENEFICE 128

14 ORGANES D'ADMINISTRATION, DE DIRECTION ET DE SURVEILLANCE ET DIRECTION GENERALE 129

14.1 DIRIGEANTS ET ADMINISTRATEURS 129
14.2 CONFLITS D'INTERET AU NIVEAU DES ORGANES D'ADMINISTRATION, DE DIRECTION ET DE LA DIRECTION GENERALE 134

15 REMUNERATIONS ET AVANTAGES 135

15.1 REMUNERATIONS DES ADMINISTRATEURS ET DIRIGEANTS 135
15.2 SOMMES PROVISIONNÉES PAR LA SOCIETE AUX FINS DE VERSEMENT DE PENSIONS, RETRAITES ET AUTRES AVANTAGES AU PROFIT DES MEMBRES DU DIRECTOIRE ET DU CONSEIL DE SURVEILLANCE 139
15.3 BONS DE SOUSCRIPTION D'ACTIONS (BSA), BONS DE SOUSCRIPTION DE PARTS DE CREATEUR D'ENTREPRISE(BSPCE) OU AUTRES TITRES DONNANT ACCES AU CAPITAL ATTRIBUÉS AUX MEMBRES DU DIRECTOIRE ET DU CONSEIL DE SURVEILLANCE 139

16 FONCTIONNEMENT DES ORGANES D'ADMINISTRATION ET DE DIRECTION 140

16.1 DIRECTION DE LA SOCIETE 140
16.2 INFORMATIONS SUR LES CONTRATS LIANT LES MEMBRES DU DIRECTOIRE ET DU CONSEIL DE SURVEILLANCE AVEC LA SOCIÉTÉ 140
16.3 CONSEIL DE SURVEILLANCE ET COMITES SPECIALISES – GOUVERNEMENT D'ENTREPRISE 141
16.4 DÉCLARATION RELATIVE AU GOUVERNEMENT D'ENTREPRISE 145
16.5 RAPPORT DU PRÉSIDENT SUR LE CONTROLE INTERNE 146

17 SALARIÉS 153

17.1 RESSOURCES HUMAINES 153
17.2 PARTICIPATIONS ET VALEURS MOBILIERES DONNANT ACCES AU CAPITAL DÉTENUES PAR LES MEMBRES DU DIRECTOIRE ET DU CONSEIL DE SURVEILLANCE 153
17.3 PARTICIPATION DES SALARIÉS DANS LE CAPITAL DE LA SOCIÉTÉ 155
17.4 CONTRATS D'INTÉRESSEMENT ET DE PARTICIPATION 155

18 PRINCIPAUX ACTIONNAIRES 156

18.1 RÉPARTITION DU CAPITAL ET DES DROITS DE VOTE AU 5 SEPTEMBRE 2012 156
18.2 ACTIONNAIRES SIGNIFICATIFS NON REPRESENTÉS AU DIRECTOIRE OU CONSEIL DE SURVEILLANCE 157
18.3 DROITS DE VOTE DES PRINCIPAUX ACTIONNAIRES 157

18.4 CONTROLE DE LA SOCIÉTÉ 157
18.5 ACCORD POUVANT ENTRAINER UN CHANGEMENT DE CONTROLE 157
18.6 ETAT DES NANTISSEMENTS 157

19 OPÉRATIONS AVEC LES APPARENTÉS 158

19.1 OPÉRATIONS INTRA-GROUPE 158
19.2 OPÉRATIONS AVEC LES APPARENTÉS 158
19.3 RAPPORTS DU COMMISSAIRE AUX COMPTES SUR LES CONVENTIONS RÉGLEMENTÉES ÉTABLIS AU TITRE DES EXERCICES CLOS LES 31 DECEMBRE 2011, 2010 ET 2009 159

20 INFORMATIONS FINANCIERES CONCERNANT LE PATRIMOINE, LA SITUATION FINANCIERE ET LES RESULTATS DE L'ÉMETTEUR 167

20.1 COMPTES CONSOLIDÉS ÉTABLIS EN NORMES IFRS POUR LES EXERCICES CLOS LES 31 DÉCEMBRE 2011, 2010 ET 2009 167
20.2 INFORMATIONS FINANCIERES PROFORMA 168
20.3 ETATS FINANCIERS HISTORIQUES DE NANOBIOTIX S.A. 169
20.4 VERIFICATION DES INFORMATIONS FINANCIERES HISTORIQUES ANNUELLES 247
20.5 DATE DES DERNIERES INFORMATIONS FINANCIERES 252
20.6 INFORMATIONS FINANCIERES INTERMÉDIAIRES CONSOLIDÉES 253
20.7 POLITIQUE DE DISTRIBUTION DE DIVIDENDES 253
20.8 PROCÉDURES JUDICIARES ET D'ARBITRAGE 253
20.9 CHANGEMENT SIGNIFICATIF DE LA SITUATION FINANCIERE OU COMMERCIALE 253

21 INFORMATIONS COMPLÉMENTAIRES 254

21.1 CAPITAL SOCIAL 254
21.2 ACTE CONSTITUTIF ET STATUTS 269

22 CONTRATS IMPORTANTS 276

22.1 CONTRATS LIES AU DEVELOPPEMENT PRE CLINIQUE 276
22.2 CONTRAT LIE A LA PRODUCTION INDUSTRIELLE DU PRODUIT NBTXR3 277
22.3 CONTRATS LIES A LA REALISATION DE L'ETUDE CLINIQUE EN COURS RELATIVE AU SARCOME DES TISSUS MOUS 277
22.4 ACCORD DE LICENCE DE DEVELOPPEMENT, DE FABRICATION ET DE COMMERCIALISATION 279

23 INFORMATIONS PROVENANT DE TIERS, DÉCLARATIONS D'EXPERTS ET DÉCLARATIONS D'INTERETS 281

24 DOCUMENTS ACCESSIBLES AU PUBLIC 282

25 INFORMATIONS SUR LES PARTICIPATIONS 283

26 GLOSSAIRE 284

REMARQUES GENERALES

Définitions

- Dans le présent document de base, et sauf indication contraire, le terme « Nanobiotix » ou la «Société » renvoie à la société Nanobiotix S.A.

AVERTISSEMENT

Le présent document de base contient des déclarations prospectives et des informations sur les objectifs de la Société, notamment aux chapitres 6.7 et 6.8 et 12 « Informations sur les tendances », qui sont parfois identifiées par l'utilisation du futur, du conditionnel et de termes à caractère prospectif tels que « estimer », « considérer », « avoir pour objectif », « s'attendre à », « entend », devrait », « souhaite » et « pourrait ». Ces informations sont fondées sur des données, hypothèses et estimations considérées comme raisonnables par la Société. Les déclarations prospectives et les objectifs figurant dans le présent document de base peuvent être affectés par des risques connus et inconnus, des incertitudes liées notamment à l'environnement réglementaire, économique, financier et concurrentiel, et d'autres facteurs qui pourraient faire en sorte que les résultats futurs, les performances et les réalisations de la Société soient significativement différents des objectifs formulés ou suggérés. Ces facteurs peuvent notamment inclure les facteurs exposés au chapitre 4 « Facteurs de risques » du présent document de base.

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

Le présent document de base contient également des informations relatives aux marchés de la Société et de ses concurrents, ainsi qu'à son positionnement concurrentiel, notamment aux paragraphes 6.4.2 et 6.5.5. Certaines informations proviennent notamment d'études réalisées par des sources extérieures. Toutefois, les informations publiquement disponibles, que la Société considère comme fiables, n'ont pas été vérifiées par un expert indépendant et la Société ne peut pas garantir qu'un tiers utilisant des méthodes différentes pour réunir, analyser ou calculer des données sur les marchés obtiendrait les mêmes résultats. La Société, les actionnaires directs ou indirects de la Société et les prestataires de services d'investissement ne prennent aucun engagement ni ne donnent aucune garantie quant à l'exactitude de ces informations.

1 PERSONNES RESPONSABLES

1.1 RESPONSABLE DU DOCUMENT DE BASE

Monsieur Laurent LEVY, président du directoire de NANOBIOTIX S.A.

1.2 ATTESTATION DE LA PERSONNE RESPONSABLE

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

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

Les informations financières présentées dans le document de base ont fait l'objet de rapports des contrôleurs légaux, figurant aux paragraphes 20.4.1, 20.4.2.1, 20.4.2.2, et 20.4.2.3.

Le rapport des commissaires aux comptes sur les comptes établis selon le référentiel IFRS tel qu'adopté par l'Union européenne des exercices clos les 31 décembre 2009, 2010 et 2011 figurant au paragraphe 20.4.1 contient l'observation suivante : « Sans remettre en cause l'opinion exprimée ci-dessus, nous attirons votre attention sur la note 5.3.1 « Base de préparation des états financiers» de l'annexe qui expose la situation financière de la société au 31 décembre 2011 ainsi que les mesures annoncées par la direction pour permettre à la société de couvrir ses besoins de trésorerie. »

Le rapport du commissaire aux comptes sur les comptes annuels de l'exercice clos le 31 décembre 2011 figurant au paragraphe 20.4.2.1 contient l'observation suivante : « Sans remettre en cause l'opinion exprimée ci-dessus, nous attirons votre attention sur les points suivants :
• Sur la note « Evénements significatifs postérieurs à la clôture » de l'annexe qui expose la situation financière de la société au 31 décembre 2011 ainsi que les mesures annoncées par la direction pour permettre à la société de couvrir ses besoins de trésorerie.
• Sur la note « Correction d'erreur » de l'annexe qui expose le changement de méthodes comptables relatif à la comptabilisation de la subvention SONODRUGS. »

Laurent LEVY
Président du directoire

1.3 RESPONSABLES DE L'INFORMATION FINANCIERE

Monsieur Laurent LEVY
Président du directoire
Adresse : 60, avenue Wattignies, 75012 Paris
Téléphone : + 33 (0) 1 40 26 04 90
Télécopie : + 33 (0) 1 40 26 04 44
Adresse électronique : *laurent.levy@nanobiotix.com*

Monsieur Kader BOUSSAHA
Directeur général
Adresse : 60, avenue Wattignies, 75012 Paris
Téléphone : + 33 (0) 1 40 26 04 90
Télécopie : + 33 (0) 1 40 26 04 44
Adresse électronique : *kader.boussaha@nanobiotix.com*

2 CONTROLEURS LEGAUX DES COMPTES

2.1 COMMISSAIRES AUX COMPTES TITULAIRES

- **Cabinet BASSON représenté par Monsieur Didier BASSON**
  6, rue du Maréchal Juin, 95210 Saint-Gratien,
  Membre de la Compagnie régionale des commissaires aux comptes de Versailles.

Le cabinet BASSON a été nommé commissaire aux comptes titulaire par l'assemblée générale réunie le 27 mai 2004 pour une durée de six exercices sociaux expirant à l'issue de l'assemblée générale appelée à statuer sur les comptes de l'exercice clos le 31 décembre 2009. Son mandat et celui du cabinet Audit Finance de la Tour SARL, commissaire aux comptes suppléant ont expiré le 15 juin 2010 à l'issue de l'assemblée générale ayant statué sur les comptes de l'exercice clos le 31 décembre 2009, sans être valablement renouvelés par l'assemblée générale réunie le 7 juillet 2010 à cet effet. En conséquence, par ordonnance du tribunal de commerce de Paris en date du 28 mars 2012, les cabinets BASSON et Audit Finance de la Tour SARL ont respectivement été désignés, à titre provisoire, en qualité de commissaire aux comptes titulaire et commissaire aux comptes suppléant afin de permettre la convocation régulière d'une assemblée générale des actionnaires à l'effet, notamment, de désigner valablement un commissaire aux comptes titulaire et son suppléant. L'assemblée générale ordinaire des actionnaires du 4 mai 2012 a ainsi nommé le cabinet BASSON en qualité de commissaire aux comptes titulaire pour une durée de six exercices sociaux expirant à l'issue de l'assemblée générale appelée à statuer sur les comptes de l'exercice clos le 31 décembre 2017.

- **ERNST & YOUNG et autres représenté par Monsieur Franck SEBAG**
  41, rue Ybry, 92220 Neuilly-sur-Seine,
  Membre de la Compagnie régionale des commissaires aux comptes de Versailles.

ERNST & YOUNG a été nommé commissaire aux comptes titulaire par l'assemblée générale réunie le 4 mai 2012 pour une durée de six exercices sociaux expirant à l'issue de l'assemblée générale appelée à statuer sur les comptes de l'exercice clos le 31 décembre 2017.

2.2 COMMISSAIRES AUX COMPTES SUPPLEANTS

- **Audit Finance de la Tour SARL représenté par Monsieur Jean-François PARINI**
  55, rue de la Tour, 75116 Paris,
  Membre de la Compagnie régionale des commissaires aux comptes de Versailles.

Conformément à ce qui est indiqué au paragraphe 2.1 ci-dessus, le cabinet Audit Finance de la tour a été nommé commissaire aux comptes suppléant par l'assemblée générale réunie le 4 mai 2012 pour une durée de six exercices sociaux expirant à l'issue de l'assemblée générale appelée à statuer sur les comptes de l'exercice clos le 31 décembre 2017.

- **AUDITEX représentée par Monsieur Pierre JOUANNE**
  Tour Ernst & Young
  11, Allée de l'Arche, 92037 Paris-La Défense Cedex,
  Membre de la Compagnie régionale des commissaires aux comptes de Versailles.

Le cabinet Auditex a été nommé commissaire aux comptes suppléant par l'assemblée générale réunie le 4 mai 2012 pour une durée de six exercices sociaux expirant à l'issue de l'assemblée générale appelée à statuer sur les comptes de l'exercice clos le 31 décembre 2017.

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

3 INFORMATIONS FINANCIERES SELECTIONNEES

Les principales informations financières présentées ci-dessous sont extraites des comptes annuels de la Société retraités en normes IFRS pour le besoin du présent document de base. Ces principales données comptables et opérationnelles doivent être lues avec les informations contenues dans les chapitres 9 « Examen du résultat et de la situation financière», 10 « Trésorerie et capitaux » et 20 « Informations financières concernant le patrimoine, la situation financière et les résultats de l'émetteur ».

- ***Bilan consolidé simplifié***

Nanobiotix SA - Normes IFRS (en €)	Exercice 2011 12 mois audités	Exercice 2010 12 mois audités	Exercice 2009 12 mois audités
Actifs non courants	**580 464**	**681 791**	**568 627**
Dont immobilisations incorporelles	*6 515*	*1 785*	*5 570*
Dont immobilisations corporelles	*510 787*	*637 844*	*539 894*
Dont immobilisations financières	*63 162*	*42 162*	*23 162*
Actifs courants	**2 332 855**	**7 253 057**	**3 095 729**
Dont trésorerie et équivalents de trésorerie	*898 523*	*648 867*	*1 083 564*
TOTAL ACTIF	**2 913 320**	**7 934 848**	**3 664 356**
Capitaux propres	**925 533**	**5 891 155**	**1 928 087**
Passifs non courants	**573 174**	**505 051**	**522 084**
Dont dettes financières - part non courante	*526 766*	*473 899*	*500 317*
Passifs courants	**1 414 612**	**1 538 640**	**1 214 183**
Dont dettes financières - part courante	*295 443*	*189 861*	*186 795*
TOTAL PASSIF	**2 913 320**	**7 934 848**	**3 664 356**

- ***Compte de résultat consolidé simplifié***

Nanobiotix SA - Normes IFRS (en €)	Exercice 2011 12 mois audités	Exercice 2010 12 mois audités	Exercice 2009 12 mois audités
Total des produits de l'activité	1 360 314	1 134 854	2 768 007
dont chiffre d'affaires	*0*	*0*	*1 898 280*
Résultat opérationnel	-5 227 237	-4 096 296	-1 498 803
Coût de l'endettement financier net	-19 243	10 604	-10 347
Résultat courant avant impôt	-5 246 578	-4 085 801	-1 509 687
Résultat net	-5 246 578	-4 085 801	-1 509 687
Résultat global	-5 246 578	-4 085 801	-1 509 687

- ***Tableau de flux de trésorerie consolidés simplifié***

Nanobiotix SA - Normes IFRS (en €)	Exercice 2011 12 mois audités	Exercice 2010 12 mois audités	Exercice 2009 12 mois audités
Capacité d'autofinancement	-4 786 929	-3 920 378	-1 303 580
Variation du besoin en fond de roulement lié à l'activité	-86 298	-258 552	-344 613
Flux net de trésorerie lié aux activités opérationnelles	**-4 873 227**	**-4 178 930**	**-1 648 193**
Flux net de trésorerie lié aux activités d'investissement	**4 945 523**	**-4 277 296**	**-1 109 651**
Flux net de trésorerie lié aux activités de financement	**177 373**	**8 021 528**	**3 024 520**
Flux de trésorerie nette	**249 669**	**-434 698**	**266 677**

4 FACTEURS DE RISQUES

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

4.1 RISQUES LIES A L'ACTIVITE

4.1.1 Risques liés au développement clinique et à l'utilisation des produits de la Société

Le développement des produits de la Société pourrait être retardé ou ne pas aboutir

La Société mène des programmes précliniques et cliniques (se référer au chapitre 6 et notamment aux paragraphes 6.7 et 6.8 du présent document de base) devant conduire à terme à la commercialisation de solutions thérapeutiques d'améliorations des traitements du cancer par voie de radiothérapie. Le développement de tels produits est un processus long et coûteux se déroulant en plusieurs phases successives, et dont l'issue est incertaine. L'objectif est de démontrer le bénéfice thérapeutique (amélioration du ratio bénéfice/risques) apporté pour une ou plusieurs indications données.

A chaque phase de développement, la Société présentera les résultats de ses études cliniques aux autorités des différents pays selon son plan de développement clinique. Des exigences complémentaires concernant les protocoles d'étude, les caractéristiques des patients, les durées de traitement, de suivi post traitement, des divergences d'interprétation des résultats, des divergences entre les agences réglementaires des différents pays, des demandes d'études supplémentaires afin de préciser certains points ou visant certaines populations spécifiques, pourraient apparaître.

De même, lors des essais cliniques, la rapidité de recrutement des patients n'est pas entièrement garantie, même si le choix des centres et des partenaires sera toujours effectué en fonction des possibilités de recrutement. En outre, certaines demandes des autorités réglementaires pourraient impacter le recrutement.

La Société pourrait être dans l'incapacité de démontrer la bonne tolérance, l'absence d'effets indésirables, immédiats ou à distance, ou l'efficacité d'un ou plusieurs de ses produits chez l'animal et chez l'homme. Tout échec lors d'une des différentes phases cliniques pour une indication donnée pourrait retarder le développement, la production et la commercialisation du produit thérapeutique concerné voire entraîner l'arrêt de son développement. De la même manière, toute décision des autorités sanitaires de demander des essais ou examens complémentaires serait de nature à retarder, voire interrompre, le développement des produits thérapeutiques concernés.

Par ailleurs, la survenance d'effets à distance ou le déclenchement ou l'aggravation de pathologies ou infections préexistantes ou non, que les connaissances actuelles ne permettent pas d'identifier, pourraient retarder, voire interrompre le développement ou la commercialisation des produits concernés.

A ce jour, la Société ne peut garantir que ses développements de produits à base de nanoparticules, en cours ou futurs, aboutiront un jour, ni *a fortiori* dans des délais compatibles avec les besoins du marché. Tout échec ou retard dans le développement de ses produits thérapeutiques pourrait avoir un effet défavorable significatif sur l'activité de la Société, ses résultats, sa situation financière et ses perspectives.

Au surplus, si, après l'obtention de leur marquage CE en Europe non encore obtenu à ce jour et à terme, leur éventuelle autorisation de mise sur le marché (AMM) aux Etats-Unis non obtenue à ce

jour, les dispositifs/produits thérapeutiques de la Société entraînaient des effets secondaires inacceptables ou non repérés pendant la période d'essais cliniques, il lui serait impossible de continuer à les commercialiser pour tout ou partie des indications visées, ce qui pourrait avoir un effet défavorable significatif sur son activité, ses perspectives, sa situation financière, ses résultats et son développement.

4.1.2 Risques liés à la plateforme technologique NanoXray

Tous les produits en cours de développement à des stades différents sont fondés sur la même plateforme technologique propriétaire : NanoXray. Si des études menées sur l'un ou l'autre d'entre eux venaient à révéler des problèmes de sécurité et/ou d'efficacité thérapeutique, cela pourrait remettre en cause le fonctionnement même de la plateforme technologique et requérir de nouveaux efforts de R&D pour tenter de remédier aux difficultés rencontrées. L'ensemble des produits en cours de développement par la Société en serait affecté ce qui pourrait avoir un effet défavorable significatif sur son activité, ses perspectives, sa situation financière, ses résultats et son développement.

4.1.3 Risques liés au marché et à la concurrence

Le succès commercial des produits de la Société n'est pas garanti

A ce jour, aucun produit développé par la Société n'a obtenu de marquage CE et/ou d'AMM. Si la Société réussit à obtenir un marquage CE et/ou une AMM lui permettant de commercialiser ses produits, il pourrait néanmoins lui falloir du temps pour gagner l'adhésion de la communauté médicale, des prescripteurs de soins et des tiers payants.

Le degré d'acceptation de chaque produit de la Société par le marché dépendra de plusieurs facteurs, et notamment :

- de la perception du bénéfice thérapeutique du produit par les prescripteurs ;
- de la survenance éventuelle d'effets indésirables une fois le marquage CE et/ou l'AMM obtenu ;
- de la facilité d'intégration du produit dans le processus de soins actuels ;
- du coût du traitement ;
- des politiques de remboursement des gouvernements et autres tiers ;
- de la mise en œuvre efficace d'une stratégie de publication scientifique ;
- du soutien des leaders d'opinion dans le domaine de l'oncologie ; et
- du développement d'un ou plusieurs produits concurrents pour la même indication.

Même si les futurs produits de la Société sont susceptibles d'apporter une amélioration des réponses thérapeutiques actuelles, une mauvaise pénétration du marché, résultant d'un ou plusieurs des facteurs décrits ci-dessus, pourrait avoir un effet défavorable sur l'activité de la Société, ses perspectives, sa situation financière, ses résultats et son développement.

Des solutions concurrentes directes ou indirectes pourraient freiner le développement de la Société ou rendre obsolètes ses produits

De nombreuses structures, laboratoires pharmaceutiques, sociétés de biotechnologie, institutions, universités et autres organismes de recherche, sont activement engagés dans la découverte, la recherche, le développement et la commercialisation de réponses thérapeutiques au traitement des cancers. Divers concurrents de la Société bénéficient de ressources et d'une expérience en matière de développement clinique, gestion, fabrication, commercialisation et recherche beaucoup plus importants que la Société.

Malgré ses meilleurs efforts, la Société ne peut garantir que :

- les développements cliniques de ses produits aboutiront à l'obtention d'un marquage CE et/ou une AMM, puis à une commercialisation des solutions thérapeutiques ;

- des concurrents ne développeront pas, sur la même période, des solutions thérapeutiques alternatives rendant obsolètes celles en cours de développement par la Société.

Enfin, compte tenu de l'environnement particulièrement compétitif de l'industrie pharmaceutique, la Société ne peut garantir que ses partenaires et/ou employés ne préfèreront pas, à plus ou moins long terme, rejoindre ou travailler avec des structures concurrentes, ou que ses concurrents ne lui seront pas préférés par les centres médicaux, les médecins ou les patients.

De tels évènements pourraient avoir un effet défavorable significatif sur l'activité de la Société, ses résultats, sa situation financière et ses perspectives de développement.

4.1.4 Risques liés au développement commercial et stratégique de la Société

L'obtention des autorisations préalables à toute commercialisation est incertaine

Les produits développés par la Société ont été classés dans la catégorie « dispositifs médicaux de classe III » auprès de 3 pays européens consultés et dans la catégorie « médicaments » aux Etats-Unis. La Société devra par conséquent obtenir un marquage CE en Europe et une Autorisation de Mise sur le Marché (AMM) délivrée par la Food and Drug Administration (FDA) aux Etats-Unis. Bien que Nanobiotix ne soit pas concernée par la problématique d'obtention d'un marquage CE en Europe ou d'une AMM aux Etats-Unis à très court terme, de tels dossiers réglementaires se construisent sur toute la durée de développement des produits et la Société veille à respecter en permanence les bonnes pratiques afin de ne pas hypothéquer ses chances, à terme, d'obtenir ses futures autorisations dans de bonnes conditions.

Leur obtention par la Société dépendra de plusieurs facteurs, et notamment :

- de la possibilité de poursuivre le développement de ses produits actuellement dans des phases cliniques préliminaires ou de faire passer les produits actuellement en phase de développement préclinique à un stade clinique ou d'une phase clinique à la suivante ;
- de la capacité de la Société ou de ses sous-traitants (« *Contract Research Organizations* » ou CRO) à mener à bien les essais cliniques requis, dans les délais impartis et avec les moyens humains, techniques et financiers prévus initialement.

A défaut d'obtention d'un marquage CE ou d'une AMM, aucun produit ne pourra être commercialisé par la Société. En outre, un produit pourrait ne pas obtenir un marquage CE ou une AMM sur une zone géographique donnée, ce qui pourrait en restreindre significativement la commercialisation.

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

Les conditions de détermination du prix et du taux de remboursement des produits de la Société constitueront un facteur clé du succès commercial de la Société

Les performances commerciales de la Société dépendent, en partie, des conditions de fixation du prix de vente de ses produits par les commissions et organismes publics compétents et des conditions de leur remboursement par les organismes sociaux ou les assurances privées dans les pays où la Société entend commercialiser ses produits. Dans le contexte actuel de maîtrise des dépenses de santé et de crise économique et financière, la pression sur les prix de vente et le niveau de remboursement s'intensifient du fait notamment :

- des contrôles de prix imposés par de nombreux Etats ;
- du déremboursement croissant de certains produits dans le cadre des politiques budgétaires ;
- de la difficulté accrue à obtenir et maintenir pour les médicaments un taux de remboursement satisfaisant.

L'ensemble de ces facteurs auront un impact direct sur la capacité de la Société à dégager des profits sur les produits concernés.

Le prix accepté pour le remboursement des produits de la Société fera l'objet de négociations avec les autorités compétentes au vu des résultats cliniques de l'étude pivot de chacun des produits concernés sans préjudice de l'existence d'échanges préliminaires informels entre la Société et les autorités compétentes. La détermination de ce prix se fait notamment au regard des prix retenus pour des traitements standards mais prend aussi en compte le bénéfice apporté aux patients au vu de résultats cliniques et plus largement le bénéfice pour la société et pour la population totale qui pourrait en bénéficier.

Les politiques de santé sont amenées à évoluer vers plus de rigueur et la politique de déremboursement des médicaments pourrait affecter significativement défavorablement l'activité, les perspectives, la situation financière, les résultats et le développement de la Société.

La Société dispose d'une expérience limitée de la vente, du marketing et de la distribution

Compte tenu de son stade de développement, la Société n'a encore qu'une expérience limitée dans les domaines de la vente, du marketing et de la distribution. La Société devra, à moyen terme et après obtention de résultats cliniques concernant ses produits, acquérir des compétences en marketing et développer sa force de vente, soit seule, soit avec des partenaires stratégiques. La Société pourrait ainsi être amenée à rechercher des partenaires pour la commercialisation future de certains de ses produits tout en décidant de mettre en place sa propre infrastructure de vente et de marketing pour d'autres produits. Dans cette dernière hypothèse, elle aurait besoin d'engager des dépenses supplémentaires, de mobiliser des ressources de gestion, de mettre en œuvre de nouvelles compétences et de prendre le temps nécessaire pour mettre en place l'organisation et la structure appropriées pour commercialiser le ou les produits concernés, conformément à la législation en vigueur.

Les partenaires avec lesquels la Société a signé ou entend signer dans le futur des contrats de licence, pourraient rencontrer des difficultés dans les validations techniques et cliniques de la technologie de la Société, susceptibles de retarder voire hypothéquer la commercialisation des produits concernés.

Ces partenaires pourraient également ne pas mettre en œuvre tous les moyens nécessaires à l'obtention des résultats attendus dans le cadre des accords conclus avec la Société. Des restrictions budgétaires au sein de ces partenaires ou la priorité donnée à d'autres programmes de développement, notamment, pourraient retarder la validation du potentiel des produits intégrant la technologie de la Société et leur commercialisation.

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

Il est possible que la Société (i) ne parvienne pas à conclure de partenariat pour la vente et le marketing de ses produits à des conditions économiquement raisonnables ou à commercialiser elle-même efficacement ses produits ou (ii) subisse les lenteurs et/ou insuccès et/ou attitudes concurrentielles de ses partenaires. De tels événements pourraient avoir un effet défavorable significatif sur l'activité, les perspectives, la situation financière, les résultats et le développement de la Société.

La Société pourrait rencontrer des difficultés liées à la réalisation d'opérations de croissance externe

La stratégie de la Société ne comporte pas, à ce stade, de projet d'acquisition de sociétés ou de technologies lui facilitant ou lui permettant l'accès à de nouveaux dispositifs médicaux ou médicaments, à de nouveaux projets de recherche, ou à de nouvelles zones géographiques, ou présentant des synergies avec ses activités existantes.

Toutefois, si de telles acquisitions devaient s'avérer nécessaires, la Société pourrait ne pas être en mesure d'identifier des cibles appropriées, de réaliser ces acquisitions à des conditions satisfaisantes (notamment de prix), ou encore d'intégrer efficacement les sociétés ou activités nouvellement acquises, en réalisant ses objectifs opérationnels, les économies de coûts, ou les synergies escomptées. En outre, la Société pourrait ne pas être en mesure d'obtenir le financement de ces acquisitions à des conditions favorables, et pourrait être amenée à financer ces acquisitions à l'aide d'une trésorerie qui pourrait être allouée à d'autres fins dans le cadre des activités existantes.

Si la Société rencontrait des difficultés dans la mise en place ou dans l'exécution de sa politique de croissance externe, cela pourrait affecter sa capacité à atteindre ses objectifs financiers et à développer ses parts de marché, ce qui pourrait avoir un effet défavorable significatif sur son activité, sa situation financière, ses résultats ou ses perspectives.

4.1.5 Risques de dépendance vis-à-vis de tiers

L'accès aux matières premières et produits nécessaires à la réalisation des essais cliniques et à la fabrication des produits de la Société n'est pas garanti

Le chlorure d'hafnium constitue la principale matière première entrant dans la fabrication des nanoparticules destinées à ce jour à la réalisation de ses essais cliniques et, à terme, à la production en masse de ses futurs produits. Cette matière première n'est pas soumise à pénurie.

Même si cela n'a jamais été le cas jusqu'à présent, l'approvisionnement de la Société pourrait être réduit ou interrompu. Dans un tel cas, la Société pourrait ne pas être capable de trouver d'autres fournisseurs de matériaux ou produits de qualité acceptable, dans des volumes appropriés et à un coût acceptable. Si ses principaux fournisseurs ou fabricants lui faisaient défaut ou si son approvisionnement en produits et matériaux était réduit ou interrompu, la Société pourrait ne pas être capable de continuer de développer, produire, puis commercialiser ses produits à temps et de manière compétitive. De plus, ces matériaux et produits sont soumis à des exigences de fabrication strictes et des tests rigoureux. Des retards dans l'achèvement et la validation des installations et des procédés de fabrication de ces matériaux et produits chez les fournisseurs de la Société pourraient affecter sa capacité à terminer des essais cliniques et à commercialiser ses produits de manière rentable et dans des délais raisonnables.

Afin de prévenir de telles situations, la Société a engagé depuis 2010, une recherche systématique de seconde source d'approvisionnement. A ce jour, elle dispose donc de plusieurs sources d'approvisionnement identifiées pour ses achats de chlorure d'hafnium.

Il est précisé qu'à ce jour, la qualification des matières premières fait partie intégrante de la qualification générale du produit incombant à la Société.

Même si cela n'a jamais été le cas jusqu'à présent, dans l'hypothèse où la Société viendrait à rencontrer des difficultés dans l'approvisionnement de ces matériaux ou, si elle n'était pas en mesure de maintenir ses accords d'approvisionnement en vigueur ou, de nouer de nouveaux accords dans le futur, son activité, ses perspectives, sa situation financière, ses résultats et son développement pourraient en être significativement affectés.

La Société est dépendante de ses sous-traitants

La Société a recours à des sous-traitants, notamment pour la fabrication de lots de produits finis ou semi-finis destinés aux essais cliniques ou la réalisation de ces essais cliniques, dans la mesure où elle ne dispose pas, à ce stade de son développement, des ressources suffisantes pour assurer la fabrication des quantités de produits nécessaires à la réalisation des essais cliniques de grande échelle ou la réalisation de l'intégralité des essais cliniques requis.

Bien que la Société ait pris en compte les risques de défaillance de ses sous-traitants ou de rupture des relations contractuelles, et mis en place des mesures destinées à parer à ces risques, toute défaillance de leur part pourrait avoir des conséquences sur la durée, voire la poursuite, des essais cliniques et la qualité des données en résultant qui est soumise à des normes strictes (Bonnes Pratiques Cliniques, Bonnes Pratiques de Fabrication) imposées par les autorités de tutelle et donc retarder la commercialisation des produits.

De tels évènements pourraient avoir un effet défavorable significatif sur l'activité, les perspectives, la situation financière, les résultats et le développement de la Société notamment dans la mesure où tout changement de sous-traitants nécessiterait une nouvelle validation ce qui pourrait ainsi engendrer des coûts supplémentaires et un délai plus long que prévu pour l'obtention du marquage CE.

En 2011, la part des principaux fournisseurs et/ou prestataires dans le montant total des achats et autres charges externes de la Société a été la suivante : 13,3 % pour le premier d'entre eux, 44,0 % pour les cinq plus importants et 68,3 % pour les dix plus importants.

4.2 RISQUES JURIDIQUES

4.2.1 Risques liés au portefeuille de brevets

4.2.1.1 *La protection offerte par des brevets et autres droits de propriété intellectuelle est incertaine*

Le projet économique de la Société repose notamment sur un portefeuille de brevets et de demandes de brevets. Il n'y a aucune certitude que les demandes actuelles et futures de brevet de la Société donneront lieu à des brevets ou qu'une fois les brevets accordés, ceux-ci ne soient pas contestés, invalidés ou contournés ou qu'ils procurent une protection efficace face à la concurrence et aux brevets de tiers couvrant des composés similaires. L'absence d'une protection suffisamment étendue, l'invalidation ou le contournement de brevets pourrait avoir des effets négatifs sur la Société. En outre, le succès commercial de la Société dépendra notamment de sa capacité à développer des produits et technologies qui ne contrefassent pas de brevets de tiers. La Société ne peut être certaine d'être la première à concevoir une invention et à déposer une demande de brevet, compte tenu du fait notamment, que la publication des demandes de brevets est différée dans la plupart des pays à 18 mois après le dépôt des demandes et qu'une antériorité divulguée dans un quelconque pays du monde pourrait lui être opposée.

Il est important, pour la réussite de son activité, que la Société soit en mesure d'obtenir, de maintenir et de faire respecter ses brevets ainsi que l'ensemble de ses autres droits de propriété intellectuelle dans les pays dans lesquels elle exerce ses activités, et notamment en Europe, aux Etats-Unis et en Asie.
Par ailleurs, la Société entend continuer sa politique de protection des inventions qu'elle crée par brevet en effectuant de nouveaux dépôts aux moments qu'elle jugera opportuns.

Toutefois, il ne peut être exclu que :

- La Société ne parvienne pas à développer de nouvelles inventions brevetables.

- Les brevets de la Société soient contestés et considérés comme non valables ou que la Société ne puisse pas les faire respecter. La délivrance d'un brevet ne garantit pas sa validité et l'étendue de sa protection et des tiers pourraient mettre en cause ces deux aspects. Par ailleurs, des actions en justice ou auprès des offices et/ou juridictions compétents pourraient s'avérer nécessaires pour faire respecter les droits de propriété intellectuelle de la Société, protéger ses secrets commerciaux ou déterminer la validité et l'étendue de ses droits de propriété intellectuelle. Tout litige pourrait entraîner des dépenses considérables, influer négativement sur le résultat et la situation financière de la Société et ne pas apporter la protection recherchée. Les concurrents de la Société pourraient contester avec succès la validité de ses brevets devant un tribunal ou dans le cadre d'autres procédures. Cela pourrait réduire la portée de ces brevets, et permettre un contournement par des concurrents. En conséquence, les droits de la Société sur des brevets accordés pourraient ne pas conférer la protection attendue contre la concurrence.

- L'étendue de la protection conférée par un brevet soit insuffisante pour protéger la Société contre les contrefaçons ou la concurrence. La question de la brevetabilité des médicaments et dispositifs médicaux est très complexe et pose des problèmes juridiques, scientifiques et factuels. Il existe des tendances générales afin d'uniformiser l'approche de la brevetabilité des inventions dans le domaine de la pharmacie par les trois grands organismes de brevets mondiaux aux Etats-Unis, en Europe et au Japon. Néanmoins, il existe encore des incertitudes notamment quant à l'interprétation de la portée des revendications qui pourront être accordées, question qui relève encore du droit national. Des évolutions ou des changements d'interprétation des lois régissant la propriété intellectuelle en Europe, aux Etats-Unis ou dans d'autres pays pourraient modifier la situation juridique et le positionnement de la Société face à des concurrents. En outre, il existe encore certains pays qui ne protègent pas les droits de

propriété intellectuelle de la même manière qu'en Europe ou aux Etats-Unis, et les procédures et règles nécessaires à la défense des droits de la Société peuvent ne pas exister dans ces pays.

- Des tiers revendiquent la propriété des droits sur des brevets ou d'autres droits de propriété intellectuelle que la Société détient en propre ou en copropriété, ou sur lesquels elle serait amenée à bénéficier d'une licence. Les collaborations, contrats de prestations de service ou de sous-traitance de la Société avec des tiers exposent celle-ci au risque de voir les tiers concernés revendiquer le bénéfice de droits de propriété intellectuelle sur les inventions de la Société ou ne pas assurer la confidentialité des innovations ou perfectionnements non brevetés et du savoir-faire de la Société. Par ailleurs, la Société peut être amenée à fournir, sous différentes formes, des informations, données ou renseignements aux tiers avec lesquels elle collabore (tels que des établissements universitaires et d'autres entités publiques ou privées) concernant les recherches, le développement, la fabrication et la commercialisation de ses produits.

  Malgré les précautions, notamment contractuelles, prises par la Société avec ces entités, celles-ci pourraient revendiquer la propriété de droits de propriété intellectuelle résultant des essais effectués par leurs employés. S'agissant de copropriété de droits de propriété intellectuelle, ces entités pourraient ne pas concéder l'exclusivité d'exploitation à la Société selon des modalités jugées acceptables par celle-ci.

- Des salariés de la Société revendiquent des droits ou le paiement d'un complément de rémunération en contrepartie des inventions à la création desquelles ils ont participés.

La survenance de l'un de ces éléments concernant l'un des brevets ou droits de propriété intellectuelle pourrait avoir un effet défavorable significatif sur l'activité, les perspectives, la situation financière, les résultats et le développement de la Société, qui au jour de l'enregistrement de présent document de base, n'est toutefois confrontée à aucune de ces situations.

4.2.1.2 *Une partie de l'activité de la Société pourrait dépendre de ou violer des brevets et autres droits de propriété intellectuelle détenus par des tiers*

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

A noter qu'en général, les demandes de brevets ne sont publiées que 18 mois après leur date de priorité. Aux États-Unis, certaines demandes de brevets ne sont pas publiées avant la délivrance du brevet lui-même.

Par ailleurs, toujours aux États-Unis, le système actuellement en vigueur accorde le droit à une protection par brevet au premier inventeur et non au premier déposant de la demande de brevet comme en Europe et dans le reste du monde. Les découvertes ne font parfois l'objet d'une publication ou d'une demande de brevet que des mois, voire souvent des années plus tard. C'est pourquoi, la Société ne peut être certaine que des tiers n'aient pas été les premiers à inventer des produits, à réaliser des inventions, ou à déposer des demandes de brevet susceptibles d'interférer avec les demandes de brevets de la Société ou utilisées en lien avec les produits qu'elle commercialise.

Tout litige ou revendication intenté contre la Société, quelle qu'en soit l'issue, pourrait entraîner des coûts substantiels et compromettre sa réputation. Certains des concurrents disposant de ressources plus importantes que celles de la Société pourraient être capables de mieux supporter les coûts d'une procédure complexe. Tout litige de ce type pourrait gravement affecter la faculté de la Société à poursuivre son activité.

En cas de survenance de litiges sur la propriété intellectuelle, la Société pourrait être amenée à devoir :

- cesser de développer, vendre ou utiliser le ou les produits qui dépendraient de la propriété intellectuelle contestée,
- obtenir une licence de la part du détenteur des droits de propriété intellectuelle, licence qui pourrait ne pas être obtenue ou seulement à des conditions économiquement défavorables pour la Société.

La survenance de l'un de ces évènements concernant l'un des brevets ou droits de propriété intellectuelle pourrait avoir un effet défavorable significatif sur l'activité, les perspectives, la situation financière, les résultats et le développement de la Société qui au jour de l'enregistrement du présent document de base, n'est toutefois confrontée à aucune de ces évènements.

4.2.1.3 *La Société pourrait ne pas être en mesure de protéger la confidentialité de ses informations et de son savoir-faire*

Dans le cadre de contrats de collaborations, actuels ou futurs, de la Société avec des chercheurs d'institutions universitaires ainsi qu'avec d'autres entités publiques ou privées, des sous-traitants, ou tout tiers cocontractant, des informations et/ou des produits peuvent leur être confiés afin de conduire certains tests. Dans ces cas, la Société exige la signature d'accords de confidentialité. En effet, les technologies, procédés, savoir-faire et données propres non brevetés et/ou non brevetables sont considérés comme des secrets commerciaux que la Société tente en partie de protéger par de tels accords de confidentialité.

Il ne peut être exclu que les modes de protection des accords et/ou les savoir-faire mis en place par la Société n'assurent pas la protection recherchée ou soient violés, que la Société n'ait pas de solutions appropriées contre de telles violations, ou que ses secrets commerciaux soient divulgués à ses concurrents ou développés indépendamment par eux.

Plus particulièrement, la Société n'a aucun contrôle sur les conditions dans lesquelles les tiers avec lesquels elle contracte, ont eux-mêmes recours à des tiers, et protègent ses informations confidentielles.

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

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

La Société pourrait être exposée à des risques de mise en jeu de sa responsabilité lors du développement clinique ou de l'exploitation commerciale de ses produits, en particulier la responsabilité du fait des produits, liée aux essais, à la fabrication et à la commercialisation de produits thérapeutiques chez l'homme et/ou chez l'animal. Sa responsabilité pourrait ainsi être engagée par des patients participant aux essais cliniques dans le cadre du développement des produits thérapeutiques testés et des effets secondaires inattendus résultant de l'administration de ces produits. Des plaintes pénales ou des poursuites judiciaires pourraient également être déposées ou engagées contre la Société par des patients, les agences réglementaires, des sociétés pharmaceutiques et tout autre tiers utilisant ou commercialisant ses produits. Ces actions peuvent inclure des réclamations résultant d'actes de ses partenaires, licenciés et sous-traitants, sur lesquels la Société n'exerce pas ou peu de contrôle. La Société ne peut garantir que sa couverture d'assurance actuelle (se référer au paragraphe 4.4 « Assurances et couverture des risques ») soit suffisante pour répondre aux actions en responsabilité qui pourraient être engagées contre elle, ou pour répondre à une situation exceptionnelle ou inattendue. Si sa responsabilité ou celle de ses partenaires, licenciés et sous-traitants était ainsi mise en cause, si elle-même ou si ses partenaires, licenciés et sous-traitants n'étaient pas en mesure d'obtenir et de maintenir une couverture d'assurance appropriée à un coût acceptable, ou de se prémunir d'une manière quelconque contre des actions en responsabilité, ceci aurait pour conséquence d'affecter

gravement la commercialisation des produits de la Société et plus généralement de nuire à ses activités, ses résultats, sa situation financière et ses perspectives de développement.

4.2.3 L'activité de la Société est soumise à un cadre réglementaire de plus en plus contraignant

Dans le monde entier, l'industrie pharmaceutique est confrontée à une évolution permanente de son environnement réglementaire et à la surveillance accrue de la part des autorités compétentes et du public qui exigent davantage de garanties quant à la sécurité et l'efficacité des médicaments. Par ailleurs, les mesures d'incitation à la recherche se trouvent réduites.

Les autorités de santé et notamment la Food and Drug Administration (FDA) aux Etats-Unis ont imposé des exigences de plus en plus lourdes en terme de volume de données demandées afin de démontrer l'efficacité et la sécurité d'un produit. Ces exigences ont réduit le nombre de produits autorisés. Les produits commercialisés font en outre l'objet d'une réévaluation régulière du rapport bénéfice/risque après leur autorisation. La découverte tardive de problèmes non décelés au stade de la recherche peut conduire à des restrictions de commercialisation, à la suspension ou au retrait du produit et à un risque de contentieux accru.

Dans la mesure où de nouvelles réglementations entraînent une augmentation des coûts d'obtention et de maintien des autorisations de commercialisation des produits ou limitent la valeur économique d'un nouveau produit pour son inventeur, les perspectives de croissance de l'industrie pharmaceutique et médicale et de la Société pourraient s'en trouver réduites.

Par ailleurs, toute étude clinique est soumise à l'accord préalable des autorités de santé des pays dans lesquels il est prévu de mener l'étude et de comités d'éthique ; un avis négatif pourrait entraver ou stopper le programme de développement clinique de la Société.

De même, la Société réalise dans le cadre des études menées, un suivi des données et de la sécurité qui pourrait le cas échéant, conduire la Société à décider de l'arrêt prématuré, définitif ou non, du développement des produits.

De plus, en fonction des informations qui leur seraient communiquées en cours d'étude, notamment sur la survenue d'évènements indésirables graves, les autorités de santé pourraient décider de la suspension ou de l'arrêt prématuré de l'étude.

Enfin, alors qu'en Europe, les produits développés par la Société relèvent de la règlementation applicables aux « Dispositifs médicaux de classe III », il ne peut être exclu que la survenance récente de plusieurs scandales sanitaires conduisent les autorités compétences à reconsidérer cette classification, et à les requalifier en médicaments. Dans un tel cas, leur développement clinique s'inscrirait dans un cadre plus complexes, et donc plus long et plus coûteux que celui anticipé à ce jour.

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

4.3 RISQUES LIES A L'ORGANISATION DE LA SOCIETE

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

Le succès de la Société dépend largement du travail et de l'expertise des membres de son équipe dirigeante. Bien que la Société ait conclu une assurance dite « homme clef » (police d'assurance invalidité permanente et décès) pour le président du directoire et le directeur général, l'indisponibilité momentanée ou définitive de ces personnes, ou des personnes de l'équipe de recherche pourrait altérer la capacité de la Société à atteindre ses objectifs, notamment, en la privant de leur savoir-faire et de leurs capacités techniques.

Par ailleurs, la Société aura besoin de recruter de nouveaux cadres dirigeants et du personnel scientifique qualifié pour le développement de ses activités et au fur et à mesure que la Société s'étendra dans les domaines qui nécessiteront un surcroît de compétences, tels que la fabrication, l'assurance qualité, les affaires réglementaires, les affaires médicales et à terme, la commercialisation.

La Société est en concurrence avec d'autres sociétés, organismes de recherche et institutions académiques pour recruter et retenir les personnels scientifiques, techniques et de gestion hautement qualifiés. Dans la mesure où cette concurrence est très intense, la Société pourrait ne pas être en mesure d'attirer ou de retenir ces personnels clés à des conditions qui soient acceptables d'un point de vue économique.

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

4.3.2 Le développement de la Société dépendra de sa capacité à gérer sa croissance

Dans le cadre de sa stratégie de développement, la Société devrait être amenée à recruter du personnel supplémentaire et développer ses capacités opérationnelles, ce qui pourrait fortement mobiliser ses ressources internes. A cet effet, la Société devra notamment :

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

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

4.4 ASSURANCES ET COUVERTURE DES RISQUES

La Société a mis en place une politique de couverture des principaux risques assurables avec des montants de garantie qu'elle estime compatibles avec la nature de son activité. Le montant des charges supportées par la Société au titre de l'ensemble des polices d'assurances s'élevait respectivement à 57,7 K€, 51,5 K€ et 27,7 K€ au cours des exercices clos les 31 décembre 2011, 2010 et 2009.

Compte tenu de la spécificité de ses activités concentrées à ce stade sur la recherche et le développement, la quantification des risques éventuels en l'absence d'une sinistralité directe ou d'indicateurs de sinistralité dans son secteur d'activité, rend difficile la détermination d'un montant de garantie, notamment en matière de responsabilité civile mais la Société estime que les polices d'assurance décrites ci-dessous couvrent de manière adaptée les risques inhérents à ses activités et que sa politique d'assurance est cohérente avec les pratiques dans son secteur d'activités. La Société n'envisage pas de difficultés particulières pour conserver, à l'avenir, des niveaux d'assurance adaptés dans la limite des conditions et des capacités du marché.

Les polices dont bénéficie la Société sont résumées ci-après :

Police d'assurance/ Risques couverts	Assureur	Montant des garanties	Expiration
Hommes clé			Renouvelable annuellement par tacite reconduction au 1er août
Risques couverts pour Laurent LEVY:			
- Décès	GENERALI	1 060 230 €	
- Invalidité permanente et totale		1 060 230 €	
Risques couverts pour Kadder BOUSSAHA			
- Décès	ACTE VIE	500 000 €	au 1er janvier 2013 et renouvellement par signature d'avenant
- Invalidité permanente et totale		500 000 €	
Multirisque industrielle	GENERALI		
Garantie de dommages aux biens dont:			
- Bâtiment		350 000 €	
- Matériel		1 500 000 €	
- Marchandises		60 000 €	
- Frais et Pertes		300 000 €	
- Responsabilité civile suite incendie, explosions, évènements etc.		724 774 €	
-Responsabilité civile du locataire à l'égard du propriétaire		250 000 €	
- Responsabilité civile du locataire à l'égard des tiers		424 774 €	
- Vol (Matériel Marchandises)		25 000 €	Contrat annuel renouvelable par tacite reconduction au 1er janvier
- Vol (Frais et Pertes)		8 471 €	
- Dommages électriques		25 000 €	
- Matériel bureautique et informatique		194 584 €	
- Bris des glaces et des enseignes lumineuses		11 471 €	
- Dommages matériels aux machines		100 000 €	
Protection Financière			
- Marge brute		1 398 000 €	
- Frais supplémentaires additionnels		100 000 €	
- Honoraires d'experts protection financière		22 414 €	
Dommages directs et pertes d'exploitation		50 000 €	
Responsabilité des dirigeants	AIG EUROPE	Plafond: 2 000 000 €	
Responsabilité civile			Renouvelable annuellement par tacite reconduction au 17 mars
Faute professionnelle			
Réclamations liées aux rapports sociaux			
Prestations de consultants en gestion de crise			
Frais de défense dans le cadre des réclamations conjointes			
Faute non séparable des fonctions de dirigeants personnes physiques			
Déplacements professionnels des dirigeants			
Fonds de prévention des difficultés d'entreprise			

Police d'assurance/ Risques couverts	Assureur	Montant des garanties	Expiration
Responsabilité Civile Professionnelle	CHUBB		
Responsabilité civile exploitation			
- Tous dommages		3 500 000 €	Renouvelable
dont:			annuellement
- Faute inexcusable		300 000 €	
- dommages matériels et immatériels		1 500 000 €	
- dommages résultant de pollution accidentelle		300 000 €	au 24 septembre
Responsabilité civile professionnelle		1 000 000 €	
Responsabilité civile professionnelle recherches biomédicales	CHUBB		
Essai Clinique Phase I monobras - NBTXR3			Date prévisionnelle
- Tous préjudices confondus		6 000 000 €	d'échéance au
- par victime		1 000 000 €	31 dec 2013
Essai Clinique Phase I Open Label, feasibility & Safety - NBTXR3			Date prévisionnelle
- Tous préjudices confondus		6 000 000 €	d'échéance au
- par victime		1 000 000 €	31 dec 2013
Expédition & Transport des marchandises	ACE EUROPE		
			Renouvelable
Expédition aérienne		200 000 €	annuellement
Expédition terrestre		200 000 €	par tacite
par lieu de séjour et/ou transit		200 000 €	reconduction
			au 9 juillet
Déplacements professionnels des personnels	AIG GROUP		
La société a souscrit une assurance au profit de tout salarié, mandataire			Renouvelable
social, dirigeant, administrateur, ou toute personne en mission.			annuellement
- Risques aériens		25 000 000 €	par tacite
- Risques terrestres		50 000 000 €	reconduction
L'assurance couvre les notamment dommages suivants:			au 1er janvier
- Décès, invalidité, frais médicaux			
- Frais d'annulation,			
- Rappatriement			
- Enlèvement, évacuation politique			
- Responsabilité cicile à l'étranger			

4.5 RISQUES LIES AUX CONTENTIEUX AUXQUELS LA SOCIETE EST PARTIE

A la date d'enregistrement du présent document de base, il n'existe pas de procédure administrative, pénale, judiciaire ou d'arbitrage, y compris toute procédure dont la Société a connaissance qui est en suspens ou dont elle est menacée, susceptible d'avoir, ou ayant eu au cours des 12 derniers mois un effet défavorable significatif sur la Société, son activité, sa situation financière, ses résultats ou son développement.

4.6 RISQUES FINANCIERS

Les données comptables mentionnées dans le présent paragraphe sont issues des comptes annuels de la Société retraités en normes IFRS au titre des exercices 2011, 2010 et 2009. Le lecteur peut se référer également aux notes 5.3.1 et 5.24 des notes annexes des comptes mentionnés ci-dessus et insérés au paragraphe 20.3 du présent document de base.

4.6.1 Risques liés aux pertes historiques

La Société a un historique de pertes d'exploitation, pertes qui pourraient perdurer.

Depuis sa création en 2003, la Société a enregistré chaque année des pertes opérationnelles. Au 31 décembre 2011, sur la base des comptes retraités selon le référentiel IFRS, ses pertes nettes cumulées (report à nouveau inclus) s'élevaient à 14.905.690 euros dont une perte nette de 5.246.578 euros au titre de l'exercice clos au 31 décembre 2011. Ces pertes résultent principalement des dépenses engagées dans le cadre du développement de la technologie basée sur les nanoparticules et du programme préclinique et du lancement de l'étude pilote relative au dispositif NBTXR3.

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

- du programme d'études précliniques et de l'étude clinique pilote en cours ;
- de la nécessité d'entreprendre de nouveaux essais cliniques pour aborder de nouvelles applications en oncologie ;
- de l'ensemble des démarches qu'il y aura lieu d'engager en vue de l'obtention des marquages CE et/ou autorisations de mises sur le marché et de dossiers de demandes d'accès des produits au remboursement ;
- de l'accroissement des exigences réglementaires encadrant la fabrication de ses produits ;
- des dépenses marketing et ventes à engager en fonction du degré d'avancement de développement des produits ;
- de la poursuite d'une politique de recherche et développement active pouvant le cas échéant, passer par l'acquisition de nouvelles technologies, produits ou licences.

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

4.6.2 Risque de liquidité et besoin de financement complémentaire

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

Depuis sa création, la Société a financé sa croissance par un renforcement de ses fonds propres par voie d'augmentations de capital successives, d'émission d'obligations remboursables en actions, d'obtention de subventions et aides publiques à l'innovation et de remboursement de créances de Crédit Impôt Recherche mais n'a jamais eu recours à des emprunts bancaires. En conséquence, la Société n'est pas exposée à un risque de liquidité résultant de la mise en œuvre éventuelle de clauses de remboursement anticipé de tels emprunts.

D'importants efforts de recherche et de développement et de dépenses liées à des études cliniques ont été engagés depuis le démarrage de l'activité de la Société, ce qui a généré des flux de trésorerie opérationnels négatifs jusqu'à ce jour. Les flux de trésorerie liés aux activités opérationnelles de la Société se sont élevés respectivement à (4.873.227) euros, (4.178.930) euros et (1.648.193) euros pour les exercices clos les 31 décembre 2011, 2010 et 2009.

La Société continuera dans le futur d'avoir des besoins de financement importants pour le développement de sa technologie, la poursuite de son programme de développement clinique ainsi qu'à l'avenir pour la production et la commercialisation de ses produits. Il se pourrait que la Société se trouve dans l'incapacité d'autofinancer sa croissance ce qui la conduirait à rechercher d'autres sources de financement, en particulier par le biais de nouvelles augmentations de capital.
Le niveau des besoins de financement de la Société et leur échelonnement dans le temps dépendent d'éléments qui échappent largement au contrôle de la Société tels que :

- des coûts plus élevés et des progrès plus lents que ceux anticipés pour ses programmes de recherche et de développement et d'études cliniques ;
- des coûts de préparation, de dépôt, de défense et de maintenance de ses brevets et autres droits de propriété intellectuelle ;
- des coûts plus élevés et des délais plus longs que ceux anticipés pour l'obtention des autorisations réglementaires de mise sur le marché de ses produits ainsi que de leur accès au remboursement, y compris le temps de préparation des dossiers de demandes auprès des autorités compétentes ; et
- des opportunités nouvelles de développement de nouveaux produits ou d'acquisition de technologies, de produits ou de sociétés.

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

- retarder, réduire ou supprimer le nombre ou l'étendue de son programme d'essais précliniques et cliniques ;
- accorder des licences sur ses technologies à des partenaires ou des tiers ; ou
- conclure de nouveaux accords de collaboration à des conditions moins favorables pour elle que celles qu'elle aurait pu obtenir dans un contexte différent.

Au 31 décembre 2011, la Société disposait de 898.523 euros de trésorerie et équivalents de trésorerie.

Au cours du 1er semestre 2012, la Société a:

- procédé, en mars 2012, à une augmentation de capital pour un montant de 999.600 € ;
- encaissé le 30 avril 2012 un montant de 1 M€ correspondant à l'aide OSEO octroyée en novembre 2011 mais qui était conditionnée par une levée de fonds préalable réalisée en mars 2012 comme indiqué ci-dessus (se reporter au paragraphe 9.3.4 du présent document de base) ;
- réalisé l'émission d'un emprunt obligataire remboursable en actions à hauteur de 1,5 M€ le 4 mai 2012 (se reporter au paragraphe 21.1.4.3 du présent document de base).

Après prise en compte de ces trois nouvelles sources de financements et compte tenu principalement du flux net de trésorerie négatif liés aux activités opérationnelles dégagé au cours du 1er semestre 2012, la trésorerie au 30 juin 2012 s'établit à 1.050,7 K€.

Au regard de sa trésorerie disponible le 30 juin 2012 mentionnée ci-dessus et compte tenu :

- des deux financements encaissés le 21 août 2012 pour un montant total de 1 832,6 K€ à savoir :
  - la somme de 710.003 € (contrevaleur de 1 MUSD) correspondant au paiement initial (« *upfront payment* ») à la suite de la signature de l'accord de licence avec la société PharmaEngine le 6 août 2012 (se reporter aux paragraphes 12.1 et 22.4 du présent document de base), et
  - le remboursement du crédit impôt recherche constaté au titre de 2011 pour l'intégralité de son montant soit 1.122.597 €,
- du remboursement effectué le 2 juillet 2012 à hauteur de 77,5 K€ relatif à l'échéance du 30 juin 2012 des deux aides OSEO décrites au paragraphe 9.3.4 du présent document de base, et
- des échéances à venir les 30 septembre 2012 et 31 décembre 2012 relatives aux dites aides OSEO pour un montant total de 155,0 K€,

la Société a procédé à une revue spécifique de son risque de liquidité et considère 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 janvier 2013.

Pour mémoire, à la date d'arrêté des comptes établis selon le référentiel IFRS, la Société estimait ne pas être exposée à un risque de liquidité avant la fin du mois de septembre 2012 (se référer à la note 5.3.1 de l'annexe aux comptes établis selon le référentiel IFRS pour les exercices clos les 31 décembre

2011, 2010 et 2009 présentés au paragraphe 20.3.1 du présent document de base). Ce point avait conduit les commissaires aux comptes à faire l'observation suivante : « Sans remettre en cause l'opinion exprimée ci-dessus, nous attirons votre attention sur la note 5.3.1 « Base de préparation des états financiers» de l'annexe qui expose la situation financière de la société au 31 décembre 2011 ainsi que les mesures annoncées par la direction pour permettre à la société de couvrir ses besoins de trésorerie. »

Le directoire a d'ores et déjà pris les mesures suivantes pour assurer le financement nécessaire à la période postérieure : (i) préparation d'une introduction en bourse des actions de la Société sur le marché Euronext Paris avec une levée de fonds concomitante au cours de l'exercice 2012 si les conditions de marché le permettent, ces capitaux devant permettre à la Société de poursuivre ses activités jusqu'à l'obtention du marquage CE sur le produit NBTXR3 pour l'application relative au cancer du foie HCC devant intervenir en 2017, toutefois le montant de cette levée étant encore inconnu, elle ne peut en être certaine. En tout état de cause, la Société ne s'interdit aucunement, en cas de réalisation de l'introduction en bourse de faire à nouveau appel au marché et (ii) poursuivre une recherche d'investisseurs dans le cadre d'un placement privé au cas où les conditions de marché ne permettraient pas de réaliser l'introduction en bourse envisagée et enfin, (iii) poursuivre une recherche en vue de conclure des accords industriels relatifs à l'utilisation des licences et brevets détenus par la Société.

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

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

4.6.3 Risques liés au crédit d'impôt recherche

Pour financer ses activités, la Société a également opté pour le Crédit d'Impôt Recherche (« CIR »), qui consiste pour l'Etat à offrir un crédit d'impôt aux entreprises investissant significativement en recherche et développement. Les dépenses de recherche éligibles au CIR incluent, notamment, les salaires et traitements, les amortissements du matériel de recherche, les prestations de services sous-traitées à des organismes de recherche agréés (publics ou privés) et les frais de propriété intellectuelle. La Société a reçu le remboursement par le Trésor Public du crédit d'impôt recherche des années 2009, 2010 et 2011 au cours de l'année suivant la clôture des exercices concernés. Au titre du crédit impôt recherche qui sera constaté au titre de 2012 et les années à venir, il ne peut être exclu que les services fiscaux remettent en cause les modes de calcul des dépenses de recherche et développement retenus par la Société ou que le CIR soit remis en cause par un changement de réglementation ou par une contestation des services fiscaux alors même que la Société se conforme aux exigences de documentation et d'éligibilité des dépenses. Si une telle situation devait se produire, cela pourrait avoir un effet défavorable sur les résultats, la situation financière et les perspectives de la Société.

4.6.4 Risques liés à l'utilisation future des déficits reportables

Au 31 décembre 2011, après prise en compte de la perte nette dégagée sur l'exercice, la Société dispose d'un déficit reportable s'élevant à 19.358.183 euros. A ce jour, ce déficit est indéfiniment reportables sur les bénéfices futurs.

En France, l'imputation de ces déficits est plafonnée à 60% du bénéfice imposable de l'exercice, cette limitation est applicable à la fraction des bénéfices qui excède 1 million d'euros. Le solde non utilisé du déficit reste reportable sur les exercices suivants, et est imputable dans les mêmes conditions sans limitation dans le temps.

Il ne peut être exclu que les évolutions fiscales à venir en matière de fiscalité des sociétés viennent à remettre en cause, pour toute ou partie, la possible imputation de ces déficits antérieurs sur les bénéfices futurs ou à limiter dans le temps, leur imputation.

4.6.5 Risques liés à l'accès à des avances publiques

Depuis sa création, la Société a bénéficié de quatre aides remboursables à l'innovation accordées par OSEO :

- une première aide OSEO-Anvar « Programme Eurêka » de 290.000 € pour un programme de recherche : « Nanotobio » a été obtenue en juin 2004. Avec le remboursement de la dernière échéance de 110.000 euros intervenu au cours de l'exercice clos le 31 décembre 2011, cette aide a été intégralement remboursée à fin 2011 ;

- une deuxième aide OSEO a été obtenue en mars 2009 pour un montant de 450.000 € dans le cadre d'un programme de développement préclinique d'un nouvel outil thérapeutique issu des nanotechnologies pour le traitement des cancers ;

- une troisième aide OSEO d'un montant de 500.000 € a été obtenue en mars 2010 pour le développement préclinique d'un nouvel outil thérapeutique issu des nanotechnologies pour le traitement des cancers : fin des essais précliniques, production de lots aux normes GMP ;

- une quatrième avance OSEO d'un montant de 1.000.000 € été notifiée à la Société en novembre 2011 dans le cadre d'un programme d'innovation portant sur un essai clinique de phase 1, ouvert, monobras, évaluant la tolérance et la faisabilité de l'implémentation intratumorale par injection du produit NBTXR3 – ou d'un de ses dérivés – activé par radiothérapie externe chez des patients ayant un sarcome des tissus mous des membres.

Le détail de ces aides dont leurs échéanciers de remboursement et d'encaissements est présenté au paragraphe 9.3.4 du présent document de base.

4.6.6 Risque de change

La Société est exposée à un risque de change très peu significatif inhérent à une partie de ses approvisionnements réalisés aux Etats-Unis et facturés en dollars américains. Au titre de l'exercice 2011, la perte nette de change s'est établie à 98 euros contre une perte de change de 109 euros au titre de l'exercice 2010.

Au regard de ces montants peu significatifs, la Société n'a pas pris, à ce stade, de disposition de couverture afin de protéger son activité contre les fluctuations des taux de change. La Société ne peut exclure qu'une augmentation importante de son activité, notamment aux Etats-Unis, ne résulte dans une plus grande exposition au risque de change et devrait alors envisager de recourir à une politique adaptée de couverture de ces risques.

4.6.7 Risque de crédit

La Société exerce une gestion prudente de sa trésorerie disponible. La trésorerie et équivalents comprennent les disponibilités et les instruments financiers courants détenus par la Société (essentiellement des valeurs mobilières de placement ainsi que des produits monétaires structurés à échéance fixe). Au 31 décembre 2011, les disponibilités et valeurs mobilières de placement détenues par la Société étaient placées dans des produits ayant une maturité inférieure à 3 mois. Il ne subsiste plus de dépôts à terme à la date du présent document de base.
Par ailleurs, le risque de crédit lié à la trésorerie, aux équivalents de trésorerie et aux instruments financiers courants n'est pas significatif au regard de la qualité des institutions financières cocontractantes. (Se reporter au paragraphe 5.24.3 de l'annexe aux comptes retraités selon le

référentiel IFRS et insérés au paragraphe 20.3.1 du présent document de base). La Société n'a par ailleurs souscrit aucun endettement bancaire à la date du présent document de base.

4.6.8 Risque de taux d'intérêt

La seule exposition au risque de taux d'intérêt est relative à la rémunération des titres de placement.

A ce jour, la Société n'a aucune dette soumise à intérêt. Les flux de remboursement de ses dettes ne sont pas soumis à un risque de taux.

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

4.6.9 Risque de dilution

Depuis sa création, la Société a émis ou attribué des bons de souscription d'actions (BSA) et des bons de souscription de parts de créateur d'entreprise (BSPCE). A la date du présent document de base, hors prise en compte de la dilution qui résultera du remboursement en actions des obligations remboursables en actions décrites au paragraphe 21.1.4.3 du présent document de base) dont le montant ne peut être déterminé à ce jour dans la mesure où le prix de remboursement sera égal au futur Prix d'Introduction, l'exercice intégral de l'ensemble des instruments donnant accès au capital attribués et en circulation à ce jour permettrait la souscription de 2.494.220 actions nouvelles (après prise en compte de la division de la valeur nominale des actions par 5 décidé par l'assemblée générale de la Société réunie le 4 mai 2012), générant alors une dilution égale à 23,65% sur la base du capital pleinement dilué.

Comme expliqué au paragraphe 21.1.4 du présent document de base détaillant les BSPCE et BSA attribués à ce jour, et plus particulièrement au paragraphe 21.1.4.4, l'exercice de plus de 72,2% des instruments dilutifs existants est directement lié à la performance boursière de l'action. La dilution issue des instruments non liés à l'évolution du cours de bourse représente une dilution maximum de 7,9% sur la base du capital et des droits de vote pleinement dilués. Elle pourrait être portée à un maximum de 23,65% dans l'hypothèse d'une multiplication par 15 du cours d'introduction en bourse.

Il est rappelé que les calculs ci-dessus ne prennent pas en compte les BSA dits « *BSA ratchet* » qui deviendront caducs au jour de la première cotation des actions.

En outre, comme expliqué au paragraphe 17.2 du présent document de base, il est d'ores et déjà prévu une fois la Société cotée de procéder à l'attribution de 55.000 BSPCE au profit de Madame Elsa Borghi et de 45.000 BSA au profit de Monsieur Bernd Muehlenweg, tous deux étant membres du directoire. L'exercice intégral de ces valeurs mobilières donnant accès au capital pourrait conduire à la création de 100.000 actions supplémentaires. La dilution totale passerait alors de 23,65% à 24,36%.

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

De même, le recours à des financements complémentaires moyennant l'émission de nouvelles actions tel que décrit au paragraphe 4.6.2 ci-dessus, pourrait entraîner une dilution supplémentaire pour les actionnaires actuels et futurs de la Société.

4.6.10 Risques liés à la crise économique et financière

La Société exerce ses activités dans certaines zones géographiques où l'équilibre des comptes publics, les monnaies locales ou bien les taux d'inflation pourraient être affectés par cette crise, ce qui pourrait éroder la compétitivité locale des produits de la Société par rapport à des concurrents opérant dans ces monnaies, ou bien affecter négativement dans ces zones les marges de la Société lorsqu'elle facture dans les devises locales ou compromettre le recouvrement de ses créances auprès d'acteurs publics ou privés avec lesquels la Société conduit son activité.

De surcroît, dans certaines zones géographiques, les patients autofinancent l'achat de leurs médicaments en l'absence de systèmes organisés de couverture sociale, et pourraient voir leurs ressources financières réduites du fait de la crise financière. Enfin, dans les pays qui assurent une couverture sociale publique ou privée des dépenses de santé, l'impact de la crise financière pourrait pousser les organismes payeurs à accroître la pression qu'ils exercent sur les prix des médicaments, augmenter la participation financière des patients ou devenir plus sélectifs sur leurs critères de remboursement. L'ensemble de ces risques pourrait affecter à l'avenir la capacité de la Société à atteindre ses objectifs financiers.

4.7 RISQUES INDUSTRIELS

4.7.1 Utilisation de matières dangereuses

L'activité de la Société pourrait impliquer l'entreposage, la manipulation, l'utilisation et le traitement contrôlés de matières dangereuses (notamment des substances radioactives), de toxines, d'agents chimiques et biologiques. Il existe donc non seulement des risques environnementaux liés à la contamination de l'environnement mais aussi des risques en termes de santé (maladies professionnelles) liés à la manipulation par les salariés de la Société de produits actifs ou de produits toxiques lors de la recherche et de la fabrication. Ces risques existent aussi pour les tiers avec lesquels la Société travaille. Toute réclamation concernant la manutention, l'entreposage ou le traitement impropre de ces matières pourrait se révéler onéreuse.

Bien que la Société estime que les mesures de sécurité qu'elle prend au titre de la manutention et du traitement des diverses matières nécessaires à son activité satisfont aux normes prescrites par les lois et règlements en vigueur et permettent à ses salariés et sous-traitants d'exercer leur activité dans de bonnes conditions d'environnement, de santé et de sécurité, le risque de contamination accidentelle ou de maladies professionnelles lié à la manipulation de matières dangereuses ne peut être complètement éliminé. Dans le cas d'un accident, la Société pourrait être tenu pour responsable de tous dommages en résultant et la responsabilité encourue pourrait excéder le plafond des assurances souscrites par la Société, voire ne pas être couverte par celles-ci.

4.7.2 Dépendance vis-à-vis de l'outil de production

La Société dépend de son outil de production développé en interne pour la fabrication des nanoparticules et mis à disposition chez un sous-traitant. La Société n'a aucun contrôle sur les mesures de protection aujourd'hui mise en place par ses sous-traitants.

Toute interruption de la production pourrait avoir une incidence défavorable significative sur l'activité la Société, sa situation financière et ses résultats.

La Société a engagé une démarche consistant à mettre en place un système de contrôle des sous-traitants et des fournisseurs comprenant notamment la signature par les deux parties d'un cahier des charges des produits et/ou services qu'ils lui fournissent, un droit d'audit ainsi qu'un accès à toutes les données générées dans le cadre des prestations réalisées pour Nanobiotix.

5 INFORMATIONS CONCERNANT LA SOCIETE

5.1 HISTOIRE ET EVOLUTION DE LA SOCIETE

5.1.1 Dénomination sociale de la Société

La Société a pour dénomination sociale : NANOBIOTIX.

5.1.2 Lieu et numéro d'enregistrement de la Société

La Société a été inscrite auprès du registre du commerce et des sociétés de Paris le 4 mars 2003 sous le numéro 447 521 600.

5.1.3 Date de constitution et durée

La Société a été constituée pour une durée de 99 ans s'achevant le 4 mars 2102, sauf dissolution anticipée ou prorogation.

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

Initialement constituée sous forme de société à responsabilité limitée, la Société a été transformée en société anonyme à directoire et conseil de surveillance par décision de l'assemblée générale des associés réunie le 27 mai 2004.

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

Le siège social de la Société est situé au 60, avenue Wattignies, 75012 Paris. Les coordonnées de la Société sont les suivantes :

Téléphone : + 33 (0) 1 40 26 04 70
Fax : + 33 (0) 1 40 26 04 44
Site Internet : www.nanobiotix.com
Adresse courriel: contact@nanobiotix.com

5.1.5 Évènements marquants dans le développement de la société

2003

- Création de la Société ;

2004

- Mai : 1er tour de financement à hauteur de 241 K€ ;

2005

- Réalisation d'une seconde levée de fonds pour un montant total de près de 650 K€ libéré en deux temps (325 K€ en avril 2005 et un montant identique en novembre 2005) ;

2006

- Novembre : réalisation d'un nouveau tour de financement pour un montant total d'environ 3 M€ ayant notamment permis l'entrée au capital de nouveaux actionnaires (OTC et Matignon Investissements) ;

2008

- Nouveau tour de financement à hauteur de 1,1 M€ afin d'accompagner le développement de l'activité ;

2009

- Mars : obtention d'une aide remboursable OSEO d'un montant de 450 K€ ;

2010

- Avril : réalisation d'un 5ème tour de financement au second trimestre pour un montant total de 10,9 M€ ;
- Novembre : obtention d'une aide remboursable OSEO d'un montant de 500 K€ ;

2011

- Août : autorisation de l'Afssaps pour la réalisation de la première étude de Phase I (étude pilote) chez l'homme pour l'indication des sarcomes des tissus mous, à l'institut Gustave Roussy ;
- Novembre : démarrage du traitement du 1er patient recruté au sein de l'étude ;
- Novembre : obtention d'une 4ème aide remboursable OSEO à hauteur de 1 M€ encaissée le 30 avril 2012.

2012

- Février : financement complémentaire de 1 M€ auprès d'actionnaires existants ;
- Avril : recrutement du 4ème patient au sein de l'étude pilote de phase I ;
- Mai : émission d'un emprunt obligataire remboursable en actions à hauteur de 1,5 M€
  recrutement du 5ème patient au sein de l'étude pilote de phase I ;
- Août : accord de licence avec PharmaEngine prévoyant un paiement initial *(« upfront payment »)* de 1 MUSD (environ 0,71 M€) à la signature,
  recrutement du 6ème patient au sein de l'étude pilote de phase I.

5.2 INVESTISSEMENTS

5.2.1 Principaux investissements réalisés depuis 2009

Au titre de la période présentée, les principaux investissements relatifs à l'activité de la Société ont été les suivants :

Investissements bruts - Nanobiotix SA (Normes IFRS, en €)	Exercice 2011 12 mois	Exercice 2010 12 mois	Exercice 2009 12 mois
Immobilisations incorporelles	18 474	694	1 320
Immobilisations corporelles	41 561	243 868	95 580
Immobilisations financières	21 000	19 000	
TOTAL	**81 035**	**263 562**	**96 900**

Toutes les dépenses de recherche et développement préclinique et clinique étant comptabilisées en charges jusqu'à l'obtention des autorisations de mises sur le marché, les principaux investissements des trois derniers exercices sont essentiellement relatifs à l'acquisition de matériel de laboratoire et, de manière plus accessoire, de matériel informatique et de bureau. Se reporter au paragraphe 5.3.2.1 de l'annexe aux comptes retraités selon le référentiel IFRS et insérés au paragraphe 20.3.1 du présent document de base.

Les immobilisations incorporelles sont relatives à des acquisitions de logiciels.

Les immobilisations corporelles comprennent à la fois des acquisitions de matériel technique à hauteur respective de 27.751 €, 36.730 € et 88.955 € en 2011, 2010 et 2009, le solde des montants étant relatifs à des acquisitions de matériel de bureau et informatique rendues nécessaires par l'accroissement des effectifs de la Société.

Les immobilisations financières ne concernent que des dépôts de garantie liés au contrat de bail du siège social de la Société.

5.2.2 Principaux investissements en cours de réalisation

Depuis le début de l'exercice 2012, les investissements réalisés sont de même nature et d'un ordre de grandeur comparable à ceux de la période présentée.

5.2.3 Principaux investissements envisagés

La Société ne prévoit pas, à ce jour, de réaliser d'investissements significatifs pour les années à venir et pour lesquels les organes de direction de la Société ont pris des engagements fermes.

6 APERCU DES ACTIVITES

6.1 PRESENTATION GENERALE DE NANOBIOTIX

6.1.1 Une approche révolutionnaire du traitement du cancer

Société française créée en mars 2003, Nanobiotix est devenue un des acteurs de référence de la nanomédecine intervenant dans le domaine du traitement du cancer.

Le cancer est une cause majeure de décès dans le monde dont l'incidence n'a cessé de croître depuis 1980. Selon l'Organisation mondiale de la santé (« OMS »), il y aura plus de 15 millions de nouveaux cas de cancer en 2020.
Plus de 90 % des décès liés au cancer sont déterminés par l'expansion des cellules malignes aux organes vitaux, appelée métastase. En soi, cela indique l'importance des efforts thérapeutiques qui doivent être déployés pour prévenir cette invasion. C'est pourquoi les groupes pharmaceutiques et les sociétés de biotechnologie investissent significativement dans la recherche afin de mettre au point des traitements spécifiques capables de détruire les tumeurs primitives et les tumeurs secondaires qui ont envahi d'autres organes.

En cancérologie actuelle, le traitement local, c'est-à-dire celui de la tumeur maligne dans sa niche, est dominé par deux grandes approches que sont la chirurgie et la radiothérapie, utilisées indépendamment ou en association.

La radiothérapie est un traitement local par excellence, largement utilisé dans la plupart des indications d'oncologie depuis des décennies. Environ 50 à 60% des patients atteints de cancer reçoivent un traitement par radiothérapie à une étape de leur parcours de soin. La radiothérapie est en effet reconnue pour son efficacité dans le traitement local des tumeurs cancéreuses.

Cependant, malgré les avancées technologiques au niveau des équipements, des logiciels de traitement des données et des techniques d'irradiation, issus des contributions des grands groupes industriels, la plupart des systèmes de radiothérapie disponibles dans le commerce présentent des limites significatives qui restreignent la capacité des cliniciens à proposer le traitement le plus efficace dans la mesure où les rayons doivent passer à travers les tissus sains pour atteindre la cible tumorale. Ainsi, de nombreux patients atteints d'un cancer ne reçoivent pas les doses requises pour la destruction tumorale, ne répondent pas ou répondent insuffisamment aux traitements, ou développent des résistances à ces traitements. Accroître l'efficacité de la radiothérapie requiert de pouvoir augmenter la dose dans la tumeur sans l'augmenter dans les tissus sains. Résoudre cette contradiction permettrait d'améliorer largement l'efficacité de la radiothérapie et probablement de changer l'efficacité générale du traitement du cancer.

Forte de sa position clé dans le domaine de la nanomédecine, Nanobiotix est partie du principe que les nanotechnologies pourraient apporter des réponses à ces besoins thérapeutiques non satisfaits. Le projet de Nanobiotix a pour objectif d'amener de nouveaux modes d'actions physiques au cœur de la cellule cancéreuse pour offrir de nouveaux outils thérapeutiques en oncologie. Nanobiotix a développé une nouvelle approche thérapeutique innovante, entièrement brevetée, basée sur des nanoparticules, appelées « NanoXray ».

Les nanoparticules NanoXray sont conçues pour augmenter la dose de radiothérapie et son efficacité à l'intérieur même de la tumeur sans traverser et augmenter les dommages sur les tissus sains. D'une taille centrée sur 50 nm qui leur permet d'opérer dans les cellules cancéreuses, elles sont constituées

d'un cœur inorganique d'oxyde d'hafnium cristallisé. L'oxyde d'hafnium a été choisi parmi l'ensemble des matériaux présentant une densité électronique élevée due à son ratio bénéfice/risque favorable. En effet, la densité électronique élevée de ce matériau est capitale pour permettre une forte interaction avec les rayons X et l'ensemble de ses propriétés physico-chimiques lui permettent des interactions peu nocives avec les différents tissus corporels. En effet, la structure HfO_2 est un nanomatériau que l'on peut considérer comme inerte d'un point de vue biologique car il ne se dégrade pas (quand il est mis au contact du vivant) ou n'est pas métabolisé, les études précliniques ayant largement confirmé ces propriétés (se reporter au paragraphe 6.7.2 ci-après).

Une fois injectées dans la tumeur, les nanoparticules s'accumulent dans les cellules cancéreuses grâce à leur taille spécifique et au choix du revêtement de surface approprié. Les propriétés physiques de l'oxyde d'hafnium lui permettent de générer des quantités très importantes d'électrons lors de l'exposition aux radiations ionisantes, amplifiant ainsi de façon importante la dose d'énergie létale dans la tumeur. L'efficacité de la radiothérapie s'en trouve ainsi démultipliée alors même que la dose de rayons X ayant traversé les tissus sains est restée inchangée.

Les produits NanoXray sont basés sur le concept d'utilisation de matériaux inertes et ne génèrent un effet que pendant leur exposition à la radiothérapie. Ainsi à dose d'irradiation équivalente, NanoXray augmenterait largement l'efficacité de la radiothérapie classique ce qui améliorerait sensiblement le ratio bénéfice/risque pour le patient.

Les produits basés sur ce concept simple devraient pouvoir couvrir l'ensemble des applications de la radiothérapie. Un très grand nombre de patients traités aujourd'hui par radiothérapie pourrait bénéficier de cette approche novatrice. Les populations cibles qui constituent les premières indications identifiées par la Société représentent environ 1 million de personnes à traiter chaque année.

Le portefeuille NanoXray est constitué actuellement de trois produits conçus pour satisfaire des besoins cliniques spécifiques pour différents cancers. Ces produits disposent d'un cœur identique mais se différencient de façon fondamentale par la composition du revêtement des nanoparticules et leur mode d'utilisation.

NBTXR3
Ce sont des nanoparticules conçues pour être injectées directement dans la tumeur. NBTXR3 fait l'objet de la première étude clinique chez des patients atteints d'un sarcome des tissus mous. Les premières indications visées pour NBTXR3 sont le cancer primaire du foie, le glioblastome (une forme spécifique du cancer du cerveau), le cancer rectal, le cancer de la prostate ou encore les cancers tête et cou. Plus de 256.000 patients sont concernés dans les 7 marchés principaux en oncologie (Etats-Unis, Japon, Allemagne, France, Angleterre, Italie et Espagne). Se reporter au paragraphe 6.5.5 du présent document de base.

NBTX IV
Ces sont des nanoparticules conçues pour être injectées par voie intraveineuse afin que le produit puisse atteindre la tumeur mais aussi les tissus l'enveloppant, localement déjà envahis par des cellules cancéreuses. Cela pourrait permettre une augmentation de la destruction tumorale mais aussi contrôler l'échappement ultérieur à distance des cellules malignes qui sont dans les ganglions voisins. Ce produit sera par exemple destiné au traitement des tumeurs à un stade avancé et qui ont envahi les ganglions régionaux comme des cancers rectaux, de la prostate localement avancée ou encore aux carcinomes pulmonaires.

NBTX TOPO
Ces sont des nanoparticules en gel, conçues pour un usage chirurgical (pendant l'opération d'ablation de la tumeur) pour préparer le lit tumoral à la radiothérapie post-opératoire. Le produit est destiné notamment pour quelques types de cancer du sein, des tumeurs cérébraux et les sarcomes des tissus mous à localisation rétropéritonéale.

Toutefois, seul le NBTXR3 est entré en phase clinique alors que les produits NBTX IV et NBTX TOPO constituent des relais de croissance et pourront rapidement entrer dans une phase d'évaluation préclinique (courant 2013).

Les résultats des études précliniques ont démontré l'absence d'effets indésirables significatifs et une très bonne tolérance à long terme du produit NBTXR3, mettant aussi en évidence une efficacité anti tumorale très intéressante dans des modèles animaux portant des cancers humains. En conséquence, NBTXR3 a reçu l'autorisation de l'ANSM (Agence Nationale de Sécurité du Médicament) pour être testé dans une étude chez des patients atteints d'un sarcome des tissus mous. Dans le cadre de cette étude menée à l'Institut Gustave Roussy, un centre de référence mondiale dans le domaine de l'oncologie, le 1er patient a été traité par NBTXR3 en novembre 2011 et a achevé son traitement. A ce jour, six patients ont été traités et le recrutement est très actif.

Dotée d'une équipe de 31 collaborateurs expérimentés dans le développement pharmaceutique et la nanomédecine, la Société bénéficie également d'un réseau externe important de collaborations avec des hôpitaux, des centres recherches et de traitement du cancer, des industriels de la santé et de la chimie.

Son premier produit – NBTXR3 – ayant été classé dans la catégorie « dispositif médical de classe III » dans plusieurs pays européens dont la France, la Société prévoit un lancement commercial en Europe dès 2017 (après l'obtention du marquage CE sous réserve de l'aboutissement du programme clinique préalable), forte de ses résultats permettant d'augurer un remboursement. Le lancement commercial dans d'autres pays comme le Canada ou l'Australie, qui reconnaissent le marquage CE, devrait intervenir rapidement après le lancement européen du produit.

Aux États-Unis, des délais supplémentaires seront nécessaires dans la mesure où la Food and Drug Administration (« FDA ») considère le produit NBTXR3 comme un médicament ce qui requerra la mise en œuvre d'autres études complémentaires chez l'animal, préalablement à l'étape de développement clinique pour l'obtention d'autorisation de mise sur le marché.

La Société entend mener une stratégie ambitieuse pour s'imposer rapidement comme l'acteur de référence dans le domaine de la nanomédecine appliquée au marché de l'oncologie. En parallèle de son développement européen, la Société compte s'appuyer sur un ensemble de partenariats afin d'accélérer la mise sur le marché de ses produits pour d'autres indications et de conquérir les marchés Asie Pacifique et Nord-Américain.

En Europe, la Société prévoit un programme clinique et de déploiement commercial totalement intégré. Sur un plan clinique, trois applications prioritaires ont été retenues en raison de leur gravité et de la faible efficacité des traitements existants (par exemple une espérance de survie très limitée) : le cancer primaire du foie (HCC - Hépatocellular Cancer), le cancer de la tête et du cou et le cancer de la prostate à haut risque de récidive. Parmi ces indications, Nanobiotix compte, pour au moins l'une d'entre elles, aboutir à l'enregistrement et la commercialisation.

En Asie, le développement sera réalisé dans le cadre de partenariats comportant un volet développement, au titre duquel les futurs partenaires mèneront les études requises par la réglementation locale en vue d'obtenir les autorisations de mise sur le marché nécessaires, et un volet commercialisation sur des territoires exclusifs. Dans ce cadre, un premier partenariat a été signé le 6 août 2012 avec la société Taïwanaise PharmaEngine.

Pour le développement aux Etats-Unis, Nanobiotix devrait être en mesure à l'horizon 2014, sur la base des études européennes bien avancées, de négocier un partenariat avec un acteur pharmaceutique local à même d'assurer tout le processus réglementaire aux Etats-Unis dans un premier temps, puis la commercialisation sur le territoire américain pendant que Nanobiotix se focalisera sur la mise sur le marché et la préparation du lancement commercial en Europe.

Cette stratégie sous-tend un modèle économique fondé sur des revenus diversifiés provenant de ventes directes de dispositifs médicaux, de partenariats de développement, de licences de commercialisation et de royalties.

Les bénéfices générés par cette approche seront investis dans le développement futur des produits NBTX IV et TOPO pour générer un « upside » significatif dans la mesure où ces deux produits visent, à travers les premières indications, une population de près de 700.000 patients sur les 7 marchés principaux en oncologie (Etats-Unis, Japon, Allemagne, France, Angleterre, Italie et Espagne). Se reporter au paragraphe 6.5.5 du présent document de base. Ces deux produits constitueront donc des relais de croissance à moyen terme.

6.1.2 De très nombreux atouts pour servir une stratégie ambitieuse

Nanobiotix estime disposer à ce jour des atouts nécessaires à la mise en œuvre de sa stratégie de développement en vue de devenir un acteur de référence sur le marché du traitement local du cancer et de confirmer sa position clé dans le domaine de la nanomédecine.

Une réponse inédite aux limites de la radiothérapie actuelle qui traite des millions de patients chaque année

Alors que les techniques actuelles ne permettent pas toujours d'utiliser les doses d'énergie suffisantes pour détruire la tumeur lors du traitement des patients en raison de la toxicité des traitements pour les tissus sains, la technologie NanoXray pourrait constituer une avancée significative en radiothérapie, dans la mesure où elle conjugue les deux facteurs clés suivants :

- sur le plan de l'efficacité antitumorale, la technologie NanoXray permet d'augmenter la dose d'énergie létale à l'intérieur de la masse tumorale, c'est-à-dire localement, sans augmenter la dose dans les tissus sains environnants (se référer au paragraphe 6.5.4 du présent document de base pour plus de détails) ;
- sur le plan de la pratique médicale, la technologie NanoXray est parfaitement compatible avec les protocoles en vigueur à ce jour et n'exige pas de changements des procédures de chirurgie et de radiothérapie (se référer au paragraphe 6.5.4 du présent document de base pour plus de détails).

Un programme clinique « dé risqué »

L'effet thérapeutique des nanoparticules relevant d'un mécanisme d'action purement physique sans faire intervenir d'interactions moléculaires dans son mode d'action primaire peut donc être appliqué de façon très large. Le produit présente un mode d'action bien connu puisqu'il s'agit de celui de la

radiothérapie, mais amplifié de façon significative comme observé chez des animaux porteurs de tumeur. L'aspect inerte (tant que non exposé aux rayons) du produit démontré au cours de l'évaluation toxicologique dans différentes espèces animales suggère une toxicité limitée chez l'Homme, même si ce point reste à confirmer dans le cadre des essais en cours.

Les efforts consacrés au programme de développement préclinique ont permis à la Société de démarrer une étude pilote en septembre 2011 portant sur une première indication chez des patients atteints d'un sarcome des tissus mous. Par rapport aux approches classiques du médicament qui font intervenir des interactions entre molécules biologiques qui sont très difficilement prévisibles, l'utilisation d'un mode d'action physique (et qui ne fait par définition pas intervenir d'interaction biologique) rend le développement moins risqué.

La Société estime que le programme de développement clinique de NBTXR3 présente moins de risques qu'un développement clinique classique en cancérologie puisqu'il repose sur un modèle maîtrisé en raison de l'aire thérapeutique visée et de son insertion dans la pratique médicale existante.
Il est fondamental de signaler que le programme clinique est maîtrisé en raison de la nature du produit et de son mode d'action physique. L'effet antitumoral du portefeuille NanoXray résulte d'un mécanisme d'action purement physique sans faire intervenir d'interactions moléculaires dans son mode d'action primaire, et ce mode d'action physique est parfaitement connu puisqu'il s'agit de celui de la radiothérapie mais amplifié de façon significative. Ces caractéristiques permettent une application très large sur différentes maladies cancéreuses. Ainsi, ces produits «First- in class» ont le potentiel de « blockbuster ».

En ce qui concerne les risques potentiels liés à la toxicité, les caractéristiques décrites ci-dessus et la possibilité de contrôler l'activation du produit sont fondamentales dans l'estimation de ce risque. En effet, un médicament présent dans le corps humain est actif continuellement sans pouvoir être cantonné à un organe spécifique, tandis que les nanoparticules NBTXR3 ne sont actives que dans le champ d'irradiation et uniquement quand elles sont exposées à la radiothérapie (contrôle d'action dans le temps et l'espace).

Des données précliniques très satisfaisantes

L'ensemble des données précliniques ont démontré la tolérance des nanoparticules NBTXR3 sur différentes espèces animales. Le produit NBTXR3 est non génotoxique : il n'affecte pas le système immunitaire et aucun effet inflammatoire n'a été observé dans le cadre d'études spécifiques conduites par la Société pour l'évaluation du risque.

Les expériences ont aussi démontré que ce produit pouvait augmenter de façon très significative l'efficacité de la radiothérapie sur un grand nombre de lignées cellulaires cancéreuses. Les résultats ont confirmé une amplification significative de la dose déposée à l'intérieur de la tumeur. Concernant le contrôle de la tumeur, des études de cancers épithéliaux et de sarcomes humains greffés sur des souris ont démontré un avantage substantiel des nanoparticules activées par rayons X par rapport à la radiothérapie délivrée seule en termes de retard de la croissance tumorale et de délai de prolifération, associés à une très bonne tolérance des animaux. De plus, on a pu observer une augmentation significative de la survie des souris, voire des rémissions complètes dans certains cas, après traitement par les nanoparticules et ce, dans les deux types de radiosensibilité (radiosensible et radiorésistant), en recourant à différentes sources d'énergie.

Un acteur de référence dans le domaine de la nanomédecine

Afin de développer ses concepts et ses produits, Nanobiotix a mis en place depuis sa création une équipe pluridisciplinaire et développé des méthodes spécifiques. Ces neuf années de travail ont permis à la Société de compter aujourd'hui parmi les sociétés les plus avancées dans ce domaine.

Un statut réglementaire permettant d'optimiser le délai de mise sur le marché

Le parcours réglementaire à venir du produit NBTRX3 en vue de sa mise sur le marché est parfaitement identifié. Alors que la FDA aux Etats-Unis le considère comme un médicament, en Europe, plusieurs autorités réglementaires dont l'ANSM pour la France lui ont reconnu une classification de « dispositif médical de classe III ». Le lancement commercial en Europe pourrait ainsi intervenir dès 2017 et générer rapidement des revenus. Sur la base des résultats obtenus en Europe, le futur partenaire en charge du développement aux Etats-Unis pourra alors finaliser le processus réglementaire en assurant la réalisation d'une étude de phase III en vue de l'obtention d'une autorisation de mise sur le marché.

Une technologie propriétaire protégée par un solide portefeuille de propriété intellectuelle

Grâce à une très solide capacité d'innovation, Nanobiotix s'est construit un important portefeuille de propriété industrielle couvrant un large périmètre technologique autour des nanoparticules activables par un champ externe (IRM, Laser et Rayons X). La Société possède en propre 6 familles de brevets couvrant la technologie NanoXray ce qui lui procure une position unique sur ce sujet.

Ainsi, l'ensemble des innovations relatives à la technologie NanoXray est couvert au moins jusqu'en 2029. Combiné avec un cycle de mise sur le marché rapide, ce portefeuille de propriété intellectuelle assure à la Société une période de commercialisation exclusive sensiblement plus longue que la moyenne de l'industrie.

La rupture technologique proposée s'inscrit dans une parfaite continuité de la pratique médicale existante

Le recours aux produits développés par la Société ne nécessite aucune modification du parcours de soin habituel des patients en dehors de son injection (à une seule reprise) avant la première séance de radiothérapie. Une fois administrés, les produits de la Société ne nécessiteront donc, pour les radiothérapeutes et oncologues, aucune modification de leurs pratiques médicales existantes, et pour les centres de traitement du cancer, aucun équipement spécifique. Les applications de la radiothérapie sont aujourd'hui très bien définies en termes de population et de stade de la maladie. Nanobiotix se propose d'insérer ses produits dans ces utilisations déjà établies.

Une adhésion forte d'experts internationaux

La Société bénéficie d'un accueil très favorable dans le monde de la santé car les attentes sont très importantes. De très grands spécialistes internationaux (source : étude *groupH Commercial Evaluation of NanoXray portfolio, January 2010*), experts en oncologie et radiothérapie, ont affiché leur soutien vis-à-vis du portefeuille NanoXray. Ce soutien constituera un facteur déterminant en vue du déploiement massif de la technologie NanoXray dans les hôpitaux et les centres de traitement à travers le monde.

Des partenariats stratégiques

Grâce au développement d'une technologie de rupture qui s'intègre parfaitement aux pratiques médicales courantes dans les domaines de l'oncologie et de la radiothérapie, Nanobiotix a pu nouer de nombreux partenariats stratégiques avec des hôpitaux, cliniques et centres de traitement du cancer, en France et à l'étranger. Ces partenariats permettent à la Société de mener à bien son ambitieux programme d'études précliniques et cliniques et de valider les bénéfices de la technologie NanoXray. Se reporter au chapitre 22.4 du présent document de base concernant l'accord avec PharmaEngine.

Un premier partenariat industriel validant l'approche et permettant d'accélérer le développement

Un premier partenariat a été établi afin de développer le marché asiatique du premier produit. Ce partenariat est une validation supplémentaire de l'intérêt et du potentiel de la technologie NanoXray. En dehors de l'aspect financier important de cette collaboration, les données générées par les développements qui seront réalisés par ce partenaire vont servir de levier à Nanobiotix pour son développement et sa création de valeur.

Un comité consultatif d'experts de renommée internationale

Les équipes de Nanobiotix se sont par ailleurs entourées d'experts et de consultants de renommée internationale dans le domaine de l'oncologie et de la radiothérapie (dont la composition est détaillée au paragraphe 6.9.2 du présent document de base). Au-delà de leur apport dans le cadre du développement clinique, ces membres renforceront à terme le potentiel de déploiement du portefeuille NanoXray dans les hôpitaux et les centres de soins dédiés au traitement du cancer.

Un actionnariat fidèle

La Société a bénéficié d'un total de financements de 26 millions d'euros, dont 17,1 millions d'euros sous forme d'augmentations de capital successives et 1,5 millions d'euros sous forme d'une émission d'obligations remboursables en actions auprès d'un actionnariat fidèle.

Une gamme de produits concernant tous les cancers traités par radiothérapie : un potentiel de marché considérable

A terme, le portefeuille NanoXray pourrait être à même de s'adresser à tous les types de cancers traités par radiothérapie. L'étude de GroupH « Commercial Evaluation of NanoXray portfolio, January 2010 » estime à près d'1 million de patients la population cible des produits de la Société, bien supérieure à celle de la plupart des produits pharmaceutiques généralement destinés à un nombre spécifique/réduit de cancers. En fonction des hypothèses, le potentiel des trois premiers produits pour ces premières applications pourrait atteindre 5 à 6 milliards d'euros (*source : cabinet GroupH –Etude d'avril 2011*).

6.1.3 Une offre bénéfique pour l'ensemble du secteur

Nanobiotix estime que son projet pourrait constituer une proposition de valeur unique dans la mesure où les bénéfices offerts par une amélioration sensible du traitement des cancers, concerneront l'ensemble des acteurs et bénéficiaires de la chaîne de soins :

Bénéfices potentiels pour les patients :

- meilleure efficacité du traitement par radiothérapie et donc du traitement global de la maladie ;
- préservation des tissus sains ;
- pas de toxicité additionnelle et, à terme, réduction potentielle du nombre de séances de radiothérapie (moindre dose totale).

Bénéfices potentiels pour le personnel de santé (oncologues et radiothérapeutes) :

- meilleurs résultats du traitement par radiothérapie ;
- accroissement du nombre de patients traitables par radiothérapie ;
- amélioration du traitement global de la maladie.

Bénéfices potentiels pour les établissements de soins :

- utilisation des équipements existants ne nécessitant aucun autre investissement ;
- aucune modification des protocoles de soins ;
- amélioration de l'efficacité d'une thérapie largement utilisée.

Bénéfices potentiels pour les industriels pharmaceutiques :

- accès à un nouveau marché de l'oncologie par la radiothérapie qui traite une population considérable de patients.

Chacun de ces éléments concourt à une réduction sensible des dépenses de santé pour les acteurs gouvernementaux ou privés. Nanobiotix, à travers sa technologie NanoXray, s'inscrit parfaitement dans les systèmes de soins existants que ce soit dans les pays développés dotés de matériels sophistiqués ou dans les pays en développement avec un matériel classique. La Société offre ainsi d'importantes synergies pour l'ensemble de l'industrie de l'oncologie et le système de santé.

6.2 LE CANCER ET LES TRAITEMENTS ACTUELS

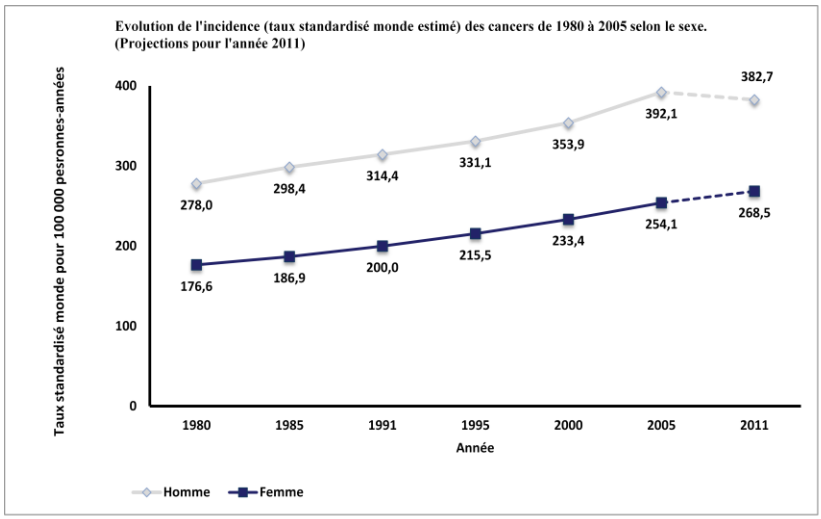
6.2.1 Données chiffrées

Le mot « cancer » est très ancien, il vient du terme grec « *carcinos* ». Un autre mot grec, « *oncos* », a été utilisé aussi depuis l'antiquité pour désigner une grosseur ou une tumeur d'allure maligne. De ce fait, la discipline qui englobe toutes les matières relatives aux tumeurs malignes s'appelle cancérologie ou oncologie.

« Cancer » est un terme général désignant un grand nombre de maladies hétérogènes dont les origines et la croissance dérivent d'un comportement anormal des cellules des différents tissus du corps. Pour des raisons multiples, certaines cellules n'obéissent plus aux instructions de l'organisme et continuent à proliférer en formant des masses qu'on nomme tumeur.

Les cellules cancéreuses ont une indépendance vis-à-vis des signaux normaux de la prolifération cellulaire et présentent une capacité anormale à susciter la naissance de nouveaux vaisseaux et l'acquisition d'un pouvoir invasif des organes sains (métastases). Xavier Bichat (1771-1802) comprit le premier que les diverses localisations d'un cancer ne sont qu'une seule et même maladie. Récamier (1774-1852) introduisit la notion de métastase. C'est cette invasion des organes à distance qui est responsable du taux de mortalité élevé des patients atteints d'un cancer.

Le cancer est une cause majeure de décès dans le monde dont l'incidence[1] n'a cessé de croitre depuis 1980.



Valeur en pointillée : dernière projection disponible
Sources : période 1980 à 1985 Belot A, 2008; période 1990 à 2011 HCL/InVS/INCa/Francim/Inserm, 2011
Traitement : INCa 2010

(Source : site INC http://lesdonnees.e-cancer.fr/les-fiches-de-synthese/29-incidence-mortalite/38-ensemble-des-cancers/28-epidemiologie-des-cancers-en-france-metropolitaine-incidence.html#ind2)

Entre 1980 et 2005, les taux d'incidence des cancers standardisés à la population mondiale (TSM) ont augmenté chez l'homme comme chez la femme, passant de 278,0 à 392,1 cas pour 100.000 hommes et de 176,6 à 254,1 cas pour 100.000 femmes. Alors qu'en 2000, 10 millions de personnes ont été traitées

[1] Le taux d'incidence standardisé est le taux que l'on observerait si les populations avaient la même structure par âge qu'une population de référence.

pour un cancer, l'Organisation Mondiale de la Santé estime que ce nombre passera à 15 millions de personnes d'ici 2020.

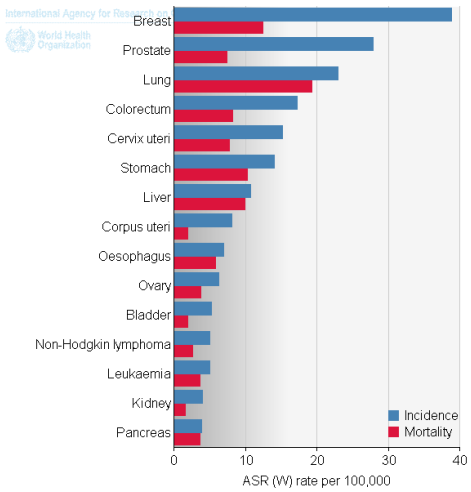
Les principales raisons de cette augmentation varient d'une région à l'autre du globe mais sont, pour l'essentiel, l'augmentation de la population et son vieillissement, des facteurs comportementaux (activité physique, alimentation, consommation tabagique et alcoolique, exposition volontaire au soleil…) et des facteurs liés à l'environnement tels que des expositions professionnelles, polluants atmosphériques, polluants de l'eau, contaminants alimentaires, radiations…. Mais aussi, l'apport des progrès technologiques en matière de diagnostic et dépistage ayant conduit à une acuité et précocité accrues du diagnostic.

De façon prometteuse, le taux d'incidence et le taux de mortalité présentent pour de nombreuses zones géographiques une évolution divergente. Cette divergence s'explique principalement, d'une part, par les progrès réalisés en matière de diagnostic lesquels permettent un traitement des cancers à un stade plus précoce augmentant ainsi la probabilité de survie, et d'autre part, par les progrès de la médecine avec des techniques chirurgicales dont le but est de préserver le plus possible l'organe atteint en n'enlevant que la partie malade : ainsi, dans plus de 50% des cas, une femme atteinte de cancer du sein n'est pas amputée. Par ailleurs, de manière générale, des procédés moins invasifs autorisent des interventions moins lourdes avec des suites opératoires moins pénibles. En outre, l'apparition de nouveaux traitements médicamenteux a changé de façon significative le pronostic de plusieurs cancers, par exemple l'utilisation de l'herceptine pour le cancer du sein qui exprime un marqueur appelé HER2.

Les types de cancer les plus fréquents ne sont pas les mêmes chez les hommes et chez les femmes. Chez l'homme, les plus fréquents sont les cancers de la prostate, du poumon et les colorectaux tandis que chez la femme, les plus fréquents sont le cancer du sein, suivis par les colorectaux et le cancer du poumon.

Incidence des cancers dans le monde: femmes et hommes.

Source : Globocan 2008, IARC, 2010



La situation en France est représentative des aspects épidémiologiques en occident *(source des données ci-dessous : rapport « ©La situation du cancer en France en 2011 » publié en octobre 2011 par l'Institut National du Cancer).*

Cancer de la prostate : avec 71.000 nouveaux cas estimés en 2011, il se situe au 1er rang des cancers survenus en France. Chez l'homme, il représente 34,3 % de l'ensemble des cancers incidents. Son

incidence est en très forte augmentation, par effet combiné du vieillissement de la population, de l'amélioration des moyens diagnostiques et de la diffusion de la technique de dépistage par PSA (Prostate Specific Antigen- Antigène spécifique de la prostate).

Cancer du sein : avec 53.000 nouveaux cas estimés en 2011 en France, le cancer du sein se situe au 2ème rang de tous les cancers pris dans leur globalité. Il représente 33,4 % de l'ensemble des nouveaux cas de cancers chez la femme. L'incidence du cancer du sein augmente de façon importante et constante depuis 25 ans : le taux d'incidence standardisé a presque doublé, passant de 56,8 en 1980 à 99,7 pour 100.000 personnes/année en 2011.

Cancer colorectal : avec 40.500 nouveaux cas estimés en 2011 dont 53 % survenant chez l'homme, le cancer colorectal se situe au 3ème rang des cancers incidents dont il représente 11,1%.Il se situe, par sa fréquence, au 3e rang chez l'homme (10,4%) et au 2e rang chez la femme (12%). Le sex-ratio est de 1,47 avec des projections estimant les taux d'incidence (standardisés monde) en 2011 à 36,3 pour 100.000 personnes-années chez l'homme et 24,7 pour 100.000 chez la femme. La baisse de l'incidence, qui est observée aux États-Unis depuis les années 1985, n'est pas constatée en France, pour l'instant où seul un ralentissement de la croissance des taux d'incidence se dégage.

Cancer du poumon : avec 39.500 nouveaux cas estimés en 2011 dont 69,6 % survenant chez l'homme, le cancer du poumon se situe au 4ème rang des localisations. Il représente 10,8 % de l'ensemble des cancers incidents, et se situe, par sa fréquence, au 2e rang chez l'homme et au 3e rang chez la femme. Chez la femme, l'augmentation de l'incidence du cancer pulmonaire observée lors des estimations précédentes se confirme. Un taux de variation annuelle de +5,1 % pour l'ensemble de la période 1980 à 2005 avait déjà été constaté avec notamment une augmentation plus importante sur la dernière période (+5,8 % par an entre 2000 et 2005). Cette tendance s'est prolongée sur la période 2005-2011.

Cancer de la tête et cou : avec 10.700 nouveaux cas estimés en 2011 dont 71 % survenant chez l'homme, les cancers de la lèvre, de la bouche et du pharynx se situent au 5ème rang du total des cancers incidents et respectivement au 5ème rang pour l'homme et 11ème rang pour la femme. Avec 3.230 nouveaux cas, dont 84,2 % survenant chez l'homme, le cancer du larynx se situe au 21ème rang du total des cancers incidents et respectivement au 13ème rang pour l'homme et 22ème rang pour la femme. Les taux d'incidence standardisés sont de 5,44 chez l'homme et de 0,9 chez la femme. Le sex-ratio est de 6.

Cancer primaire du foie : les 8.230 nouveaux cas estimés en 2011, dont 77,8 % survenant chez l'homme, situent le cancer du foie au 11ème rang du total des cancers incidents et respectivement au 7ème rang chez l'homme et 17ème rang chez la femme. L'incidence du cancer du foie a augmenté au cours de la période 1985-2005 en partie du fait d'une amélioration de la prise en charge des patients porteurs d'une cirrhose, ce qui laisse le temps au cancer de se développer, et peut-être de la part grandissante prise par les virus de l'hépatite B et C ou par le syndrome métabolique. Le cancer du foie devient un problème inquiétant en cancérologie.

Cancer de l'œsophage : avec 4.280 nouveaux cas estimés en 2011 dont la majorité (73,4 %) survenant chez l'homme, les cancers de l'œsophage se situent au 18ème rang du total des cancers incidents et respectivement au 12ème rang chez l'homme et 20ème rang chez la femme. Le sex-ratio est de 5,3. La chute spectaculaire des taux d'incidence chez l'homme est encore plus marquée dans les départements à haut-risque (Nord-Ouest de la France). Chez la femme, l'évolution des taux d'incidence et de mortalité est tout à fait différente de chez l'homme, avec une croissance faible observée sur la période 1980-2005(+1,5 % d'augmentation annuelle moyenne) et une stabilité des taux de mortalité. Plusieurs travaux récents ont montré qu'il s'agissait de l'apparition d'une forme

histologique particulière : l'adénocarcinome, dont la proportion de cas ne cesse de croître au cours du temps, particulièrement chez la femme et pour les localisations du tiers inférieur de l'œsophage.

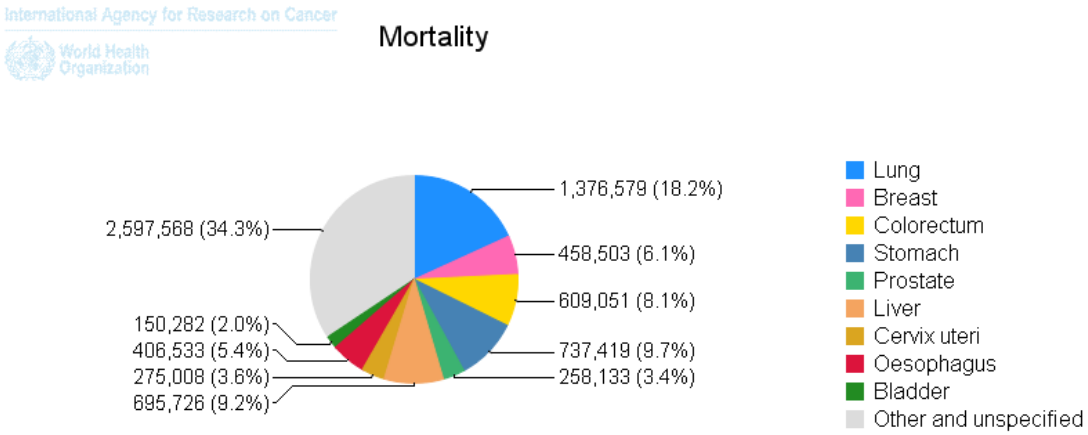
Cancer primaire du système nerveux central : avec 4.770 nouveaux cas estimés en 2011 dont 56,2 % surviennent chez l'homme, les cancers du système nerveux central se situent au 16ème rang des localisations. Ils représentent 1,3 % de l'ensemble des cancers incidents, et se situent, par leur fréquence, au 14ème rang chez l'homme et au 15ème rang chez la femme. Les taux de mortalité standardisés sur la population mondiale en 2011 étaient respectivement, chez l'homme et la femme, de 2 et 2,1.

Les cancers représentent ainsi un problème sanitaire en France et dans les autres pays, avec la poursuite de l'évolution marquée sur la période 1980-2011 par des divergences entre l'incidence et la mortalité. C'est pourquoi les travaux de recherche sur les facteurs de risque des cancers et les avancées thérapeutiques restent essentiels pour une meilleure compréhension des différentes maladies et pour atteindre leur guérison dans les années à venir.

Mortalité liée aux cancers

A l'occasion de la Journée mondiale contre le cancer qui se tient chaque année le 4 février, l'Organisation mondiale de la santé (OMS) rappelle en 2012 que le dépistage précoce et la vaccination peuvent prévenir ces maladies qui sont à l'origine de près de 13% de la mortalité mondiale. Environ 30% des décès par cancer sont dus aux cinq principaux facteurs de risque comportementaux et alimentaires : un indice élevé de masse corporelle, une faible consommation de fruits et légumes, le manque d'exercice physique, le tabagisme et la consommation d'alcool. Le tabagisme est le facteur de risque le plus important, entraînant dans le monde 22% de la mortalité par cancer et 71% des décès par cancer du poumon.

En 2008, près de 70% des décès par cancer sont survenus dans les pays à revenu faible ou intermédiaire. Dans ces pays, on impute jusqu'à 20% des décès par cancer à des infections virales, notamment par le virus de l'hépatite B, C ou le papillomavirus humain (HPV). D'après les projections de l'Organisation Mondiale de la Santé (http://www.who.int/cancer/fr/) la mortalité due au cancer va continuer à augmenter pour dépasser, selon les estimations, 13,1 millions de décès en 2030.



Source : Globocan 2008, IARC, 2010

Les cancers du poumon, de l'estomac, du foie, du côlon et du sein sont ceux qui entraînent le plus grand nombre de décès chaque année.

6.2.2 Les méthodes thérapeutiques actuelles

Le pronostic de plusieurs cancers a changé du fait des améliorations thérapeutiques réalisées au cours des dernières décennies. La thérapeutique (traitement) est une technique de restauration du normal dont la fin, la récupération de la santé (guérison), échappe à la médecine actuelle pour plusieurs cancers. Actuellement, 50% seulement des cancers peuvent guérir. A défaut de pouvoir atteindre l'éradication totale de la tumeur, les traitements ont pour but de contrôler l'évolution de la maladie et ainsi d'augmenter la durée de vie du patient, réduisant par exemple les rechutes et l'invasion des organes par la tumeur maligne (métastases). Aussi, la préservation des fonctions des organes et l'amélioration de la qualité de vie du patient font partie des objectifs fondamentaux des traitements anticancéreux.

Le traitement de la tumeur sur son site d'origine constitue l'approche thérapeutique locale tandis que celui instauré pour la destruction des cellules malignes qui se sont échappées du site anatomique primitif et ont envahis d'autres tissus est appelé thérapie systémique. Dans la médecine moderne, on combine ces différents traitements de façon à répondre aux caractéristiques de la tumeur (organe d'origine, taille, invasion des ganglions lymphatiques, empreinte moléculaire), à l'état de santé du malade, mais aussi à ses atteintes individuelles définies par sa singularité biographique.

Les principaux traitements du cancer sont la chirurgie, la radiothérapie, la chimiothérapie et des médicaments qui ciblent les molécules spécifiques des tissus tumoraux appelés thérapies ciblées. Ces cibles peuvent être des récepteurs, des gènes ou des protéines qui jouent un rôle dans la transformation et le développement des tumeurs malignes. Les thérapies ciblées constituent ainsi des traitements « sur mesure » adaptés aux caractéristiques de la tumeur des patients. De ce fait, la caractérisation moléculaire des tissus cancéreux devient un critère déterminant dans le choix de la stratégie thérapeutique. Ces différents types de traitements peuvent être utilisés seuls ou en association.

Le traitement local

Plus de 90 % des décès liés au cancer sont déterminés par l'expansion des cellules malignes aux organes vitaux appelée métastases. En soi, cela indique l'importance des efforts thérapeutiques qui doivent être déployés pour prévenir cette invasion. La capacité à bloquer le processus métastatique permettrait d'avoir un impact significatif sur la mortalité associée aux tumeurs malignes, d'où l'importance de détruire la masse tumorale primitive, source de toute expansion. En cancérologie actuelle, le traitement local, c'est-à-dire celui de la tumeur maligne dans sa niche, est dominé par deux grandes approches que sont la chirurgie et la radiothérapie.

La chirurgie

La chirurgie est le plus ancien traitement contre le cancer et reste le traitement d'éradication des cancers solides découverts à un stade précoce. Elle a pour objectif de retirer la tumeur du corps, l'anneau des tissus sains qui l'entoure et les ganglions locorégionaux correspondants. Elle constitue le traitement principal d'éradication de la tumeur primitive. Il s'agit de guérir le cancer par ce seul geste dès lors que le bilan diagnostique a pu établir l'absence de propagation. Cependant, la chirurgie est soumise à une condition fondamentale : sa faisabilité en fonction des caractéristiques de la masse tumorale ou encore de l'état de santé du patient. Elle est souvent utilisée en association avec d'autres approches telles que la radiothérapie et la chimiothérapie. Lorsqu'elles sont administrées au patient avant la chirurgie, la chimiothérapie et la radiothérapie sont dites « néo-adjuvantes » ou préopératoires. Leur but est notamment de diminuer la taille de la tumeur ou son infiltration de la partie saine de l'organe d'origine afin de faciliter ou même permettre son enlèvement du corps. Dans

d'autres situations, elles peuvent être également prescrites après la chirurgie, on parle alors de traitements « adjuvants », afin d'éliminer les cellules cancéreuses résiduelles qui seraient restées au niveau du site opératoire (radiothérapie), et celles qui s'étaient échappées de la tumeur primitive vers d'autres sites avant la résection tumorale (chimiothérapie).

La radiothérapie

La radiothérapie est un traitement local par excellence qui a permis, seule ou combinée à d'autres approches thérapeutiques, de changer le pronostic vital de quelques cancers. Elle a la capacité de réduire le stade anatomopathologique de la maladie et de permettre une augmentation de la resecabilité tumorale permettant un meilleur contrôle local des tumeurs et une prolongation de la survie, notamment dans les cas de carcinome rectal, cancer du pancréas, glioblastome multiforme, cancer du poumon et sarcomes des tissus mous de l'adulte.

La radiothérapie consiste à utiliser des rayonnements (ou radiations) pour détruire les cellules cancéreuses en bloquant leur capacité à se multiplier. Deux techniques sont employées, la radiothérapie d'application externe et celle d'application interne :

- ✓ *La radiothérapie par voie externe* délivre le traitement sous forme de petites doses quotidiennes (fractions) à l'aide de machines appelées accélérateurs linéaires. Les rayons traversent donc la peau et d'autres tissus pour atteindre la tumeur. C'est la technique la plus souvent utilisée. Avant de débuter le traitement, une séance de planification de dose et de repérage des structures anatomiques est nécessaire. Cette phase consiste à définir très précisément la zone à traiter, c'est-à-dire la zone à viser avec le faisceau de rayons. Les protocoles sont variables, spécifiques pour chaque type de cancer mais aussi adaptés au moment de l'administration, c'est-à-dire avant, après ou sans association avec la chirurgie.

- ✓ *La radiothérapie par voie interne* ou *brachythérapie* est basée sur l'utilisation des sources radioactives (par exemple iridium-192, césium-137, iode-125) que l'on implante directement au sein de la tumeur. Ces sources prennent la forme de petites billes, ou de petits fils. Le plus souvent, cette technique nécessite une hospitalisation, pour implanter la source radioactive (parfois sous anesthésie) une première fois, puis durant tout le traitement. En outre, le patient doit être isolé pendant la durée de son hospitalisation.

La radiothérapie constitue à ce jour, le traitement le plus utilisé, seul ou en complément d'une chirurgie. Ainsi, selon le rapport *RADIATION THERAPY EQUIPMENT - A global strategic business report 08/06*, environ 60% des patients atteints d'un cancer sont traités par radiothérapie à une étape de leur parcours de soin. En 2000, près de 6 millions de personnes ont été traités par radiothérapie dans le monde.

*Source : *Organisation Mondiale de la Santé (http://www.who.int/mediacentre/news/releases/2003/pr27/en/) et rapport* ***** *RADIATION THERAPY EQUIPMENT - A global strategic business report 08/06*

Le traitement systémique

Le traitement systémique consiste à administrer par voie orale ou par injection intraveineuse ou intramusculaire une substance qui voyage par les vaisseaux sanguins pour atteindre toutes les cellules du corps. Ce traitement est donc privilégié dans le cas de cancers à des stades se caractérisant par le développement de métastases.

Il s'agit ici d'administrer des agents ayant un mécanisme d'action biologique basé sur une interaction plus ou moins spécifique avec une ou plusieurs cibles cellulaires. La chimiothérapie est le plus répandu des traitements systémiques des cancers au cours des 50 dernières années. Il existe également l'hormonothérapie, traitement destiné à empêcher l'action d'hormones susceptibles de stimuler la croissance des cellules de certains types de cancers comme celui de la prostate ou le cancer du sein.

En outre, les thérapies ciblées constituent aussi, pour la plupart, des traitements systémiques dont le choix est réalisé en accord avec la présence des molécules tumorales spécifiques contre lesquelles elles doivent agir.

Les limites des traitements actuels : *une fenêtre thérapeutique étroite*

Le cancer est le paradigme de la maladie dégénérative. Bien que les tissus sains et le tissu cancéreux proviennent de la même information génétique, ils constituent un exemple de mosaïque corporelle, c'est-à-dire la coexistence chez un individu de deux systèmes biologiques différents. L'un, celui des tissus sains, est soumis au contrôle équilibré du milieu interne, l'autre, chaotique, a la capacité d'envahir des structures voisines ou distantes de la tumeur, nommées respectivement invasion locorégional et métastase. Ils sont similaires, mais les cellules malignes n'ont pas de régulation appropriée des fonctions de prolifération, différentiation, croissance et mort. Il est ainsi aisé de comprendre pourquoi tous les traitements, même ciblés, interagissent avec les deux composantes de la mosaïque corporelle, avec un manque de spécificité et d'action différentielle des traitements pour détruire les cellules anormales. Cette situation est appelée en médecine « fenêtre thérapeutique restreinte » et représente la plus grande limitation à l'utilisation adéquate (dose et fréquence) des agents pour la destruction des tumeurs.

Pour toutes ces raisons, de nombreux efforts ont été mis en œuvre dans l'amélioration des traitements actuels, que ce soit en termes d'innovation technologique ou de compréhension du fonctionnement des voies des signaux moléculaires qui interviennent dans les réponses au traitement.

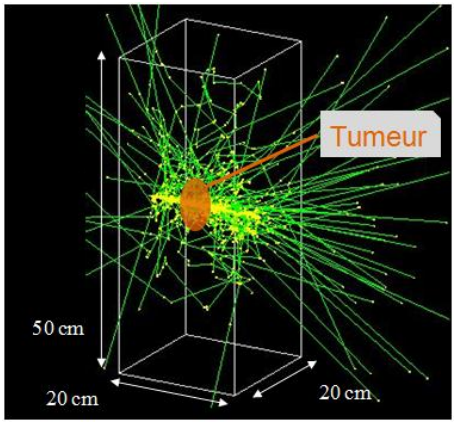
Il y a un engouement considérable dans le domaine du cancer à vouloir modifier le ratio thérapeutique visant à améliorer l'efficacité et la tolérance des traitements anticancéreux.

Les limites de la radiothérapie

L'enjeu de la radiothérapie est de parvenir à limiter l'irradiation aux seules cellules cancéreuses, afin de réduire les effets indésirables de la radiothérapie actuelle. Malgré les avancées technologiques au niveau des équipements, des logiciels de traitement des données et des techniques d'irradiation issus des grands groupes industriels, la plupart des systèmes de radiothérapie disponibles dans le commerce présente des limites significatives qui restreignent la capacité des cliniciens à proposer le traitement le plus efficace dans la mesure où les rayons doivent passer à travers les tissus sains pour atteindre la cible tumorale. Ainsi, de nombreux patients atteints d'un cancer ne reçoivent pas les doses requises pour la destruction tumorale, ne répondent pas ou répondent insuffisamment aux traitements, ou développent des résistances à ces traitements.

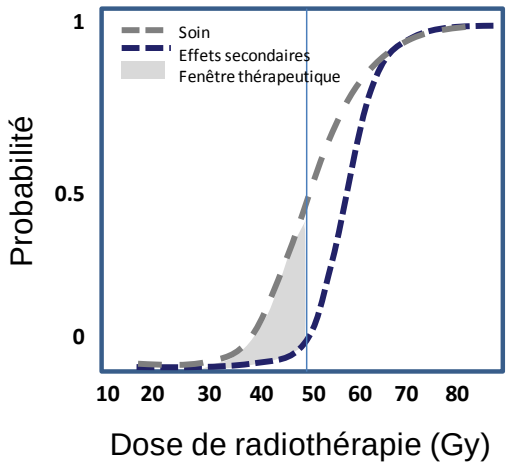
Actuellement, la pratique en radiothérapie est encore essentiellement empirique. Même après 100 ans d'utilisation en clinique, le régime optimal de fractionnement de la dose totale n'est pas encore clairement défini. L'incidence des réactions sévères est dépendante de la dose totale de radiation, de la dose délivrée par fraction, du temps de traitement total, du type de faisceau, de l'énergie et de l'aire de surface de la peau ou du volume corporel exposé aux radiations. Par exemple, les dommages occasionnés aux organes tels que la moelle épinière sont d'une importance capitale à cause du manque de réparation des tissus normaux et des séquelles potentiellement sévères. De même, la faible tolérance de l'intestin grêle réduit la quantité de radiation qui peut être administrée aux organes voisins tels que le pancréas et les reins.

Le schéma ci-dessous est une représentation de la propagation des rayons au-delà du seul tissu tumoral. Il montre que si le tissu malade est certes irradié, les tissus sains le sont aussi. Le ciblage tumoral n'est pas optimal, ce qui a pour conséquence de contraindre l'utilisation de doses insuffisantes d'énergie pour détruire la tumeur, déterminant ainsi des protocoles de soin insuffisants pour le contrôle de la maladie.



Propagation de rayons X dans de l'eau (en vert le chemin des rayons dans le milieu, en jaune les interactions dans le milieu provoquant un dépôt d'énergie)

La figure ci-dessous montre la fenêtre thérapeutique limitée en ce qui concerne la dose cumulée, grâce à laquelle la radiothérapie opère : plus la tumeur est radiosensible, plus large sera la fenêtre thérapeutique ; plus le tissu sain sera radiosensible, plus grand sera le risque de dommage permanent.



Représentation schématique de la fenêtre thérapeutique de la radiothérapie

Les recherches sont très actives dans ce domaine, pour trouver des stratégies permettant de laisser intactes les cellules saines environnantes de la tumeur.

Le tableau ci-dessous présente les doses théoriques d'irradiation nécessaires pour traiter efficacement 90% de certains types de tumeur (*source: * Radiation Therapy Equipment – a global strategic business report 08/06 http://cology4u.blogspot.com/2011/06/cancer-radiotherapy.html).*

A titre d'exemple, même si les données sont très variables d'un patient à l'autre, dans la pratique médicale, les doses délivrées à un patient atteint de chaque maladie présentée ci-contre se situent dans la fourchette décrite.

Histological tumours	Median dose for 90% of definitive sterilisation
Dysgerminoma	25 - 35 Gy
Wilms tumour	25 - 40 Gy
Hodgkin's disease	30 - 45 Gy
Non Hodgkin's Lymphoma	35 - 55 Gy
Malpighian carcinoma	**55 - 75 Gy**
Adenocarcinoma	55 - 80 Gy
Urothelial carcinoma	60 - 75 Gy
Sarcoma	60 - 90 Gy
Glioblastoma	60 - 80 Gy
Melanoma	70 - 85 Gy

6.3 LA NANOMEDECINE : UNE REPONSE AUX LIMITES DES TRAITEMENTS ACTUELS

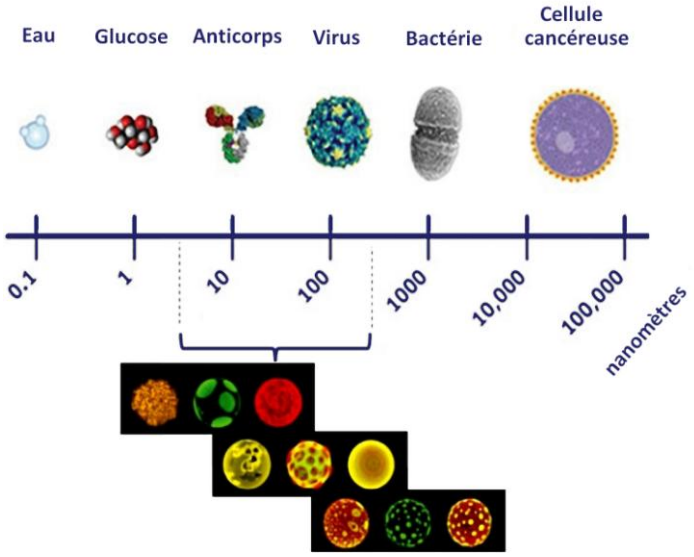
6.3.1 De nouvelles opportunités thérapeutiques offertes par la nanomédecine

La nanotechnologie

Les nanosciences et les nanotechnologies recouvrent l'ensemble des activités scientifiques et technologiques intervenant à l'échelle nanométrique : ce sont les sciences de l'infiniment petit. Elles font référence à la compréhension de phénomènes et à la fabrication d'objets qui ont une taille à l'échelle du nanomètre (nm), soit 1 milliardième de mètre ou 10^{-9} mètre. Les nanoparticules font partie de ces objets.

La figure 1 ci-dessous présente des objets usuels en biologie sur une échelle en nanomètres ainsi que des nanoparticules dont les tailles classiques peuvent varier entre 5 et 500 nm.

Les nanotechnologies, déjà présentes dans un nombre important de produits, révolutionnent de manière profonde de nombreux domaines. Elles sont déjà largement présentes dans des applications comme l'électronique, les pigments pour les peintures ou le papier, le renfort des pneus, les systèmes de délivrance pour les médicaments, et intégrées dans un nombre de produits finis important. Le marché des nanotechnologies pourrait dépasser les 1. 000 Md$ d'ici 2015 (se reporter au paragraphe 6.4.1 ci-après – étude de LEEM et Bionest Partners en octobre 2008). La santé est un secteur en pleine croissance qui devrait bénéficier largement de l'apport des nanotechnologies.



Représentation d'objets communs (eau, cellule…) et nanoparticules placées sur une échelle en nanomètre

La nanomédecine

Dans l'étude menée par le LEEM et Bionest Partners en octobre 2008, la nanomédecine est considérée comme étant l'un des principaux leviers de croissance de l'industrie pharmaceutique pour les décennies à venir. Si l'on se réfère à la définition de la Plateforme Technologique Européenne de Nanomédecine (ETP Nanomed), la nanomédecine est l'exploitation de nanotechnologies pour le développement d'applications de ruptures dans le domaine de la santé. Ces applications sont possibles grâce à l'exploitation des propriétés physiques, chimiques et biologiques des matériaux à l'échelle nanométrique et autorisent ainsi des approches novatrices.

Disposer de matériaux à l'échelle du nanomètre permet deux choses essentielles :

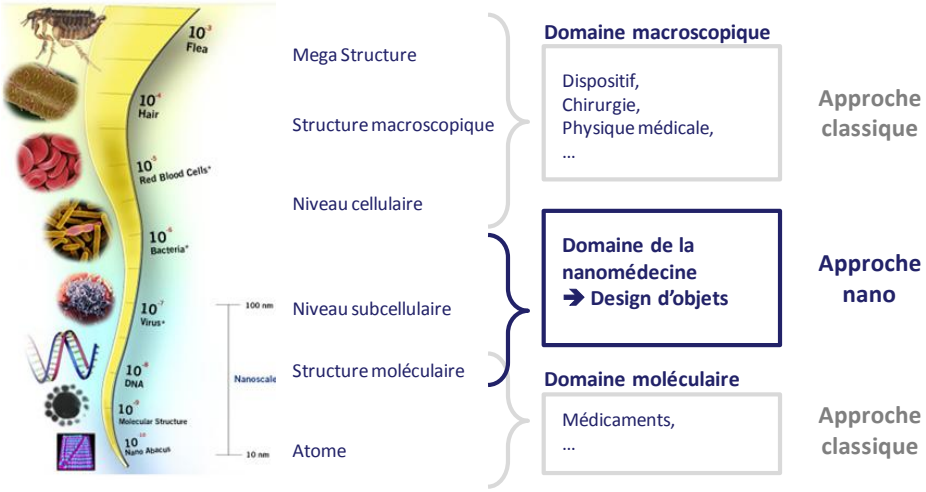
- obtenir des propriétés qu'il est impossible d'acquérir avec des matériaux non nanométriques. Un des aspects les plus révolutionnaires de cette approche utilisant des « nanos » est la maîtrise de principes scientifiques et de matériaux dotés de propriétés entièrement nouvelles, qui apparaissent lorsque la taille d'un objet passe en dessous d'un seuil ;

- disposer d'objets compatibles avec l'échelle de la cellule pour qu'ils puissent interagir à l'intérieur de celle-ci.

Lors du traitement d'une maladie, deux approches s'imposent habituellement : l'approche macroscopique et l'approche moléculaire (se référer au schéma ci-dessous). L'approche macroscopique peut être définie comme celle où l'on utilise des outils avec des fonctions physiques précises (découper, imager…) : scalpel, équipement d'imagerie, ou sonde. L'approche moléculaire (impliquant des interactions entre molécules) utilise, quant à elle, des produits tels que des médicaments (molécules chimiques ou biologiques) pour générer un effet thérapeutique ou faire un diagnostic.

Ces deux mondes ne se croisaient pas jusqu'à l'apparition de la nanomédecine. Son caractère novateur est donc de permettre la fabrication d'objets présentant des fonctions physiques capables d'interagir à l'échelle de la cellule jusqu'à l'échelle moléculaire.

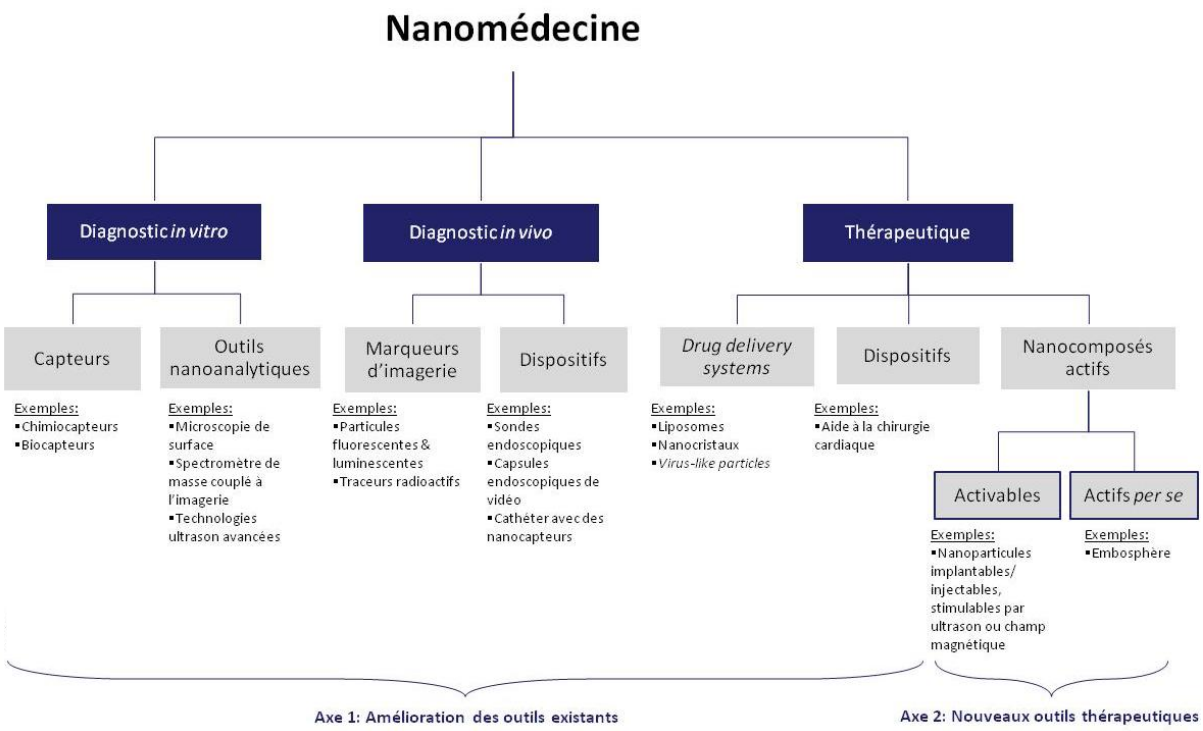
Ces technologies permettent par exemple de produire un diagnostic plus rapide mais aussi de rendre les médicaments moins toxiques ou plus efficaces.



Position de la nanomédecine comparée aux approches thérapeutiques habituelles

Quelles applications ? Pour quelle valeur ?

La nanomédecine est aussi large que la nanotechnologie et s'applique de différentes façons dans le domaine de la santé. Le schéma ci-dessous présente une segmentation des applications de la nanomédecine en fonction de leur utilisation en thérapie ou en diagnostic.

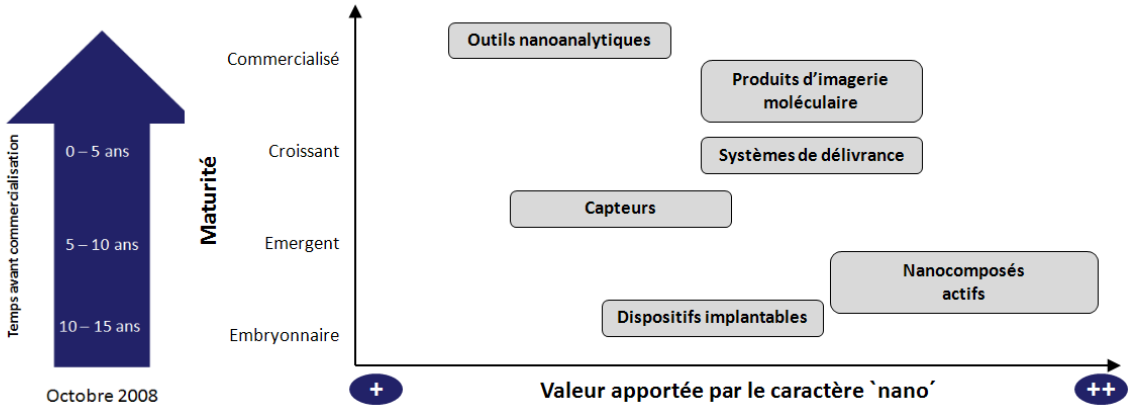


Applications de la nanomédecine
(Drug delivery systems: systèmes de délivrance pour des médicaments ou nanovecteurs)
Source : étude du LEEM et de Bionest Partners sur la nanomédecine-oct 2008

Si les applications sont très nombreuses et variées, il est néanmoins possible de déterminer deux grands axes de la nanomédecine.

Le premier concerne les améliorations d'approches existantes. Par exemple, les systèmes pour la délivrance des médicaments (principe actif) ou nanovecteurs, qui visent à améliorer la distribution des produits dans le corps et/ou à diminuer leur toxicité. Ces approches donnent des outils plus efficaces, notamment appliqués au cancer, mais ne changent pas les fondamentaux car elles font intervenir des molécules thérapeutiques qui gardent leur caractéristiques intrinsèques.

Le second axe, qui selon le LEEM (les entreprises du médicament) a beaucoup plus de valeur, est celui qui apporte une innovation de rupture en utilisant une nanoparticule elle-même comme principe actif. Il ne s'agit plus du principe du médicament pour lequel les interactions moléculaires jouent un rôle prépondérant, mais de la nanoparticule elle-même qui va générer un effet physique à l'intérieur de la cellule pour en modifier le comportement. Dans cette approche, toute la valeur est portée par les nanoparticules, le produit ne pouvant exister sans cette dernière. Ce bouleversement est apporté par la possibilité d'utiliser de nouveaux mécanismes thérapeutiques et de dissocier les différentes fonctions du produit telles que la biodistribution, la toxicité et l'effet thérapeutique, ce qui n'était pas possible avec les médicaments classiques. Les nouveaux outils apportés par cette dernière approche pourront probablement révolutionner la façon de diagnostiquer et traiter les maladies, ouvrant ainsi de nouvelles opportunités très significatives à l'industrie pharmaceutique.



Valeur et maturité des produits de nanomédecine
Source : étude du LEEM et de Bionest Partners sur la nanomédecine-oct 2008

C'est sur ces opportunités offertes par l'introduction des nanotechnologies dans la médecine que s'est construit le projet de Nanobiotix dont l'objectif est d'amener de nouveaux modes d'actions physiques au cœur de la cellule pour développer de nouveaux outils thérapeutiques en oncologie.

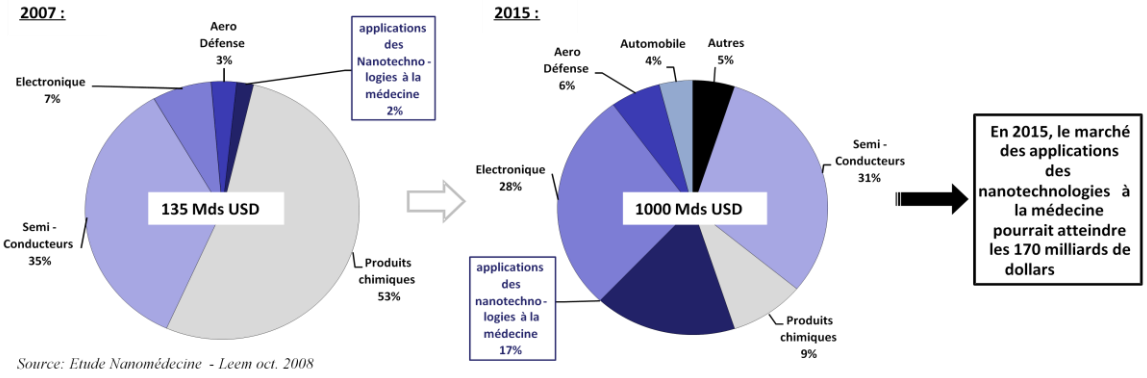
6.4 LE POSITIONNEMENT UNIQUE DE NANOBIOTIX

6.4.1 Nanobiotix à la croisée de deux marchés stratégiques

La Société estime être positionnée au carrefour de deux marchés significatifs et en croissance, celui de la nanomédecine et celui de l'oncologie.

Le marché des nanotechnologies dans leur ensemble (tous domaines d'applications confondus) se caractérise par une très forte croissance depuis dix ans et devrait représenter 1.000 milliards de dollars en 2015 selon l'étude réalisée par le LEEM et Bionest Partners sur la nanomédecine (2009). Cette étude fait également apparaître les applications des nanotechnologies dans le secteur de la santé comme étant les plus prometteuses (se référer au schéma ci-dessous).

Le marché de la nanomédecine devrait atteindre 170 milliards de dollars en 2015. Plus de 5.000 brevets ont été déposés en 2006 contre 500 en 2000, témoignant de la vitalité du secteur et, par voie de conséquence, de l'enjeu qu'il représente pour l'industrie pharmaceutique.



Répartition sectorielle du marché des nanotechnologies
(Source : étude LEEM et Bionest Partners sur la nanomédecine-oct 2008)

Le marché de l'oncologie se caractérise en ce qui la concerne par un nombre croissant de cancers diagnostiqués et traités. Sur ce marché, le chiffre d'affaires réalisé à partir des 20 médicaments les plus importants atteint 36 milliards dans les sept principaux pays (i.e., États-Unis, Japon, l'Allemagne, France, Angleterre, Italie et Espagne). (*Source: Datamonitor Market and Product Forecasts: Top 20 Oncology Therapy Brands oct 2011).*

2020 position	Brand	2010	2020f
1	Avastin	5,375	6,628
2	Rituxan	4,022	3,098
3	Herceptin	3,846	2,911
4	Erbitux	1,494	2,378
5	Revlimid	2,099	1,323
6	Lupron	1,656	1,302
7	Tasigna	499	1,117
8	Yervoy	0	1,055
9	Sutent	772	996
10	Gleevec	3,033	968
11	Alimta	1,877	846
12	Vectibix	341	798
13	Zelboraf	0	744
14	Tykerb	258	657
15	Sprycel	436	620
16	Zoladex	688	569
17	Nexavar	736	553
18	Tarceva	1,084	504
19	Arimidex	1,166	502
20	Adcetris	0	483

La Société se positionne au carrefour de ces deux marchés stratégiques. Avec son portefeuille NanoXray, Nanobiotix devrait être à même d'adresser une partie considérable de la population de patients atteints d'un cancer traités par radiothérapie, estimé à près de 9 millions de personnes en 2020 basé sur une étude de l'OMS (http://www.who.int/mediacentre/news/releases/2003/pr27/en/) et sur le rapport *RADIATION THERAPY EQUIPMENT, A global strategic business report* 08/06**.**

6.4.2 Les acteurs du marché du traitement local du cancer

Les acteurs du marché de la radiothérapie

Le traitement local de tumeurs malignes est la pierre angulaire du traitement contre le cancer pour lequel les traitements standards sont la chirurgie et la radiothérapie, utilisées indépendamment ou en association. La radiothérapie est largement utilisée dans la plupart des indications d'oncologie depuis des décennies. La radiothérapie est reconnue pour son efficacité dans le traitement local des tumeurs cancéreuses. Cette efficacité est limitée par les effets secondaires dans les tissus sains que le faisceau de radiothérapie doit toujours croiser pour atteindre la tumeur, sa cible. Pour obtenir une efficacité plus importante de cette radiothérapie, il faut pouvoir augmenter la dose dans la tumeur sans l'augmenter dans les tissus sains. Résoudre cette contradiction permettrait d'améliorer largement l'efficacité de la radiothérapie et probablement de changer l'efficacité générale du traitement du cancer. L'ensemble des acteurs cherche à résoudre la contradiction de la radiothérapie : « Comment augmenter la dose dans la tumeur sans l'augmenter dans les tissus sains ? ».

Au cours des dernières décennies, trois grandes approches ont tenté d'améliorer le traitement local du cancer par radiothérapie mais sans vraiment surmonter ce problème.

Une première approche visant à améliorer les équipements de radiothérapie

Elle consiste à moduler la source d'excitation de la tumeur pour essayer d'optimiser le ratio de dose reçue par la tumeur et celle reçue par les tissus sains (Adaptative Radiation Therapy, ART). Il s'agit

par exemple de modifier la forme du faisceau afin qu'il épouse le plus possible celle de la tumeur par une technique appelée Intensity Modulated Radiation Therapy (IMRT). Il est aussi possible de coupler l'imagerie en temps réel à la radiothérapie et ainsi de faire suivre au faisceau les mouvements de la tumeur ou ces modifications d'une séance à l'autre en utilisant l'Image Guided Radiation Therapy (IGRT). Une autre voie très récente consiste à greffer un micro-GPS (Global Positioning System, système de positionnement global) dans la tumeur. Cette nouvelle technologie fonctionne comme un système de repérage classique par GPS et offre un suivi en temps réel de l'organe cible au cours de ses mouvements. Ces approches requièrent des équipements spécifiques qui augmentent la dose d'énergie dans la tumeur mais au final, les tissus sains seront toujours traversés par le rayonnement. Par ailleurs et de façon intéressante, toute amélioration de ces équipements pourrait aussi bénéficier aux produits NanoXray, car elle augmenterait aussi le bénéfice de ses produits.

Une seconde approche visant à utiliser des matériaux radioactifs pour irradier la tumeur de l'intérieur

Irradier une tumeur de l'intérieur en utilisant des matériaux radioactifs implantés directement dans la tumeur (brachythérapie) ou des molécules de ciblages couplés à des éléments radioactifs (radio immunothérapie) ne permet pas un contrôle strict des marges de l'irradiation. Les tissus sains ne sont pas évités mais traversés de l'intérieur vers l'extérieur. De plus, ces approches posent des problèmes quant à la fabrication, le transport, le stockage et la manipulation des matériaux de nature radioactive conduisant à une utilisation réduite. En outre, les produits de Nanobiotix peuvent être utilisés en combinaison avec les approches de brachythérapie pour en améliorer l'efficacité.

Une troisième approche visant à changer par la biologie la sensibilité des tumeurs ou des tissus sains à l'irradiation

Cette approche consiste à rendre les tissus sains plus résistants ou la tumeur plus sensible à l'irradiation à l'aide de traitements médicamenteux (chimique ou biologique). Dans ces cas de figure, les avantages et inconvénients classiques des médicaments rentrent en jeux. Pour cette approche, des questions fondamentales se posent : comment prévenir les résistances développées par les cellules tumorales, comment rendre la tumeur sensible sur toute la durée des sessions de radiothérapie, quelle est la toxicité intrinsèque de ces molécules ? Le couplage de la fenêtre thérapeutique de la radiothérapie avec celle de ces médicaments complique leur utilisation. En tout état de cause, cette approche s'avèrerait compatible avec l'utilisation du portefeuille NanoXray, notamment car leurs modes d'action respectifs sont différents, physique pour NanoXray et biologique pour les radioprotecteurs ou radiosensibilisants.

Ainsi, l'ensemble de ces approches à l'exception des radio-immunoconjugués, ne constitue pas une concurrence pour le portefeuille NanoXray, lequel au contraire bénéficierait de ces avancées.

Les acteurs principaux sur le marché du cancer sont les grandes entreprises pharmaceutiques : Pfizer, Bristol-Myers Squibb, Astra Zeneca, Novartis, Sanofi, Amgen, Roche, GSK, Lilly, Merck. Ces sociétés représentent la part majoritaire du marché mondial. Elles développent des cytotoxiques et des produits thérapeutiques ciblés dont les indications s'inscrivent fondamentalement dans le traitement systémique des différents cancers. Les produits du portefeuille NanoXray sont destinés au traitement local des tumeurs malignes et ils pourraient être associés aux traitements systémiques adaptés à chaque type de maladie.

Les acteurs du marché du traitement local des tumeurs solides (source : Société)

L'ensemble des produits issus de la nanotechnologie utilisés en oncologie sont destinés au traitement systémique, ils ne peuvent pas être considérés comme des concurrents du portefeuille NanoXray mais comme des traitements complémentaires. Les seuls produits en concurrence directe sont les traitements qui visent la destruction de la tumeur (locale) ouvrant la fenêtre thérapeutique en termes d'augmentation de l'efficacité ou de diminution de la toxicité systémique et celle des tissus sains inclus dans le champ d'irradiation. Ainsi, les anticorps monoclonaux radiomarqués, ou radioimmunoconjugués (radio-immunothérapie) constituent des concurrents potentiels pour le traitement de certains cancers qui possèdent des marqueurs antigéniques forts et pourraient ainsi faire l'objet de la construction d'anticorps pour cibler la population de leurs cellules cancéreuses.

La radio-immunothérapie consiste en l'administration d'un produit formé par un anticorps monoclonal auquel s'est lié un élément radioactif. L'anticorps monoclonal assure la délivrance d'une dose d'énergie ciblée dans les cellules malignes, par laquelle les rayonnements peuvent également atteindre et détruire les cellules cancéreuses adjacentes. Deux produits ont déjà été mis sur le marché pour le traitement des lymphomes non hodgkiniens (cancers hématologiques) : le ^{90}Y-ibritumomab tiuxetan (Zevalin) et le ^{131}I-tositumomab (Bexxar). En ce qui concerne les tumeurs non hématologiques, dites « solides », et malgré de nombreuses recherches, aucun radioimmunoconjugué n'a reçu l'autorisation de mise sur la marché. Pemtumomab, un anticorps monoclonal murin qui se fixe spécifiquement sur une forme anormale de mucine (MUC1), une protéine présente sur la surface des cellules dans plusieurs types de tumeurs solides, y compris celles de l'ovaire, de l'estomac, du poumon, du sein et de la prostate, est fixé au radio-isotope Yttrium-90. La phase III pour le traitement des cancers ovarien et gastrique est en cours. Cependant, son développement connait des difficultés. L'obstacle fondamental de cette approche est sa fenêtre thérapeutique sous-optimale en relation avec une délivrance médiocre de l'élément radio marqué aux cellules tumorales et à l'irradiation des cellules normales qui arborent les mêmes antigènes.

Un autre produit, l'AS1403, basé sur des fragments d'anticorps fixés au radio-isotope Yttrium-90, a connu un arrêt de développement. En effet, la quantité de radioactivité délivrée aux reins entraîne un niveau inacceptable de toxicité rénale (résultats de la Phase I).

Autrement, l'^{131}Iodine-metuximab associé à une chimioembolisation semble augmenter la survie des patients avec un carcinome hépatocellulaire en comparaison avec les données de la littérature à ce sujet (analyse intérimaire de son essai clinique en cours).

En somme, le développement des radioimmunoconjugués continue et s'élargira probablement à d'autres types tumoraux.

Par ailleurs, d'autres technologies sont développées pour le traitement local des cancers solides, quelques-unes utilisant des nanoparticules thérapeutiques activables par des moyens physiques.

Selon la Société, deux sociétés travaillant sur ces approches peuvent être mentionnées. Ces sociétés possèdent des produits testés chez l'homme qui nécessitent le développement conjoint de la nanoparticule et de sa source d'activation.

- **Nanospectra Biosciences (Etats-Unis)** : spin off de Rice University, développe des nanoparticules « core-shell » composées d'un cœur constitué d'un matériau diélectrique (oxyde de silicium) et revêtues d'une enveloppe d'or, générant de la chaleur lorsqu'elles sont activées par un laser infrarouge ;

- **MagForce Nanotech (Allemagne)** : société allemande, développe des nanoparticules d'oxyde de fer superparamagnétiques, générant de la chaleur lorsqu'elles sont activées par un champ magnétique alternatif. Son premier produit a obtenu le marquage CE en 2011.

Cependant, ces approches physiques, l'ablation tumorale par laser et l'hyperfréquence, ne sauraient d'une manière globale constituer des concurrents des radiations ionisantes dans la pratique médicale oncologique. La radiothérapie constitue à l'état actuel de la médecine une approche établie, testée et prouvée efficace dans 90% des tumeurs solides, en grande partie en raison de sa puissance cytotoxique et, malgré sa toxicité, sa faisabilité pour tout type de tumeur (superficielle ou profonde, grande ou petite, thoracique ou crânienne…).

Le laser et l'hyperfréquence partagent les difficultés liées à la portée et la quantification des hautes températures endommageant les tissus sains environnants la tumeur, ce qui représente une complexité importante non résolue actuellement. De plus, tout contrôle chez le patient exige des techniques invasives avec pose de capteurs dans les organes concernés, ce qui représente des facteurs de risque importants du point de vue clinique. Par ailleurs, le laser a une faible capacité à atteindre les structures profondes du corps et une portée limitée (nécessité de procédures invasives).

Nanobiotix estime bénéficier d'un positionnement extrêmement concurrentiel dans la mesure où seule son approche vient s'insérer dans les pratiques médicales existantes en utilisant les radiations ionisantes (puissantes et pénétrantes) sans nécessiter d'investissements technologiques supplémentaires (appareils spécifiques). En effet, les centres de traitement du cancer disposent tous d'équipements de radiothérapie alors que chacun des projets mentionnés ci-dessus nécessiteraient des équipements différents, ainsi que des formations adaptées pour les praticiens et le personnel de santé.

De point de vue de la structuration de la santé publique, les investissements demandés aux acteurs du système (payeurs, hôpitaux, universités, …) dans sa globalité par les autres approches sont sans commune mesure avec les investissements nécessaires à l'insertion des produits NanoXray dans les réseaux de la prise en charge des cancers.

De plus, NanoXray intervient sur un mode d'action dont l'efficacité est connu puisqu'il s'agit de celui de la radiothérapie alors que les concurrents précités utilisent un mode d'action basé sur la génération de chaleur dont le contrôle n'est pas maîtrisé à ce jour et non déployé dans le monde de la santé.

En outre, la propriété industrielle de Nanobiotix couvre l'ensemble des applications de nanoparticules couplées à la radiothérapie ce qui constitue une barrière à l'entrée pour tout nouvel acteur. Ces facteurs constitueront selon la Société des atouts très forts et devraient donner à Nanobiotix une position unique sur le marché.

6.5 LE PORTEFEUILLE DE PRODUITS NANOXRAY

6.5.1 Une approche novatrice du traitement local du cancer

Le dépôt d'énergie dans les tissus est lié à leur capacité à absorber les rayons X. Cette absorption dépend de l'énergie utilisée et de la densité électronique du matériau. L'eau est le principal constituant des tissus et elle est d'une faible densité électronique. Ainsi, l'introduction d'un matériau possédant une densité électronique élevée sur le chemin des rayons X augmentera l'absorption de ces rayons comparativement à l'eau. En outre, seule l'obtention d'un tel matériau à l'échelle nanométrique va permettre de déposer des quantités importantes d'énergie à l'intérieur même des cellules cancéreuses.

Nanobiotix a créé les produits NanoXray, basés sur le concept d'un matériau inerte, capable d'absorber fortement les rayons X et de déposer localement une dose d'énergie décuplée au cœur même des cellules cancéreuses.

Les nanoparticules NanoXray sont conçues pour augmenter la dose de radiothérapie et son efficacité dans la tumeur sans augmenter les dommages sur les tissus sains. Elles possèdent une taille centrée sur 50 nm qui leur permet d'opérer dans les cellules cancéreuses (figure ci-dessous). Elles sont constituées d'un cœur inorganique d'oxyde d'hafnium cristallisé. L'oxyde d'hafnium a été choisi parmi l'ensemble des matériaux présentant une densité électronique élevée pour son ratio bénéfice sur risque favorable. En effet, la densité électronique élevée de ce matériau est capitale pour permettre une forte interaction avec les rayons X et l'ensemble de ses propriétés physico-chimiques lui permettent des interactions peu nocives avec les différents tissus corporels.

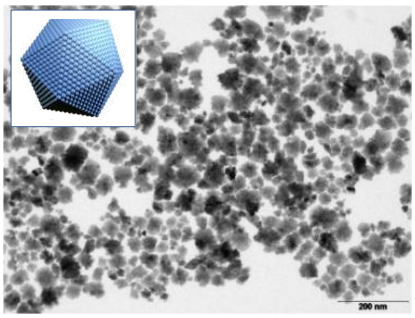


Image des nanoparticules d'oxyde d'hafnium par Microscopie Electronique à Transmission (en haut à gauche, représentation schématique d'une nanoparticule).

Ainsi, l'utilisation des nanoparticules NanoXray pourrait constituer une approche totalement novatrice pour le traitement local du cancer. Elle est proposée pour résoudre un des gros inconvénients de la radiothérapie : l'impossibilité de délivrer la dose de radiation suffisante pour éradiquer la tumeur, en raison de la proximité de tissus sains et de leur faible tolérance à ces radiations.

6.5.2 Le mécanisme d'action des nanoparticules NanoXray

L'interaction entre un photon X et une molécule d'eau peut générer l'ionisation de cette dernière, qui produit un électron (d'énergie cinétique élevée) et un photon (d'énergie réduite), l'énergie globale étant conservée. Les électrons ainsi générés vont perdre leur énergie par de multiples interactions avec le milieu environnant, produisant des radicaux libres. Via la formation de radicaux libres, ce sont ces électrons qui sont majoritairement responsables des effets obtenus en radiothérapie, c'est-à-dire les cassures létales de l'ADN des cellules tumorales.

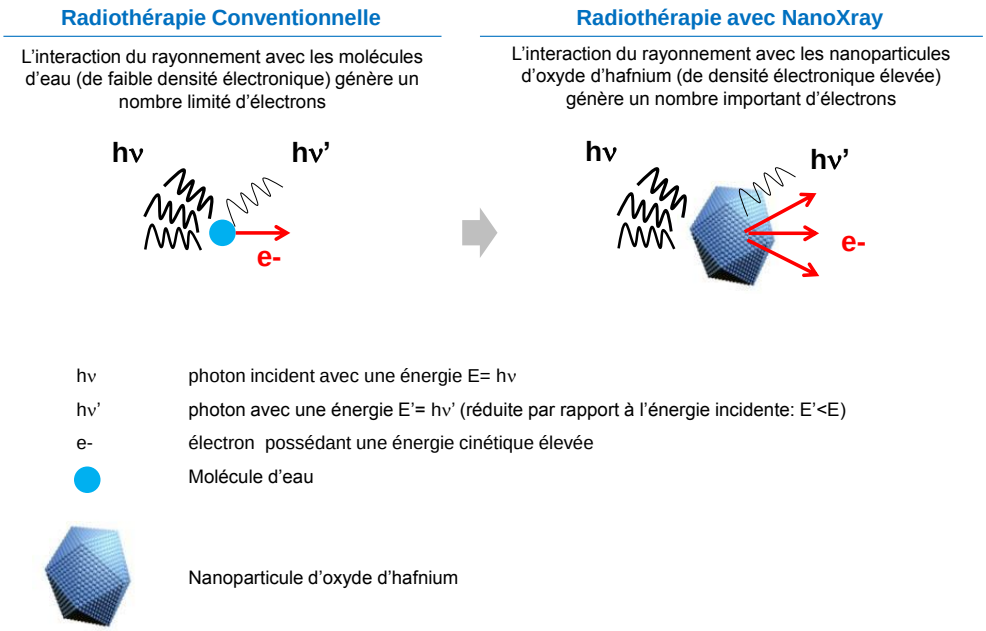
Le mode d'action des nanoparticules NanoXray, analogue à celui des radiations ionisantes, peut être décrit comme suit :

Etape 1: principe d'activité / inactivité

Quand les particules ne sont pas exposées aux radiations ionisantes (radiothérapie), elles n'ont aucun effet car elles sont inertes.

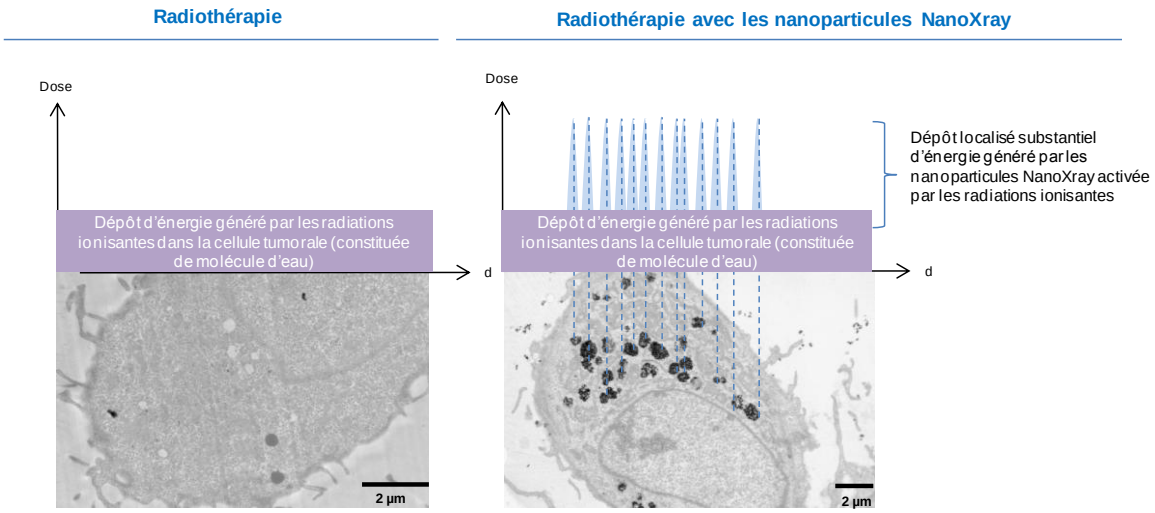
Au contraire, au moment de leur activation par des rayons X, les phénomènes suivants se produisent : les rayons X sont absorbés par les nanoparticules d'oxyde d'hafnium. La probabilité d'absorption d'un photon étant proportionnelle à la densité électronique du matériau, le cœur de la nanoparticule va générer les mêmes types d'effets que ceux de l'eau, mais bien supérieurs en ordre de grandeur car la densité électronique des nanoparticules est largement supérieure (figure ci-dessous). A cette étape, les nanoparticules absorbent beaucoup plus d'énergie que l'eau présente dans une tumeur pourrait le faire et génèrent donc beaucoup plus d'électrons.

L'irradiation par rayons X peut être appliquée à plusieurs reprises sur les mêmes nanoparticules, car celles-ci retrouvent leur état initial après avoir interagi avec les photons X.



Interaction des photons avec les nanoparticules (de densité électronique élevée) génère un nombre important d'électrons comparativement à l'eau (de faible densité électronique)

La simulation des interactions rayonnement-matière par des méthodes de calcul statistique (méthode Monte-Carlo permettant le suivi d'un photon dans un milieu physique donné, depuis sa *naissance* jusqu'à son point d'arrêt) a par ailleurs permis de démontrer que l'activation des nanoparticules NanoXray, constituée d'oxyde d'hafnium, par une source de photon de haute énergie (c.a.d. utilisant une énergie similaire aux accélérateurs linéaires utilisés en radiothérapie) génère un dépôt localisé d'énergie d'un ordre de grandeur 9 fois supérieur à celui généré dans un volume d'eau équivalent (figure ci-dessous).



Représentation schématique du dépôt localisé d'énergie généré par les nanoparticules NanoXray activées par les radiations ionisantes (radiothérapie). Représentation établie à partir des résultats de simulation des interactions rayonnement-matière par modélisation Monte Carlo.

Etape 2 : les dommages cellulaires

Les électrons générés par cette absorption d'énergie vont traverser le milieu cellulaire et perdre leur énergie en interagissant plusieurs fois avec les molécules environnantes, créant des radicaux libres, principaux responsables de la destruction cellulaire recherchée.

Les radicaux libres générés par les électrons éjectés à partir de l'oxyde d'hafnium et de l'eau sont très réactifs : ils ont tendance à détruire les liaisons covalentes des molécules qu'ils rencontrent. En effet, ils déterminent les lésions « double-brin » de l'ADN, les plus graves et les plus difficiles à réparer pour la cellule, qui sont classiquement considérées comme les principales lésions responsables de l'effet (cellulaire) létal des radiations ionisantes.

Ils vont ainsi causer des dommages aux cellules cancéreuses entourant les nanoparticules ou tout le long du parcours suivi par les électrons lors de leurs multiples interactions avec le milieu environnant.

Etape 3 : actions ultérieures sur les cellules

Elles correspondent aux réactions cellulaires consécutives aux réarrangements moléculaires produits lors de la phase physique. La destruction cellulaire résultante est induite par l'effet habituel des radicaux libres, comme en radiothérapie, mais elle est accrue grâce aux nanoparticules activées par les rayons X, dont le mode d'action est analogue à celui des radiations ionisantes sur les systèmes biologiques.

En conclusion, le mécanisme d'action des nanoparticules activées par les rayons X, basé sur un effet physique et énergétique, est constitué par une étape de dépôt local d'énergie et ce, au cœur même des cellules cancéreuses, et par la phase de lésion cellulaire qui est la conséquence principale des lésions de l'ADN du noyau. Ces lésions cellulaires vont largement dépendre des capacités et des modalités de la réparation de l'ADN lésé des cellules tumorales.

6.5.3 Les nanoparticules NanoXray : un même cœur d'oxyde d'hafnium cristallisé et un revêtement adapté selon la finalité recherchée

Les produits du portefeuille NanoXray sont tous issus du même cœur cristallin d'oxyde d'hafnium. Ce cœur cristallisé d'oxyde d'hafnium peut lui-même être enrobé et modifié par des revêtements plus ou moins complexes. Chacun de ces revêtements spécifiques détermine une distribution corporelle, une dispersion dans la masse tumorale et une captation par les cellules tumorales qui lui sont particulières. La biodisponibilité fait référence à la présence des nanoparticules, à la concentration idoine, à l'intérieur même de la tumeur à traiter.

Le cœur d'oxyde d'hafnium et son revêtement (chaque nanoparticule) constituent un vecteur complet qui, décliné selon l'évolution et la spécificité anatomique de la tumeur, laisse envisager le traitement de tous les types tumoraux puisqu'il permettrait l'apport ciblé d'une dose d'énergie capable de détruire la tumeur.

Ainsi, selon la finalité recherchée en cancérologie, les nanoparticules NanoXray sont destinées à être administrées chez le patient par différentes voies, intra-tumorale, intraveineuse ou appliquées directement sur le lit tumoral, après l'enlèvement chirurgical de la tumeur (se reporter au paragraphe 6.5.4).

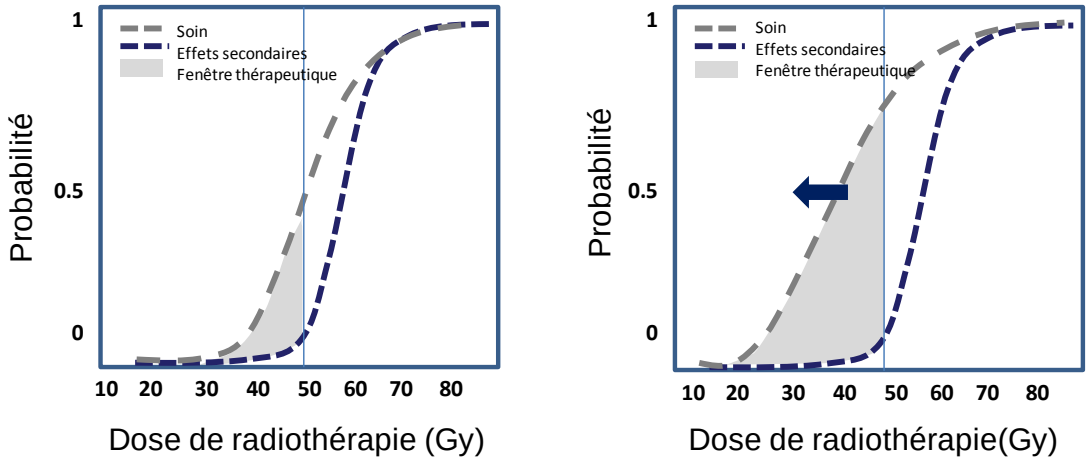
Le produit NBTXR3 a spécifiquement été conçu et développé pour être administré par voie intra-tumorale. NBTXR3 est une suspension des nanoparticules qui possèdent un revêtement de surface négatif. Cette enveloppe leur permet d'avoir des interactions appropriées avec la surface des cellules tumorales lorsque ces nanoparticules sont directement injectées dans la tumeur. NBTXR3 est aujourd'hui le produit le plus avancé en terme de développement, son premier essai clinique ayant commencé en 2011.

6.5.4 Le portefeuille NanoXray permet une réconciliation entre la dose curative et la dose tolérée de radiothérapie

Le portefeuille NanoXray est basé sur une technologie conçue pour permettre la destruction des cellules cancéreuses par des nanoparticules dont l'activité est contrôlée dans le temps et l'espace. Une potentielle nouvelle approche de traitement est ainsi proposée, utilisée seule ou associée avec d'autres protocoles anticancéreux existants (chimiothérapie, chirurgie, molécules ciblées et immunothérapies).

Les nanoparticules NanoXray sont destinées à être exposées aux rayons X conventionnels après leur accumulation dans la tumeur pour exercer leur effet antitumoral. Il est attendu que l'efficacité du traitement soit proportionnelle à la durée de l'activation de ces particules et au nombre de séances de radiothérapie.

La technologie NanoXray est ainsi conçue pour ouvrir la fenêtre thérapeutique en augmentant la dose de radiothérapie et son effet dans la tumeur sans augmenter celle dans les tissus sains (figure ci-dessous). Le résultat attendu est un bénéfice significatif pour le patient en termes de meilleur contrôle local, meilleure réponse tumorale et augmentation de la survie, selon la maladie cancéreuse traitée.



Représentation schématique de l'ouverture de la fenêtre thérapeutique de la radiothérapie apportée par les nanoparticules NanoXray (à gauche, radiothérapie seule ; à droite, radiothérapie en présence des nanoparticules NanoXray)

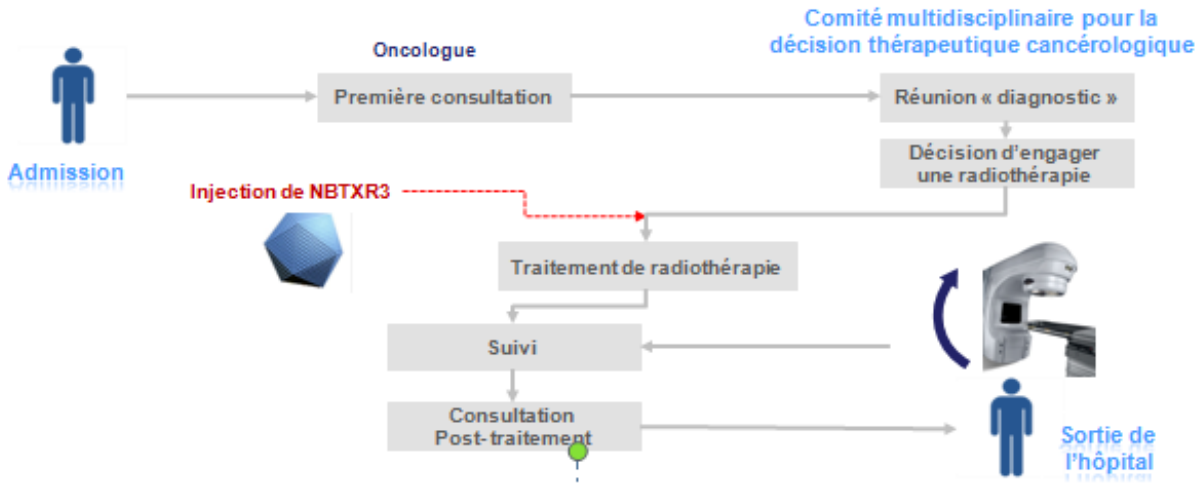
La technologie NanoXray pourrait constituer une avancée significative en radiothérapie, un domaine où l'accumulation des améliorations jusqu'à la date du présent document de base ne permet pas d'utiliser les doses d'énergie suffisamment efficaces pour détruire tous les types de tumeurs. En réalité, la toxicité des traitements pour les tissus sains empêche d'augmenter le dosage de façon suffisante et la tumeur échappe au contrôle des traitements.

NanoXray conjugue deux facteurs clés qui devraient lui permettre de prendre une place prépondérante dans ce domaine :

Sur le plan de l'efficacité antitumorale, la technologie NanoXray peut augmenter la dose d'énergie létale à l'intérieur de la masse tumorale, c'est-à-dire localement, sans augmenter la dose dans les tissus sains environnants. Ceci comporte plusieurs aspects très intéressants qui étayent le rationnel de développement sur un spectre de maladies aussi large que celui que couvre la radiothérapie actuelle avec près de 9 millions de patients estimés pour 2020 :

- le ratio bénéfice/risque serait amélioré et augmenterait ainsi la probabilité de contrôler, voire détruire la tumeur à protocole de soins constant (dose de rayonnement identique). En effet, les nanoparticules déposeront une plus grande quantité de rayons X dans la structure cancéreuse et permettront d'augmenter l'efficacité de la radiothérapie à l'intérieur même de la masse tumorale sans augmenter la dose dans les tissus sains. Elle peut donc à terme cibler tous les patients devant être traités par radiothérapie ;
- cette technologie offrirait la possibilité d'introduire la radiothérapie en tant que traitement chez des patients dont le type de cancer n'est pas actuellement traité par radiothérapie en raison des caractéristiques (radiosensibilité importante) des tissus normaux qui entourent la tumeur ;
- la possibilité d'utiliser des agents thérapeutiques (les nanoparticules) avec un mécanisme d'action connu pourrait être efficace (lésions de l'ADN et mort cellulaire) chez des populations de malades dont l'âge et des dysfonctionnements du foie ou du rein ne permettent pas l'utilisation adéquate d'autres moyens thérapeutiques tels que le dosage efficace des cytotoxiques ou des molécules ciblées.

Sur le plan de la pratique médicale, la technologie NanoXray est parfaitement compatible avec les protocoles en vigueur à ce jour et n'exige pas de changements des procédures de chirurgie et de radiothérapie. Les différents praticiens intervenant dans le parcours de soins ne changeront rien de façon significative, ils administreront le produit adapté et les protocoles de soins schématisés ci-dessous ne seront pas alourdis chez la majorité des patients atteints d'un cancer. En outre, adjoindre la technologie NanoXray est parfaitement compatible avec les équipements de radiothérapie standards, disponibles dans la quasi-totalité des établissements hospitaliers dans le monde entier.



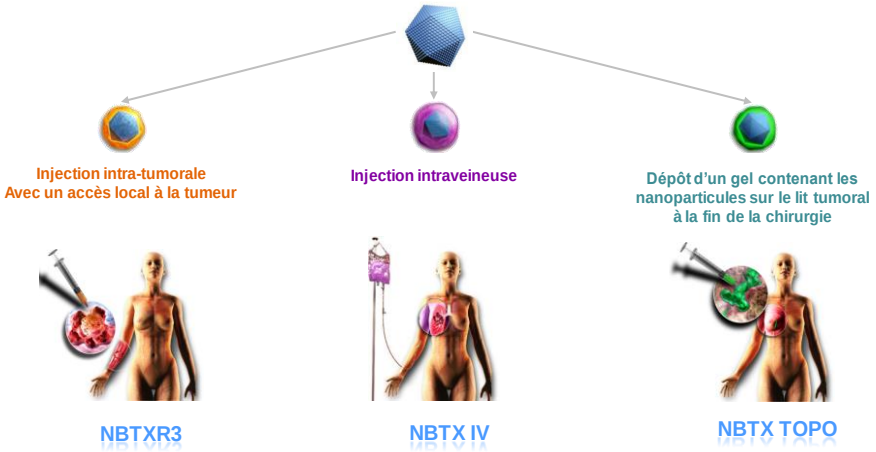
Parcours de soin d'un patient recevant une radiothérapie avec injection de NBTXR3

Ces différents aspects sont déterminants dans l'adoption de la technologie de la Société par les praticiens mais aussi jouent un rôle majeur dans l'acceptation des soins par le malade. En outre, les instances responsables du remboursement des coûts du traitement évaluent ces paramètres soigneusement et pour cette technologie ils ne devraient pas représenter un facteur bloquant.

Les perspectives sont prometteuses sur les deux plans cités : l'efficacité du traitement anticancéreux pourrait être renforcée de façon significative et le nombre de patients traités par radiothérapie pourrait augmenter. L'effet amplificateur d'énergie intratumorale par la technologie NanoXray ouvrirait aux patients jusque-là exclus de la radiothérapie la possibilité de bénéficier d'un traitement actif.

Une gamme de produits pour aborder un grand nombre de types de cancers

Le portefeuille NanoXray est constitué actuellement par trois produits conçus pour satisfaire des besoins cliniques spécifiques pour différents cancers selon le même mode d'action physique décrit ci-dessus. Ces produits disposent d'un cœur identique mais se différencient de façon fondamentale par la composition du revêtement des nanoparticules et leur mode d'utilisation. En effet, ces produits sont destinés à des modes d'administrations distincts : voie intratumorale, voie intraveineuse et application directe sur le lit tumoral au moment de la chirurgie pour enlèvement de la tumeur. La sélection de l'un ou l'autre des produits NanoXray sera basée sur les besoins spécifiques du patient définis par le type de cancer, sa taille, son stade évolutif et le moment thérapeutique optimum, soit avant, après ou sans chirurgie.



Portefeuille NanoXray

NBTXR3

Ce sont des nanoparticules conçues pour être injectées directement dans la tumeur. Les premières indications visées pour NBTXR3 sont le cancer primaire du foie, le glioblastome (une forme spécifique du cancer du cerveau), le cancer rectal, le cancer de la prostate ou encore les cancers de la tête et du cou. NBTXR3 fait l'objet de la première étude clinique chez des patients atteints d'un sarcome des tissus mous.

Le NBTXR3 est le seul produit entré en phase clinique. Les produits NBTX IV et NBTX TOPO constituent des relais de croissance à moyen terme et pourront rapidement entrer dans une phase d'évaluation préclinique. Par ailleurs, l'observation du ratio bénéfice-risque très prometteur de NBTXR3 avec une efficacité prouvée dans différents modèles tumoraux et une très bonne tolérance (se reporter au paragraphe 6.7.2) est une preuve de concept qui permet de pré-valider quelques aspects fondamentaux du développement des autres deux produits.

NBTX IV

Ce sont des nanoparticules conçues pour être injectées par voie intraveineuse afin que le produit puisse atteindre la tumeur mais aussi les tissus l'enveloppant, déjà envahis localement par des cellules cancéreuses. Cela pourrait permettre une augmentation de la destruction tumorale mais aussi contrôler l'échappement ultérieur à distance des cellules malignes qui sont dans les ganglions voisins. Ce produit sera par exemple destiné au traitement des tumeurs au stade avancé et qui ont envahi les ganglions régionaux comme des cancers rectaux, de la prostate localement avancé ou encore aux carcinomes pulmonaires.

NBTX TOPO

Ce sont des nanoparticules en gel, conçues pour un usage chirurgical (pendant l'opération destinée à enlever la tumeur) pour préparer le lit tumoral à la radiothérapie postopératoire. Le produit est destiné notamment à quelques types de cancer du sein, des tumeurs cérébrales et les sarcomes des tissus mous à localisation retropéritonéale.

NBTXR3, NBTX-IV et NBTX TOPO visent à améliorer le traitement anticancéreux d'un grand nombre de patients atteints de tumeurs solides traités actuellement par radiothérapie (ou ne pouvant l'être en l'état en raison de leur radiosensibilité importante). Leur utilisation conjointe permettrait d'instaurer une thérapie anticancéreuse personnalisée, parfaitement adaptée aux particularités de la tumeur mais aussi à la spécificité du patient dans le contexte de la médecine moderne.

6.5.5 Indications thérapeutiques ciblées par les produits NanoXray : un marché potentiel significatif

Nanobiotix a pour mission de conduire le développement clinique et d'assurer une partie de la commercialisation des 3 produits NanoXray dont seul le 1er, le NBTXR3, est actuellement en phase d'étude pilote alors que les deux autres, le NBTX TOPO et NBTX IV, pourraient entrer en phase d'évaluation préclinique courant 2013 et constitueront à terme des relais de croissance.

Deux aspects sont d'un grand intérêt :

- le pipeline NanoXray a pour objet d'améliorer l'efficacité du traitement local du cancer par radiothérapie. En conséquence, la Société pourrait prétendre toucher une grande partie de l'ensemble des patients traités par cette approche thérapeutique.

- le développement des 3 produits NanoXray pourrait constituer une opportunité unique de construire un portefeuille « blockbuster » étayée par une médecine personnalisée et d'inverser la tendance à la fragmentation du marché de l'oncologie. En fait, la classe des thérapies ciblées qui a alimenté la plupart de la croissance rapide de ce marché dans son ensemble a créé une fragmentation du marché. Dans la prochaine décennie, plusieurs blockbusters de thérapies ciblées seront soumis à des expirations de brevets et le marché deviendra encore plus fragmenté avec des nouveaux développements pour les populations de niche.

Dans un premier temps, avec son produit phare NBTXR3, Nanobiotix a pour ambition de cibler un marché incluant les patients potentiels sur les sept principaux marchés de l'oncologie que sont les États-Unis, le Japon, l'Allemagne, la France, l'Angleterre, l'Italie et l'Espagne, et ce pour les sept indications suivantes (tableau ci-dessous).

NBTXR3, les indications ciblées et taille des populations

Indication	Incidence	Population cible
Sarcome des tissus mous	**23,030**	**11,795**
Cancer de l'œsophage (néo-adjuvant et définitif)	**32,556**	**22,789**
Cancer du colon	**94,823**	**75,858**
Cancer du foie (Carcinome Hépato Cellulaire - HCC)	**97,113**	**46,614**
Cancer de la tête et du cou	**137,048**	**13,705**
Cancer avancé de la prostate	**418,000**	**62,700**
Glioblastome	**47,202**	**22,759**
Total	**849,772**	**256,220**

* Etats-Unis, Japon, Allemagne, France, Angleterre, Italie et Espagne.
Datamonitor ref. DMHC2593, DMHC 2467, DMHC 2339 et DMHC 2319 ; ref. HC 00044-001, HC 00160-001 et HC 00177-001.

D'autres marchés potentiels sont envisagés, prenant en compte leur épidémiologie spécifique des cancers. La Chine et l'Inde notamment, affichent une incidence particulièrement élevée de cancer de l'œsophage et du carcinome hépatocellulaire (HCC). Selon les estimations de Globocan, il y aurait

globalement 749.000 nouveaux cas de cancer du foie et 481.000 nouveaux cas de cancer de l'œsophage en 2008, soit une incidence sensiblement supérieure à celle observée dans les principaux marchés de l'oncologie (tableau ci-dessus). Ainsi, une pénétration même limitée de ces marchés en développement pourrait représenter pour Nanobiotix une formidable opportunité commerciale.

Dans une étape ultérieure et sous réserve de la réalisation d'un programme préclinique concluant, les produits NB TX IV et NBTX TOPO cibleront d'autres contextes tels que des cancers profonds comme le cancer du poumon et les métastases cérébrales, ou les besoins d'élimination des cellules malignes restantes sur le site de la tumeur après chirurgie (traitements adjuvantes) dans le cancer du sein, ou encore les patients souffrant de cancer de la prostate ou de la tête et du cou à un stade avancé.

Le tableau ci-dessous présente l'incidence de ces indications envisagées pour NBTX IV et NBTX TOPO dans les 7 marchés principaux en oncologie. Elles constituent pour la plupart de très grands marchés potentiels, et pourraient élargir ainsi de manière significative le potentiel total de la Société.

NBTX IV et NBTX TOPO, les indications ciblées et taille des populations

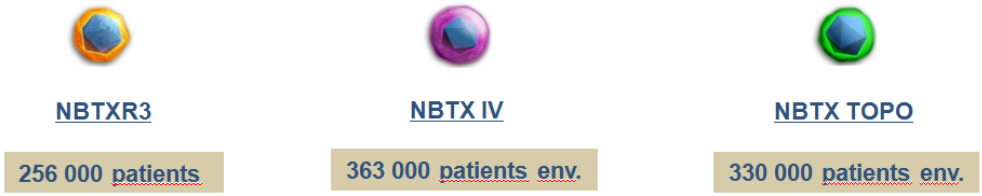
Indication	Incidence	Populations cible
Cancer du sein	447,000	253,896
Cancer de la prostate	418,000	124,646
Cancer du poumon non à petites cellules	413,024	123,907
Métastases vertébrales	227,816	70,623
Métastases cérébrales	114,824	57,412
Cancer avancé de la tête et du cou	137,048	41,114
Cancer cervical	42,090	16,836
Sarcome des tissus mous du rétro-péritoneum	23,030	4,600
Total	**1 822,832**	**693,034**

* Etats-Unis, Japon, Allemagne, France, Angleterre, Italie et Espagne.
Globocan 2008, Adamson et al. 2009, Kaushal & Citrin 2008, Kosia et al. 2008, Ferlay et al. 2007, Jemal et al. 2007, Wibmer et al. 2009, Sturgis et al. 2007, Casali & Blay 2010, United States Cancer Statistics 2006, National Cancer Institute 2010, SEER Database US, UK Cancer Statistics.

Les marchés émergents n'ont pas été présentés dans ces estimations qui ne totalisent que les sept principaux marchés de l'oncologie. Cependant, ils représentent un potentiel de croissance énorme pour deux raisons différentes : les spécificités de l'épidémiologie pour quelques types de cancers, qui déterminent un intérêt tout particulier des instances sanitaires, et l'augmentation de l'incidence du cancer dans toutes les populations et cela de façon soutenue au cours des dernières décennies.

La Société a confié à un cabinet indépendant (GroupH) le soin d'évaluer le potentiel commercial à terme du portefeuille NanoXray, à travers NBTXR3 et les relais de croissance que constituent NBTX IV et NBTX TOPO.

Sous réserve de l'obtention des autorisations nécessaires à leur commercialisation, l'étude mise à jour en avril 2011 par le cabinet GroupH estime le potentiel de marché de 5 à 6 milliards d'euros à l'horizon 2031 sur la base d'une cible totale de près de 1 million de patients dans les sept marchés les plus importants en oncologie (Etats-Unis, Japon, Allemagne, France, Angleterre, Italie et Espagne).



Par ailleurs, l'utilisation de la radiothérapie est très large, elle fait partie du meilleur traitement standard préconisé pour beaucoup d'autres cancers. En outre, des améliorations technologiques de la radiothérapie permettront probablement à certaines populations de patients non traités aujourd'hui de bénéficier d'un traitement dans les années qui suivent, en utilisant moins de dose. Les produits NanoXray pourrait s'insérer dans ces indications à venir.

6.5.6 Une adhésion forte de la communauté médicale

La proposition de valeur offerte par le portefeuille NanoXray se traduit à la fois par une adhésion de la communauté médicale et une attention croissante de la part des médias.

Cette adhésion forte des praticiens oncologues et radiothérapeutes a pu être appréciée par le biais d'une étude externe que la Société a fait réaliser par GroupH en 2010. Cette étude de marché visait à interroger un ensemble d'experts internationaux aux Etats-Unis d'Amérique et en Europe (60 au total) afin de définir l'intérêt des produits NanoXray en oncologie. L'ensemble des médecins interrogés s'accordent sur le fait que cette technologie pourrait satisfaire le besoin de la radiothérapie et cela dans l'ensemble de ces indications.

Même si la Société a toujours privilégié le dépôt de brevets aux publications scientifiques afin de conserver et augmenter son leadership technologique, un certain nombre des travaux de recherche sur des produits de la Société sont présentés par des médecins académiques ou des membres de la Société :

- ESTRO 29, European Society for Radiotherapy & Oncology, September 12-16, **2010**, Barcelona, Spain ;
- Journée PHOTOMED 2010, September 9-10, **2010**, Paris, France ;
- 3th European Conference for Clinical Nanomedicine (CLINAM 2010), May 10-12, **2010**, Basel, Switzerland ;
- *Novel targeting drugs* and Radiotherapy from the *bench to the clinic*, *June 24-25*, ***2010***, *Toulouse, France ;*
- 4th European Conference for Clinical Nanomedicine (CLINAM 2011), May 23-25, **2011**, Basel, Switzerland ;
- ECCO 16, The European Multidisciplinary Cancer Congress, September 23–27, **2011**, Stockholm, Sweden ;
- Gordon Conference, Cancer Nanotechnology, July 17-22, **2011**, Colby College Waterville, ME, US ;
- *AACR* 102nd Annual Meeting, April 2-6, **2011** Orlando, Florida, US ;
- 17th Annual International Partnering Meeting Bio-Europe 2011, October 31-November 2, **2011**, Dusseldorf, Germany ;
- Journée Scientifique de la Nanomédecine, November 25, **2011**, Paris, France ;
- International Congress on Targeted Anticancer Therapies (TAT 2012), March 8-10, **2012**, Amsterdam, The Netherlands ;
- SOT (The Society of Toxicology) Annual Meeting and ToxExpo, March 11-15, **2012**, San Francisco, California, US.

Cet intérêt se traduit également par la qualité des huit membres actuels de son comité consultatif scientifique dont la composition est présentée au paragraphe 6.9.2 du présent document de base.

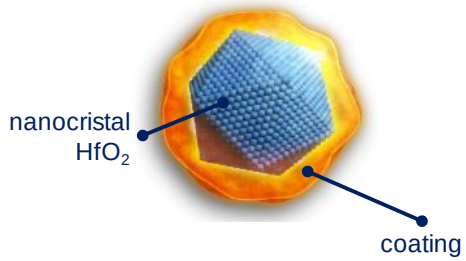
Par ailleurs, au cours des 12 derniers mois, de très nombreux médias (radios et télévisons en France et à l'étranger) et plusieurs dizaines d'articles dans différents journaux se sont faits le relais de l'avancée que pourrait représenter le portefeuille NanoXray dans le domaine du traitement local des cancers et de la rupture technologique apporté par cette innovation.

6.6 NBTXR3, PRODUIT PHARE DE LA TECHNOLOGIE NANOXRAY

Parmi les trois produits (décrits au paragraphe 6.5.4 ci-dessus) que compte le portefeuille NanoXray, à ce jour, seul l'un d'entre eux – le NBTXR3- est entré en phase clinique.

6.6.1 Descriptif du produit NBTXR3

NBTXR3 est une suspension aqueuse stérile de nanoparticules cristallines. Les nanoparticules NBTXR3 sont composées d'un cœur d'oxyde d'hafnium recouvert d'une enveloppe de charges négatives qui assure la stabilité des nanoparticules et l'adhésion aux cellules cancéreuses lorsqu'elles sont injectées dans la tumeur.



Nanoparticule NBTXR3

NBTXR3 dans son conditionnement final (lot clinique)

Destiné à être injecté directement à l'intérieur de la tumeur, le produit est conditionné dans des flacons en verre contenant 5 ml de suspension nanoparticulaire à une concentration de 64 g/L. Le pH de la formulation finale est compris entre 6 et 8.

Le volume de NBTXR3 à injecter est défini par rapport au volume de la masse tumorale. Une fois le volume tumoral calculé, NBTXR3 est préparé avec une solution stérile de glucose, prélevé dans une aiguille et seringue couramment utilisées en pratique médicale.

Le produit NBTXR3 n'est pas un cytotoxique, sa manipulation ne nécessite pas des procédures de sécurité particulière puisqu'il ne comporte pas de risque de toxicité mutagène. Il doit être conservé dans un environnement sec, ne doit pas être réfrigéré ni congelé.

Après utilisation, les déchets seront traités selon la procédure de traitement propre à la pharmacie centrale du centre anticancéreux concerné.

6.6.2 Procédure d'implantation et d'activation du produit chez l'Homme

Avant de démarrer les séances de radiothérapie définies par son protocole de soin, le patient recevra une injection de NBTXR3 directement dans la tumeur. Le site de l'injection doit être traité avec les mesures d'antisepsie habituelles lors des préparations préopératoires.

Le produit NBTXR3 devra être administré par une injection manuelle ou une injection à l'aide d'une pompe, à température ambiante. Cette injection devra être réalisée par un chirurgien ou un radiologue.

L'identification de la pseudocapsule tumorale, des tissus sains à risque (vaisseaux, nerfs…) et des vaisseaux intra tumoraux sera réalisée sous contrôle échographique afin de positionner correctement la pointe de l'aiguille. Une fois que le chirurgien et le radiologue auront identifié les sites de piqûre sous

contrôle échographique, la pointe de l'aiguille devra être bien positionnée à l'intérieur de la tumeur pour éviter les vaisseaux intra tumoraux et d'endommager la pseudocapsule tumorale.

Si l'hospitalisation ne s'avère pas nécessaire, le patient rentrera chez lui jusqu'au lendemain quand il reviendra à l'hôpital pour sa première séance de radiothérapie. Il recevra le nombre de séances déterminé par les soins courants de son cancer *(*meilleur traitement standard disponible pour combattre sa maladie).Une fois la radiothérapie terminée, le patient suivra son protocole de soins habituel.

Le processus de production est décrit au paragraphe 6.9.8 ci-après.

6.7 PROGRAMME CLINIQUE

La Société ne dispose à ce jour que d'un seul produit entré en phase clinique, le NBTXR3.

A l'issue d'une évaluation préclinique satisfaisante, une étude pivot (Phase I) a démarré au second semestre 2011. La Société estime que l'obtention du marquage CE pour une 1ère application clinique pourrait intervenir en 2017.

6.7.1 Un programme clinique dé-risqué

La Société estime que le programme clinique de NBTXR3 présente moins de risques qu'un développement clinique classique en cancérologie puisqu'il repose sur un modèle de développement clair concernant un marché potentiel important en croissance soutenue et forte.

Un programme clinique maîtrisé en raison de la nature du produit et de son mode d'action physique :

- l'effet antitumoral du portefeuille NanoXray résulte d'un mécanisme d'action physique sans faire intervenir d'interactions moléculaires dans son mode d'action primaire, donc il peut être appliqué de façon très large. Ces produits «First- in class» ont le potentiel de blockbuster ;
- le mode d'action physique est parfaitement connu puisqu'il s'agit de celui de la radiothérapie mais amplifié de façon significative comme observé chez les animaux porteurs de tumeurs ;
- l'aspect inerte (quand non exposé aux rayons) du produit démontré au cours de l'évaluation toxicologique dans différentes espèces animales suggère une toxicité limitée chez l'Homme, même si cela reste à confirmer dans le cadre des essais en cours ; et
- l'évaluation du profil de sécurité de NBTXR3 chez l'Homme apporte aussi une diminution du risque pour les produits NanoXray moins avancés en développement.

Un programme clinique maîtrisé en raison de l'aire thérapeutique visée et de son insertion dans la pratique existante :

- la cancérologie, avec une demande soutenue malgré des progrès réels dans les traitements et 90% des tumeurs solides déjà traitées par radiothérapie ;
- l'insertion d'une innovation qui exploite les plateaux techniques existants ;
- une durée de développement raccourcie : dispositif médical *vs* médicament en Europe ; et
- un marché de l'oncologie en forte croissance.

Pour ces raisons, le risque inhérent au développement de NBTXR3 devrait être bien moindre que celui de médicaments dans la mesure où :

- s'agissant d'un mécanisme d'action physique (i.e., dépôt d'énergie), il présente une transférabilité de l'efficacité de l'animal à l'Homme plus élevée ; et
- les effets physiques proposés sont parfaitement connus et donc prédictibles, ce qui est beaucoup moins aléatoire que pour le développement d'un médicament à mode d'action par interaction moléculaire.

Les caractéristiques décrites ci-dessus et la possibilité de contrôler l'activation du produit sont aussi fondamentales dans l'estimation du risque lié à la toxicité. En effet, un médicament présent dans le corps humain est actif continuellement sans pouvoir être cantonné à un organe spécifique, tandis que les nanoparticules NBTXR3 ne sont actives que dans le champ d'irradiation et uniquement quand elles sont exposées à la radiothérapie (contrôle d'action dans le temps et l'espace).

Les efforts consacrés au programme de développement préclinique dont une partie a été réalisée en collaboration avec l'Institut Gustave Roussy (se reporter au paragraphe 22.1) ont permis à la Société de démarrer une étude pilote en septembre 2011 portant sur une première indication chez des patients atteints d'un sarcome des tissus mous.

6.7.2 Développement préclinique et preuve du concept

La remarquable activité anti-tumorale des nanoparticules NBTXR3 activées

Les nanoparticules NBTXR3 sont conçues pour absorber fortement les rayons X et déposer localement une dose d'énergie substantielle au cœur même des cellules tumorales.

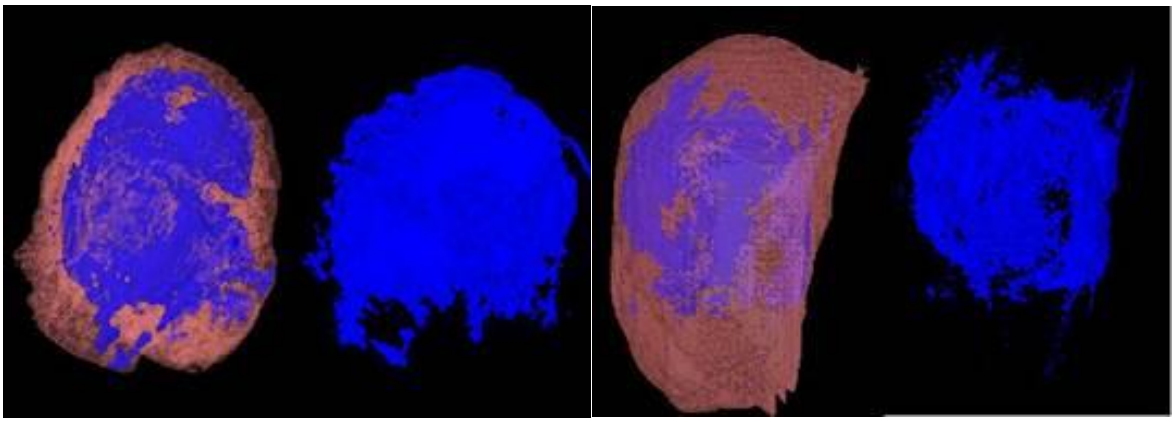
Etant donné que l'interaction des nanoparticules avec les rayons X pourrait différer selon la nature, la dose et le débit des irradiations, plusieurs sources d'énergie ont été explorées. De même, la spécificité biologique des cancers, qui diffèrent des organes/tissus dont ils sont issus, a été prise en compte et plusieurs lignées de cancers humains ont été étudiées, selon leur origine et leur radiosensibilité (lignées radiorésistantes ou radiosensibles).

In vitro, une forte diminution de la fraction de survie cellulaire a été observée pour les cellules cancéreuses traitées par des quantités croissantes de nanoparticules activées par la radiothérapie, comparativement à la radiothérapie seule. Ces résultats confirment une amplification significative de la dose délivrée à l'intérieur de la tumeur.

La preuve du concept chez des animaux porteurs de tumeurs a été réalisée.

La dispersion du produit NBTXR3 dans la structure tumorale

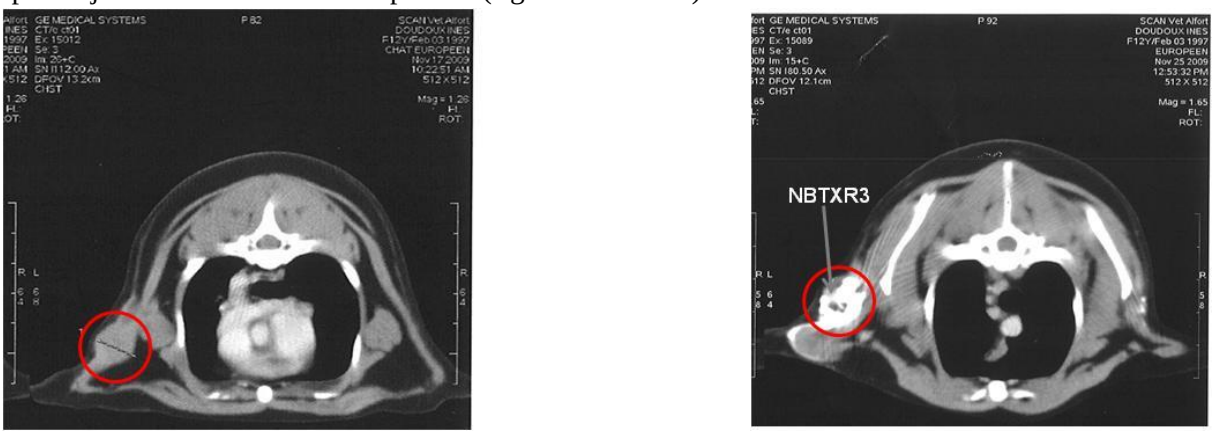
Premièrement, la biodisponibilité tumorale des nanoparticules NBTXR3, c'est-à-dire la dispersion des nanoparticules NBTXR3 dans les trois dimensions de la tumeur, est cruciale pour accomplir l'effet thérapeutique recherché. L'imagerie par tomographie informatisée (CT-scan) a montré que les particules, qui sont des cristaux radio-opaques, conservent durablement une dispersion satisfaisante à l'intérieur d'une tumeur greffée chez la souris (figure ci-dessous).



Tomographie informatisée : reconstruction en 3D de tumeurs, 2 jours (gauche) et 15 jours (droite) après administration intra-tumorale de NBTXR3 (en bleu, NBTXR3 à l'intérieur de la tumeur, en rose).

L'oncologie comparative

Chez le chat atteint d'une tumeur spontanée (fibrosarcome), la biodisponibilité tumorale des nanoparticules NBTXR3 a aussi été démontrée par imagerie par tomographie informatisée (CT-scan), après injection intra-tumorale du produit (figure ci-dessous).



Tomographie informatisée (CT-scan). A gauche, la tumeur avant injection, à droite, les nanoparticules NBTXR3 (en blanc) dans la tumeur 24 heures après injection intra-tumorale du produit présentent une biodisponibilité satisfaisante.

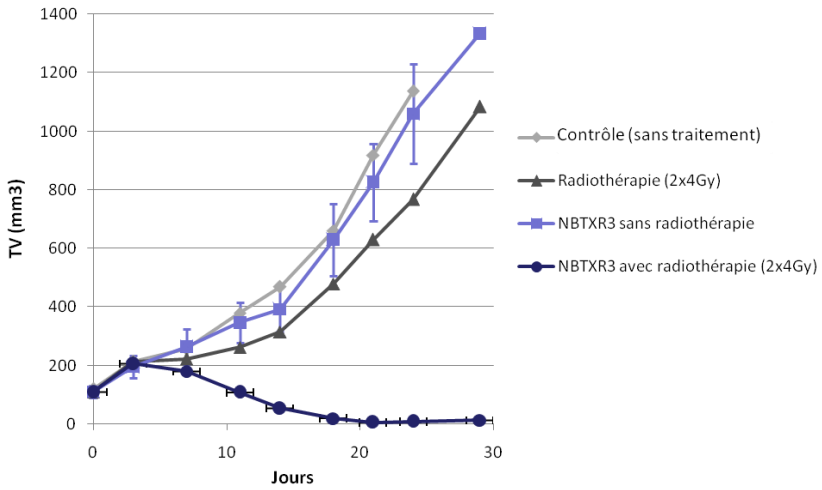
Les études d'efficacité

Concernant le contrôle de la tumeur, des études de cancers épithéliaux et de sarcomes humains greffés sur des souris (tableau ci-dessous) ont démontré un avantage substantiel des nanoparticules activées par rayons X par rapport à la radiothérapie délivrée seule en termes de retard de la croissance tumorale et de délai de prolifération, associés à une très bonne tolérance des animaux. De plus on a pu observer une augmentation significative de la survie des souris après traitement par les nanoparticules et ce, dans les deux cas de radiosensibilité en recourant à différentes sources d'énergie.

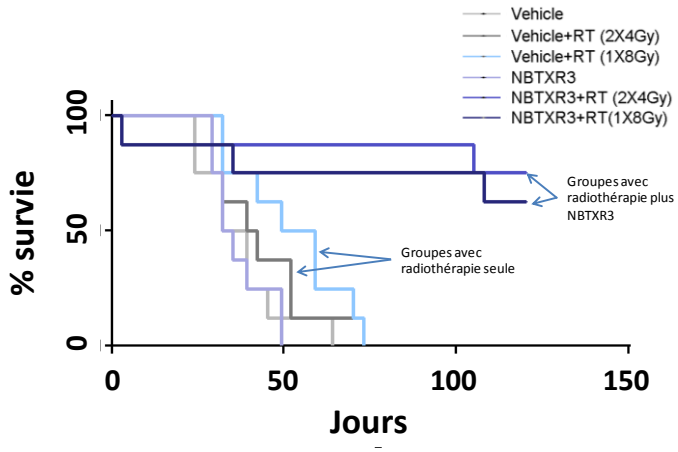
Source d'énergie	90kV	200kV	Ir^{192}(380keV)	Co^{60}(0,9MeV)
Modèles de tumeur testés	Fibrosarcome HT1080	Fibrosarcome HT1080 Liposarcome LPS80T3	Fibrosarcome HT1080 Carcinome colorectal HCT116	Fibrosarcome HT1080 Sarcome d'Ewing A673

Exploration de l'efficacité anti-tumorale pour différentes sources d'énergie et selon l'origine et la radiosensibilité des tumeurs

Les deux figures ci-dessous présentent les résultats de l'étude d'efficacité anti-tumorale conduite sur des souris greffées avec le modèle de cancer colorectal issu de la lignée cellulaire humaine HCT 116 (radiosensible). L'activation de NBTXR3 par une source d'énergie Iridium-192, 24 heures après injection intra-tumorale du produit, démontre une efficacité anti-tumorale remarquable. Des rémissions totales de tumeurs furent observées avec absence de rechute.



*Courbes de retard de croissance tumorale chez la souris immunodéficiente porteuse de tumeur colorectale (lignée cellulaire HCT 116 xénogreffées, 8 souris par groupe), traitées par NBTXR3 ou par du glucose stérile (groupe véhicule) et irradiées ou non. La dose d'irradiation correspond à 8 Gy, donnée en 2 sessions (2*4Gy) de radiothérapie. La première session de radiothérapie a eu lieu 24h après injection intra-tumorale des produits et la seconde 48h après. Des rémissions totales de tumeurs chez la souris traitée par NBTXR3 activé par la radiothérapie furent observées avec absence de rechute.*



*Courbes de survie chez la souris immunodéficiente porteuse de tumeur colorectale (lignée cellulaire HCT 116 xénogreffées, 8 souris par groupe), traitées par NBTXR3 ou par du glucose stérile (groupe véhicule) et irradiées ou non. La dose d'irradiation correspond à 8 Gy, donnée en une seule session (1*8Gy) ou 2 sessions (2*4Gy) de radiothérapie. La première session de radiothérapie a eu lieu 24h après injection intra-tumorale des produits et la seconde 48h après.*

Une tolérance démontrée des nanoparticules NBTXR3 sur différentes espèces animales

NBTXR3 est destiné à être administré par voie intra-tumorale avec une seule injection du produit pour un traitement complet. Les principaux paramètres explorés sont la toxicité potentielle du produit activé en cas de fuite, à partir de la masse tumorale vers les tissus sains environnants, ainsi que la tolérance des nanoparticules non activées.

L'évaluation de la tolérance chez des animaux a été effectuée sur différentes espèces de rongeur, comme cela est habituellement pratiqué pour les médicaments, les produits biologiques et les

dispositifs médicaux. Ainsi, tous les organes du corps ont été évalués par des mesures biochimiques et par des analyses anatomopathologiques, après une exposition aux nanoparticules de courte, moyenne et longue durée et ce, sur toute la vie de l'animal (afin d'évaluer la toxicité subaiguë, la toxicité sub-chronique et la toxicité chronique du procédé thérapeutique).

Dans les conditions des études, après les injections intraveineuses et intramusculaires, aucune pathologie clinique et hématologique n'a été observée. Aucune preuve de rupture de la barrière hémato-encéphalique n'a été démontrée. En ce qui concerne la tolérance locale, aucun signe d'un potentiel irritant au niveau du site de l'injection intramusculaire n'a été mis en évidence. Comme pour beaucoup d'autres nanoparticules inorganiques, une accumulation dans le système réticuloendothélial dans différentes populations de macrophages du foie, de la rate et des ganglions lymphatiques a été observée, mais aucun organe n'a montré de signes d'inflammation, de souffrance ou de troubles dégénératifs.

Par ailleurs, la distribution du produit dans l'organisme est un facteur déterminant d'une partie des effets délétères potentiels sur celui-ci. Des études effectuées sur des animaux porteurs de tumeurs après une injection intra-tumorale du produit NBTXR3 sans activation par rayons X ont montré la permanence des nanoparticules dans la tumeur avec une faible quantité d'hafnium dans l'ensemble des organes comparativement à la biodisponibilité du produit dans la structure tumorale. Aussi, la proportion d'hafnium dans la tumeur tend à rester constante au cours du temps.

L'élimination de ces nanoparticules est longue : elles ont été mises en évidence 26 semaines après leur administration à l'intérieur des macrophages des animaux, bien qu'en quantité inférieure à celle administrée, d'où l'importance majeure de la démonstration de toute absence de signes de troubles inflammatoires ou dégénératifs dans les tissus corporels.

Le produit NBTXR3 est non génotoxique. Il n'affecte pas le système immunitaire et aucun effet inflammatoire ni changement de libération de cytokines n'ont été observés dans le cadre d'études spécifiques conduites pour l'évaluation du risque. A travers toutes les études toxicologiques, la démonstration de l'absence d'effets indésirables significatifs ainsi qu'une très bonne tolérance à long terme du produit constituent le socle d'un ratio bénéfice sur risque très favorable en oncologie.

En conséquence, NBTXR3 a reçu l'autorisation de l'ANSM (Agence Nationale de Sécurité du Médicament, ex Afssaps) pour être testé dans une étude chez des patients atteints d'un sarcome des tissus mous.

6.7.3 Une étude de Phase I en cours (étude pilote) portant sur le sarcome des tissus mous

Comme détaillé au paragraphe 6.11 du présent document de base, NBTXR3 est considéré en Europe comme un dispositif médical de classe III et à ce titre, doit obtenir un marquage CE de la part des autorités réglementaires avant toute commercialisation. Le préalable requis consiste en la démonstration d'un ratio bénéfice-risque positif pour les patients, ce qui exige de tester le produit au cours des deux étapes, une étude pilote et une étude pivot chez une population atteinte d'un cancer ciblé comme indication pour le produit en développement.

Dans cette optique, la Société a décidé de mener sa première étude pilote sur le sarcome des tissus mous (STM) des membres. Cette indication n'étant pas un choix de marché constitue un choix résolument médical dans la mesure où ce type de tumeur impose à Nanobiotix des contraintes maximales :

Une dose maximale à injecter : le sarcome des tissus mous est une tumeur habituellement grande et requiert une dose de NBTXR3 parmi les plus importantes à délivrer en oncologie au regard de la taille des tumeurs usuellement constatée sur cette pathologie. Le volume peut atteindre 1.000 cm^3 (voire beaucoup plus mais de façon plus rare) alors que pour les 6 autres cancers ciblés pour NBTXR3, l'on peut estimer un volume tumoral moyen de 350 cm^3 Ainsi, la dose de NBTXR3 à utiliser dans le cadre de cette première étude pilote devrait constituer la dose maximale susceptible d'être utilisée chez l'Homme. La Société estime ainsi qu'en termes de sécurité et de faisabilité de l'injection, l'étude explore des situations cliniques, en conditions extrêmes.

Un indicateur d'efficacité exigeant : seul le critère de réponse anatomopathologique au traitement, évalué en raison du nombre de cellules cancéreuses détruites à partir de coupes de la tumeur, servira pour qualifier les résultats.

Par ailleurs, cette application présente deux intérêts clés :

Un risque potentiel limité pour le patient : même si cela n'est pas anticipé, le passage du produit en dehors de la tumeur ne peut être exclu de manière certaine. Dans un tel cas, ce passage se ferait vers les tissus environnants la tumeur, ce qui pour des membres, même lésés par des nanoparticules activées au moment de la radiothérapie, ne revêt pas un caractère vital.

Une évaluation pure de la toxicité potentielle : le STM présente l'avantage d'être traité par radiothérapie sans association avec un ou plusieurs cytotoxiques qui sont source de toxicité bien connue. Cela permet une connaissance pertinente de l'effet antitumoral et de la tolérance inhérents à NBTXR3.

Cette application s'impose donc comme une stratégie appropriée pour établir les débuts d'une preuve de concept clinique pour le produit NBTXR3.

Le 22 août 2011, la Société a obtenu l'autorisation de l'ANSM (ex Afssaps) pour conduire l'«*Essai clinique de Phase I, ouvert, monobras, destiné à évaluer la tolérance et la faisabilité de l'implantation intra tumorale par injection du produit NBTXR3, activé par radiothérapie externe, chez des patients ayant un sarcome des tissus mous des membres* ».

Les objectifs principaux sont :

- l'évaluation de la faisabilité d'implantation par injection intra-tumorale du produit NBTXR3 et son activation par radiothérapie,
- l'évaluation de la toxicité et du profil de tolérance de NBTXR3.

Les objectifs secondaires sont d'évaluer :

- la réponse tumorale au produit NBTXR3 activé par radiothérapie, en termes de destruction des cellules malignes ;
- le taux de réponse au produit NBTXR3 activé par radiothérapie, évalué par imagerie médicale,
- et pour finir le profil cinétique du produit NBTXR3 dans le corps.

Cette étude, qui à ce jour prévoit le recrutement de 27 à 30 patients, est menée à l'Institut Gustave Roussy (IGR), un des centres européens de référence mondiale en matière de cancérologie, dans le cadre d'une convention de recherche biomédicale dont les principaux termes sont décrits au paragraphe 22.3 1°) du présent document de base.

Le recrutement des patients fait partie intégrante de l'essai clinique lequel doit être soumis aux autorisations de l'ANSM, du comité éthique et du comité de l'hôpital. Le coût de recrutement des patients est pris en charge par l'IGR lequel est un centre de référence pour le traitement du sarcome des tissus mous qui traite de ce fait un grand nombre de patients même si cette maladie est assez rare. La Société compte sur un recrutement moyen de 1 patient par mois.

Recruté en novembre 2011, le premier patient a reçu son traitement intratumoral NBTXR3 et le protocole complet de radiothérapie standard en phase préopératoire. Comme prévu, l'intervention chirurgicale et le contrôle de cicatrisation ont été finalisés.

Le second patient a été inclus dans l'étude en février 2012, le délai entre ces deux premiers malades étant imposé par le protocole. Le traitement du troisième patient a débuté au cours de la 2ème semaine de mars 2012. A fin août 2012, 6 patients ont été recrutés et tous ont été traités.

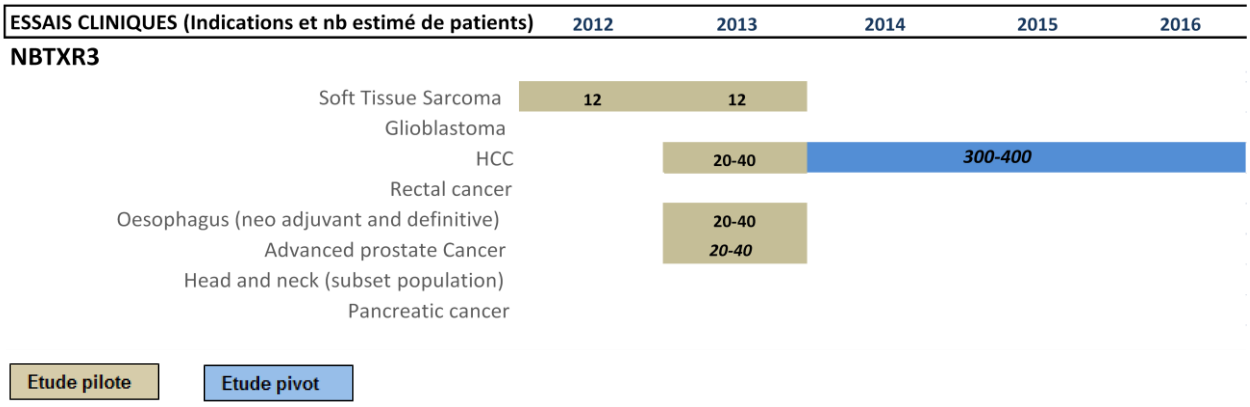
Quatre volumes de NBTXR3 à injecter seront testés. A à chaque escalade de volume, un comité d'experts externes reverra les données de tolérance.

Les données de tolérance recueillies chez les premiers groupes de patients serviront de socle pour le lancement des trois autres études pilotes dans différentes indications de cancer. Des résultats intermédiaires seront obtenus d'ici la fin 2012 et feront l'objet d'une communication spécifique.

6.7.4 D'autres études à engager sur trois indications cibles prioritaires

En termes de programme clinique, l'étude pilote portant sur le sarcome des tissus mous décrite ci-dessus constituerait une « preuve de concept ». Cependant, il n'est pas envisagé à ce stade d'entreprendre une étude pivot sur cette première indication oncologique.

En revanche, la stratégie clinique qui sera mise en place directement par Nanobiotix à l'horizon 2016, prévoit un programme d'études pilotes couvrant trois indications prioritaires retenues au regard de l'intérêt clinique (besoins non satisfaits) et de l'importance du marché adressable. A minima, l'une d'entre elles sera suivie d'une étude pivot, voire plusieurs en fonctions des ressources financières disponibles. A ce jour, il est prévu que l'étude pivot porte sur le cancer du foie (HCC).



Chacune des trois nouvelles études pilotes à engager sera réalisée en 2 ou 3 centres de recherche clinique, alors que les études pivot ultérieures seront multicentriques et réparties à minima dans 3 ou 4 pays dont ceux présentant un intérêt commercial majeur.

Ces présences locales devraient permettre à la fois une connaissance du produit NBTXR3 par les prescripteurs, un accès au marché et l'obtention de codes de remboursement plus rapide.

Tous les essais se déroulent selon les standards applicables à la recherche chez l'Homme, selon la spécificité de l'oncologie, et sont conçues en tenant compte des « Bonnes Pratiques Cliniques » édictées par l'International Conference of Harmonization (ICH) ainsi que des réglementations pour les médicaments et les dispositifs médicaux implantables (ISO 14155).

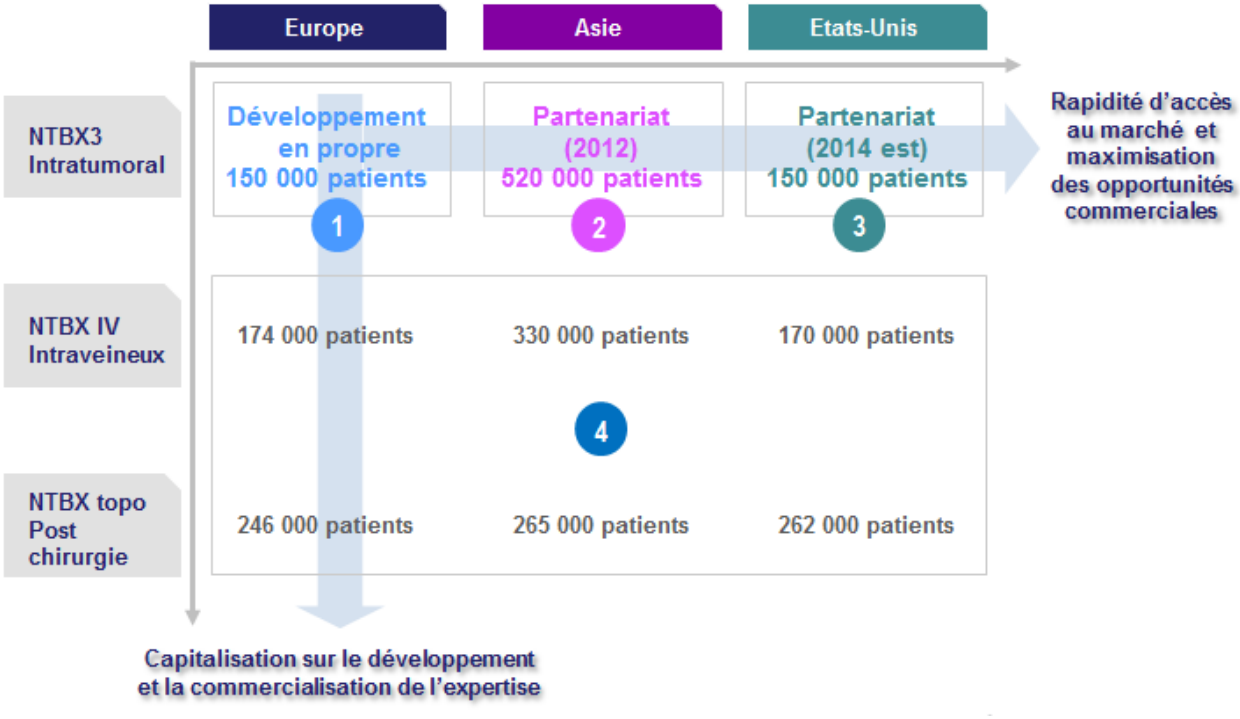
Ainsi, si la Société décide d'engager des démarches réglementaires dans des pays comme les Etats-Unis où NBTXR3 a le statut de médicament, les études réalisées en Europe pourront apporter des données robustes pour initier le développement clinique directement en Phase II.

6.8 UNE STRATEGIE DE DEPLOIEMENT AMBITIEUSE INTEGRANT UN DEPLOIEMENT INTERNATIONAL RAPIDE

Avec une proposition de valeur très forte, Nanobiotix a bâti une stratégie commerciale ambitieuse intégrant un déploiement international rapide sur trois zones géographiques : l'Europe, l'Asie et les Etats-Unis. Elle repose sur le développement des trois produits NanoXray : NBTXR3, NBTX IV et NBTX TOPO dont seul le 1er, le NBTXR3, est à ce jour en phase d'étude clinique. Concernant NBTX IV et NBTX TOPO, une évaluation préclinique doit encore être engagée. Ils constituent donc des relais de croissance à moyen terme.

Dans un premier temps, la Société se consacre exclusivement au développement clinique du NBTXR3 dans différentes indications afin d'obtenir rapidement des données cliniques qui ouvriront la voie pour l'obtention du marquage CE basé sur les résultats des études pivots. Les partenariats que la Société souhaite nouer, permettront d'accélérer le développement sur les régions Asie et Etats-Unis.

De manière synthétique, la stratégie de la Société se résume comme suit :



En Europe, les programmes de développement et de déploiement commercial de NBTXR3 seront totalement intégrés.
En plus de l'étude clinique en cours décrite au paragraphe 6.7.3 du présent document de base, Nanobiotix compte engager trois autres études de Phase I (études pilotes) dans les 18-24 mois. Les premières phases pilotes envisagées concernent le cancer primaire du foie (HCC), le cancer de l'œsophage et de la prostate.

A la suite de ces essais pilotes, Nanobiotix lancera une première phase pivot pour enregistrer le produit dans une première indication. Sous réserve de l'aboutissement du programme clinique à venir, la Société estime que le marquage CE pourrait intervenir en 2017.

Pour le déploiement commercial, Nanobiotix abordera les principaux centres de traitement anti-cancer européens avec une force de vente intégrée. En Europe, la Société prévoit de générer rapidement des revenus récurrents avec cette première indication.

Les pays comme l'Australie ou le Canada qui reconnaissent le marquage CE pourront être abordés commercialement à la même période à l'aide de partenaires.

Le développement des autres indications sera financé par les partenariats que la Société souhaite nouer et/ou les indications seront enregistrées en Europe sur la base des données générées par ces mêmes partenaires.

La montée en charge des autres produits sur chaque région s'effectuera de manière progressive selon les moyens financiers de l'entreprise et à l'aide de partenariats.

En Asie, le développement du NBTXR3 sera réalisé dans le cadre de partenariats comportant un volet développement au titre duquel les futurs partenaires mèneront les études requises par la réglementation locale en vue d'obtenir les autorisations réglementaires, et un volet commercialisation sur des territoires exclusifs. Dans ce cadre, un premier partenariat a été signé le 6 août 2012 avec la société Taïwanaise PharmaEngine portant sur le développement et la commercialisation de NBTXR3 et la mise en œuvre d'au moins deux études pilote dans les 18 mois qui suivent la signature du partenariat. Le détail du partenariat est décrit au paragraphe 22.4 du présent document de base.

Pour le développement **aux Etats-Unis**, Nanobiotix estime qu'à l'horizon 2014, sur la base des études européennes bien avancées, elle pourra démarrer un partenariat avec un acteur pharmaceutique sur ce territoire. Ce partenaire sera en mesure de prendre en charge le développement du produit NBTXR3 et la commercialisation aux Etats-Unis pendant que Nanobiotix se focalisera sur la mise sur le marché et la préparation du lancement commercial en Europe. Ce partenariat doit permettre à la Société d'adresser le marché nord-américain et de générer du chiffre d'affaires.

Cette stratégie sous-tend un modèle économique fondé sur des revenus provenant à la fois de :

- ventes directes de dispositifs médicaux en Europe ;
- revenus de partenariats de développement
    - des paiements initiaux (« *upfront payments* » dont le montant sera établi à la signature de la convention en fonction de l'état d'avancement des produits. Ainsi, la signature du partenariat avec PharmaEngine a donné lieu à l'encaissement le 21 août 2012 d'un paiement initial (« *upfront payment* ») de 710 K€ (contrevaleur de 1 MUSD) ;

- des paiements intermédiaires à un rythme préétabli déterminé sur la base de la réalisation d'étapes clés du cycle de développement,

- des revenus fondés sur des licences de commercialisation prévoyant le paiement de royalties dont le taux dépendra fortement du niveau de risque auquel sera associé l'industriel pharmaceutique et du potentiel du marché.

Cette stratégie mise en place par Nanobiotix vise à optimiser l'usage de ses ressources avec un développement important et rapide, une prise de risque limitée sur les territoires en dehors de l'Europe, et un modèle de revenus qui permettrait de générer du chiffre d'affaires dans un délai court avec une préservation du potentiel de développement et de commercialisation.

6.9 ORGANISATION DE LA SOCIETE

6.9.1 Une structure souple et réactive bénéficiant d'un encadrement hautement qualifié

Nanobiotix compte 31 collaborateurs encadrés par un management complémentaire et très expérimenté ainsi que par un comité consultatif composé de personnalités faisant référence dans leur domaine.

6.9.1.1 *Un management de qualité*

La direction de la Société compte des profils particulièrement expérimentés.

Laurent LEVY, Ph.D., co-fondateur et président du directoire : titulaire d'un doctorat en Physique-Chimie spécialisé dans les nanomatériaux, de l'Université de Pierre et Marie Curie et au CEA et d'un DEA en physique de la matière condensée de UPVI-ESPCI (Paris), Laurent bénéficie d'une forte expérience des sciences et techniques liées aux nanotechnologies, domaine dans lequel il travaille depuis plus d'une décennie. Ses recherches à la frontière de la biotechnologie et des nanotechnologies lui ont permis de développer un certain nombre d'applications concrètes, comme NanoXray qui pourrait ouvrir un nouveau pan dans le domaine du traitement du cancer. Laurent a travaillé pendant de nombreuses années comme consultant en développement d'application des nanotechnologies avec de grandes entreprises telles que Sanofi (Pharma), Guerbet (Imagerie médicale), Rhodia (Chimie), ainsi que pour des start-up de biotechnologie. Auteur de 35 publications et communications scientifiques internationales, Laurent a déposé plusieurs brevets et a complété son parcours par un post-doctorat à l'Institute for Lasers, Photonics and Biophotonics de SUNY (State University of New York), Buffalo, aux Etats-Unis.

Kader BOUSSAHA, co-fondateur et directeur général : ingénieur en sciences industrielles (ENI, Tarbes, France) et titulaire d'un DESS CAAE (Certificat d'Aptitude à l'Administration des Entreprises) de l'Institut d'Administration des Entreprises (Grenoble, France), Kader a travaillé chez ALTRAN Technologies pendant 5 ans, où il assurait des missions de conseils en stratégie de développement auprès de Sociétés en croissance. Il a été chef de projet pendant 3 ans, ce qui lui a permis de réaliser des missions pour le compte d'établissements financiers (Finama Private Equity, Matignon Investment, BBS Finance), d'importantes sociétés industrielles (PSA, Faurecia, Siemens), des entreprises pharmaceutiques et de biotechnologie, ainsi que des missions de due diligences. Il a effectué notamment, pour ces établissements financiers, des enquêtes sur les antécédents des entreprises, leur équipe de gestion et les déclarations et hypothèses contenues dans leurs plans d'affaires.

Elsa BORGHI, MD, directeur médicale : responsable du développement et des affaires médicales, Elsa a rejoint l'équipe de Nanobiotix en 2008, après avoir travaillé pour le département de R&D Oncologie de Sanofi-Aventis. Elle a conduit avec succès dans le monde entier des essais cliniques pour des médicaments majeurs jusqu'à leurs enregistrements dans le domaine de la cancérologie. Elsa Borghi a commencé à travailler dans l'industrie pharmaceutique en 1996 dans le secteur de la sécurité des médicaments, principalement en oncologie. Elle a travaillé dès 1999, sur des essais cliniques pivots, notamment pour le traitement du cancer du côlon, le cancer du sein et le cancer de la prostate. En outre, le Dr. Borghi a travaillé sur le sarcome des tissus mous, le cancer du poumon et sur des phases I de chimiothérapie, d'agents antivasculaires et de thérapies ciblées. Elsa Borghi a été diplômée de l'Université de Cordoba- School of Medecine en mars 1984 et a obtenu l'équivalent français en 1994 à l'Université de Paris V complété d'une spécialisation en génétique humaine en 1995. En parallèle de son diplôme de médecine, elle a obtenu également

un master en sciences biologiques à l'Université Paris VI.

Bernd MUEHLENWEG, Ph.D., responsable du business development : Bernd Muehlenweg est titulaire d'un doctorat en chimie de la Technical University of Munich, complété par une formation en management à la St Gallen Business School ainsi que plusieurs séminaires sur les Fusions/Acquisitions et sur les techniques de négociation. Il a été notamment responsable de la négociation et l'exécution de plusieurs licences et accords de commercialisation. Mr Mühlenweg est co-auteur de plus de 17 publications et 2 brevets. Il est membre du Pharma Licensing Club of Germany (Pharmalizenzclub) et du Pharma Licensing Club France. Plus récemment, Bernd a été le Directeur du Business Development de WILEX AG à Munich, où il a contribué de manière significative à positionner WILEX en leader sur le marché du développement de molécules thérapeutiques et outils de diagnostic en cancérologie. Il a rejoint Nanobiotix en 2011 où il est chargé d'assurer la croissance durable de l'entreprise en concluant des alliances stratégiques avec des partenaires.

Maija HIETAVA-LORENZI, PharmD, responsable du département de l'assurance qualité : Maija Hietava-Lorenzi a obtenu son diplôme de Pharmacien à l'Université d'Helsinki en Finlande. Elle a occupé plusieurs postes dans l'industrie pharmaceutique, a travaillé pour l'Agence Nationale FIMEA en tant qu'Inspecteur Sénior et a également donné de nombreuses conférences en Finlande ainsi qu'à l'international. Maija a effectué des inspections pour l'EMEA et le PIC / S et a représenté son agence nationale dans les différents groupes et réunions de travail internationaux. Elle a travaillé deux ans dans le programme de pré-qualification de l'OMS et a été responsable des inspections BPF / BPC partout dans le monde, les inspections de contrôle de qualité de laboratoire en Afrique et elle a représenté l'OMS aussi dans diverses formations au niveau mondial. Maija a été un professeur à l'École de Conformité Réglementaire pour le ministère de la Santé Italien et eu des missions de renforcement des capacités des agences nationales en Afrique pour des projets de l'OMS et de l'Europe par le biais d'AEDES. De 2007 à 2010, elle a été consultante privée pour mettre en place des BPF / BPL / BPC. En marge de ses activités pour l'OMS, elle a travaillé pour les Nations Unies en qualité d'inspecteur des armes biologiques pour UNMOVIC en Irak en 2003. Maija a rejoint Nanobiotix en 2010 où elle est chargée d'assurer l'assurance qualité de la Société.

Agnès POTTIER, Ph.D., responsable du département de la recherche et de la propriété intellectuelle : Agnès Pottier est titulaire d'un doctorat en chimie inorganique de l'Université Pierre et Marie Curie (Laboratoire de Chimie de la Matière Condensée). De 2000 à 2006, elle a travaillé pour le département R&D de Rhodia en tant que Chercheur dans le domaine de la synthèse de nanomatériaux. Elle était en charge des projets innovants de développement de nanoparticules pour différents domaines d'application tels que la cosmétique ou le renforcement de polymères. Elle a développé des savoirs-faires en synthèse organo-minéral ainsi que dans la compréhension des interactions de surface polymères / nanoparticules. En outre, elle a été la chef de projet technique d'un projet international jusqu'à sa phase d'industrialisation. En 2006, elle rejoint le groupe Rhodia Energy pour le pilotage de projets industriels selon la méthodologie Six Sigma. Agnès a rejoint Nanobiotix en 2007. Elle est responsable du département « Recherche et Propriété Intellectuelle ».

6.9.2 Un organe consultatif de renommée internationale

L'équipe de la Société bénéficie de l'expertise apportée par un comité consultatif composé d'experts internationaux dans le domaine de l'oncologie et de la radiothérapie. Ces experts ont participé au premier conseil d'évaluation scientifique afin de construire les bases du plan de développement clinique des produits NanoXray :

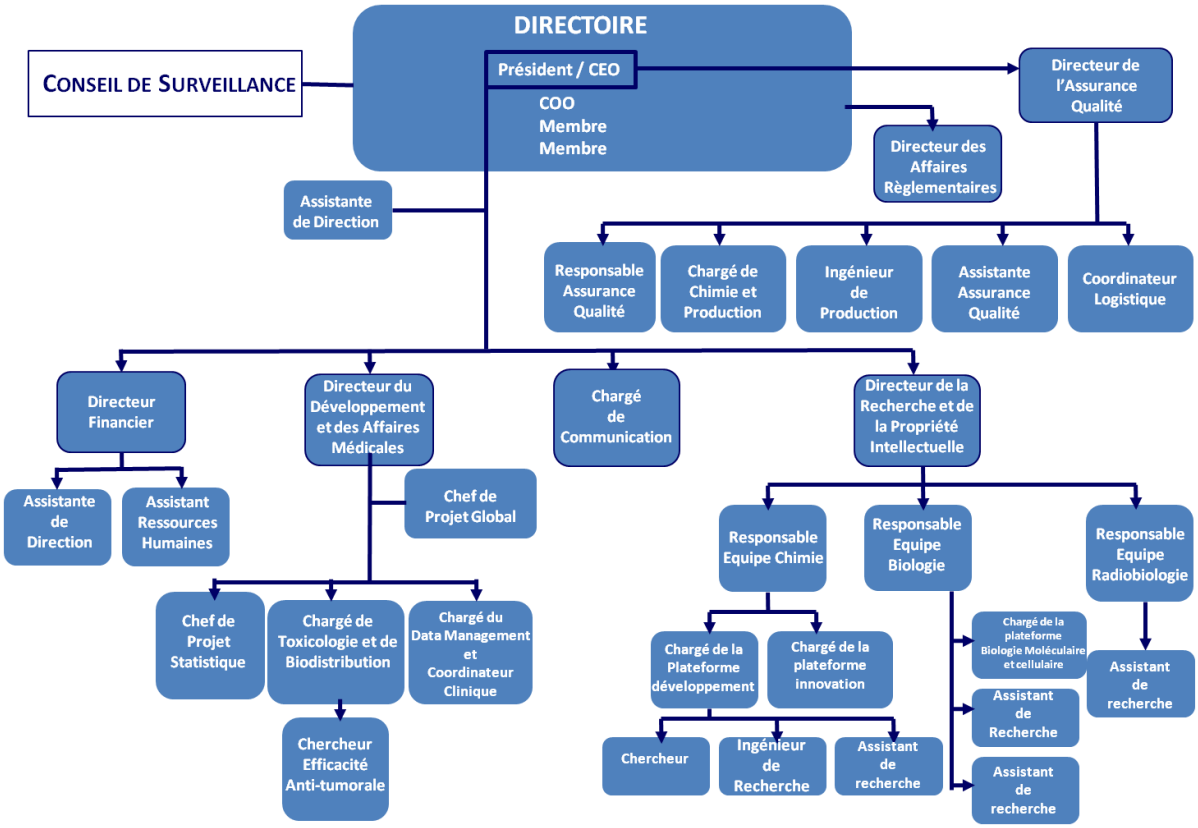
- **Jean Bourhis**, Responsable de la radiothérapie, Institut Gustave Roussy, France, Président de l'ESTRO,
- **Patrick Schöffski,** Oncologue, Hôpital Universitaire de Louvain, Belgique, Président du Conseil d'administration de la Division de Recherches Cliniques d'EORTC, Membre du Conseil d'administration d'ECCO,
- **Frances Shepherd**, Oncologue, Princess Margaret Hospital, Canada, Chair of the Clinical Trials Group Lung Cancer Site NCI-Canada, Présidente de l'International Association for the Study of Lung Cancer,
- **Jean-Charles Soria,** Oncologue Médical, Institut Gustave Roussy, France, Directeur du SITEP, Responsable de PNES à l'Institut National du Cancer, France,
- **Jean-Michel Vannetzel**, Oncologue et Radiothérapeute, Clinique Hartmann, France,
- **Françoise Mornex**, Oncologue et Radiothérapeute, Centre Hospitalier Lyon Sud, France,
- **Daniel T. Chang**, Oncologue Radiothérapeute, Stanford University, Etats-Unis d'Amérique,
- **Bo Lu,** Oncologue Radiothérapeute, Thomas Jefferson University, Philadelphie, Etats-Unis d'Amérique.

Au-delà de leur apport dans le cadre du développement clinique, ces membres renforceront à terme le potentiel de déploiement du portefeuille NanoXray dans les hôpitaux et les centres de soins dédiés au traitement du cancer. Ils seront invités avec d'autres experts à faire partie des comités consultatifs sur des pathologies cancéreuses spécifiques dont la première réunion est prévue le premier semestre de 2013.

Forts de connaissances scientifiques et de leur expérience en recherche clinique, ils interviennent en effet en tant que force de recommandation concernant les évolutions cliniques du secteur concerné.

6.9.3 Organigramme opérationnel

Nanobiotix a mis en place une organisation hiérarchique décrite ci-dessous :



6.9.4 La direction de la recherche et de la propriété intellectuelle

L'équipe de Nanobiotix dédiée à la recherche et au développement de solutions thérapeutiques innovantes pour le traitement du cancer regroupe onze collaborateurs permanents. Ils présentent des expertises complémentaires pour conduire l'ensemble des activités clés à l'intérieur de la Société.

Ainsi, chaque axe de développement est constitué en fonction des innovations conçues par Nanobiotix.

Les équipes projets gèrent de façon autonome, flexible et réactive les projets innovants de la Société. Lorsque nécessaire pour mener à bien leurs travaux, les équipes de recherche font appel à des sous-traitants possédant des technologies de pointe.

Equipes dédiées au transfert de technologie

Des équipes dédiées pour mettre en place la fabrication des produits NanoXray avant chaque transfert prévu au sous-traitant qualifié BPF ont été constituées au sein du département. Pour mener à bien leurs projets, les équipes font appel à des consultants spécialisés pour appuyer le processus d'industrialisation des nouveaux produits.

La direction de la recherche et de la propriétéiIntellectuelle collabore étroitement avec la direction du développement et des affaires médicales et la direction de l'assurance qualité (Chemical, Manufacturing and Controls).

L'équipe de recherche intervient de façon proactive dans chaque phase du cycle de développement des produits.

6.9.5 La direction du développement et des affaires médicales

Nanobiotix se consacre au développement de traitements innovants dans le domaine de l'oncologie, pour les patients présentant des besoins médicaux significatifs. Le directeur médical garantit l'intégrité de la recherche et l'application des normes éthiques les plus strictes à tous les niveaux de l'organisation du développement clinique et du contrôle de la sécurité (safety vigilance). Il est aussi le garant de l'application des réglementations nationales et internationales. En outre, la mise sur le marché des thérapies sûres et efficaces pour des patients atteints d'un cancer est la mission essentielle du développement clinique et du pôle de safety-vigilance

L'équipe chargée du développement travaille en étroite collaboration avec la recherche afin d'assurer un passage sûr de l'animal à l'homme pour ses produits innovants, lorsqu'ils sont arrivés dans leur phase de développement. Le modèle opérationnel du développement de Nanobiotix est conçu autour de l'obtention de la « preuve du concept », qui exige une interaction étroite entre les différentes fonctions et une prise de décision rapide.

Le développement du portefeuille NanoXray intègre la gouvernance médicale depuis la phase de sélection d'un produit candidat, sa première administration chez l'homme jusqu'à sa commercialisation.

Forte d'un modèle fondé sur l'innovation et la création de valeur, la Société conçoit et pilote ses programmes de développement clinique et ses protocoles d'études en étroite relation avec son comité consultatif.

En revanche, leur réalisation est sous-traitée auprès de prestataires spécialisés agréées par les agences réglementaires nationales et internationales selon la spécificité des activités :

Dans le cadre du développement préclinique du NBTXR3, la Société a ainsi collaboré avec :

Travaux relatifs à la toxicologie :

- un prestataire comptant parmi les acteurs clés dans le développement des dispositifs médicaux, en particulier dans l'évaluation de la biocompatibilité de ces matériaux. Cette entreprise est accréditée Bonnes Pratiques de Fabrication ainsi que Bonnes Pratiques de Laboratoires et COFRAC (Comité Français d'Accréditation) ; et
- une société spécialisée dans la fourniture de services précliniques d'aide au développement de produit, partant de l'identification d'un candidat jusqu'à sa mise sur le marché. Cette entreprise est accréditée Bonnes Pratiques de Laboratoires et AAALAC ("Association for Assessment and Accreditation of Laboratory Animal Care") pour la protection des animaux de laboratoire.

Travaux relatifs à la partie distribution et métabolisme de NBTXR3 (ADME) :

- une société de service accréditée Bonnes Pratiques de Laboratoires et de Fabrication, dont les domaines d'expertise touchent le métabolisme, la pharmacocinétique, la bio analyse pour la médicine vétérinaire et humaine ;
- un laboratoire indépendant, spécialiste des analyses d'éléments traces par ICP-MS, adaptées aux domaines de la pharmacie, de la cosmétique, de la chimie de l'agro-alimentaire et de l'environnement, dans le cadre d'analyses de routine ou de recherche sous contrat ; et
- une entreprise spécialisée dans la fourniture de service d'imagerie médicale 3D dans le cadre d'études précliniques.

Dans le cadre de la recherche clinique autorisée en août 2011 par l'ANSM (ex Afssaps), la Société a établi une Convention hospitalière avec l'Institut Gustave Roussy pour la réalisation de l'essai clinique chez des patients atteints d'un sarcome des tissus mous (se reporter au paragraphe 22.3 1°) du présent document de base).

Nanobiotix sous-traite les activités :

- de monitorage clinique (se reporter au paragraphe 22.3.2°) et une partie de sa gestion à une organisation spécialisée avec une large expérience d'enregistrement en oncologie ;
- de data management incluant le stockage électronique des données et une partie de sa gestion ;
- d'analyse statistique et de gestion des IDMCs (comité externe à l'essai responsable de l'évaluation de la sécurité des patients) ; et
- de pharmacovigilance, stockage et gestion interne conformément aux recommandations de l'EMA et la FDA.

Les sociétés prestataires ci-dessus mentionnées sont dotées d'un système d'Assurance Qualité et ont obtenu du Ministère de la recherche l'agrément Crédit Impôt Recherche (CIR).

Ces collaborations sont la plupart du temps réalisées dans le cadre de contrats de services (mise à disposition de matériel, d'expertise scientifique,…). Les résultats obtenus dans ce cadre appartiennent exclusivement à la Société. De manière usuelle, outre le paiement des sommes dues au titre des contrats, Nanobiotix se doit dans certains cas, d'associer le nom du partenaire aux publications scientifiques de la Société.

La direction des affaires médicales devra assurer également la commercialisation des produits de la Société en apportant une expertise médicale à tous les niveaux de l'organisation. Par des alliances stratégiques et des projets de co-développement avec d'autres partenaires, Nanobiotix renforcera les équipes de la gestion de produits et les équipes commerciales.

Au regard de la classification « hybride » de NBTXR3 (dispositif médical ou médicament – se reporter au paragraphe 6.9.11 du présent document de base), la direction des affaires médicales veille à définir des programmes précliniques et cliniques répondant pour chaque étape, aux deux réglementations.

Le chapitre 22 résume les aspects contractuels et légaux des activités clés pour l'atteinte des objectifs de la Société.

6.9.6 La direction des affaires réglementaires

La direction des affaires réglementaires couvre divers domaines qui vont de l'obtention de l'autorisation pour la réalisation des essais cliniques, jusqu'à l'obtention du marquage CE en passant par des relations entre Nanobiotix et les différents professionnels de la santé.

Quelle que soit la procédure, les affaires réglementaires sont en contact quasi permanent avec l'autorité de tutelle, l'ANSM (Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé) en France afin d'assurer la mise en place des nouvelles réglementations qui concernent entre autres, un changement profond de la gestion globale des effets indésirables ainsi que l'établissement, suivi et publication des relations de Nanobiotix avec différents corps de métiers en relation avec la santé humaine. En outre, la complexification de la réglementation oblige les Affaires Réglementaires à travailler en concertation avec les affaires juridiques.

Les affaires réglementaires sont en étroite collaboration avec les équipes de transfert de technologie et de l'assurance qualité qui supervisent la partie « manufacturing process » et sa mise à jour. Aussi, le département assure l'interface avec ces équipes, nécessaire pour la construction et les changements de la notice du produit NBTXR3.

Nanobiotix a désigné son correspondant de matériovigilance au sein du département des affaires réglementaires (décret 96-32 relatif à la matériovigilance). La matériovigilance organise les règles de sécurité que les pouvoirs publics imposent aux fabricants des dispositifs médicaux, conformément à la réglementation sur la veille sanitaire et ses obligations. Les affaires réglementaires participent à la formation en matériovigilance et à ses référents afin d'élargir et améliorer le programme de Nanobiotix qui englobe le contexte législatif et réglementaire de la matériovigilance, ses champs, et la préparation de l'entreprise pour la gestion des incidents et des situations de crise.

6.9.7 La direction de l'assurance qualité

La direction de l'assurance qualité identifie les processus clés, oriente les objectifs, corrige les dysfonctionnements, améliore les produits ou services existants pour l'ensemble du système de qualité. Ses interventions visent à mobiliser l'ensemble du personnel autour des objectifs « qualité ».

L'amélioration de la qualité est également recherchée par une amélioration des processus réalisés étape par étape. La démarche est itérative et vise des améliorations successives et continues.

Le département utilise une approche méthodique pour la résolution des problèmes et le traitement des dysfonctionnements. Les changements reposent sur l'utilisation appropriée, en groupe, de méthodes et outils de la qualité, ainsi que sur des réunions d'information ou de formation sur divers types de sujets.

Par ailleurs, la direction de l'assurance qualité promeut la recherche de qualité à travers une amélioration constante de la compétence technique du personnel de Nanobiotix. En effet, la spécialisation s'est accrue au sein de l'entreprise et le nombre de professionnels, tous bien formés et compétents, nécessaires aux contrôles des processus de fabrication de produits et/ou de rendu d'un service a fortement augmenté.

Concernant la mesure en tant que partie intégrante de la démarche qualité, des audits externes des sous-traitants de tous les champs d'activité sont réalisés au cours de l'année dont l'ordre et les objectifs sont définis par le Quality Board, basés sur la criticité (analyse de risque).

L'évaluation des activités en relation avec la fabrication de NBTXR3, son transport et la distribution ainsi que la gestion finale des déchets de la Société est faite en étroite collaboration avec l'équipe clinique.

Enfin, la démarche qualité s'inscrit également dans les processus d'obtention des certifications et de marquage CE coordonnés par la direction des affaires réglementaires qui sont nécessaires à la commercialisation des produits en Europe (se reporter au paragraphe 16.5 du présent document de base).

6.9.8 Production du NBTXR3

La production de NBTXR3 est sous-traitée chez un fabriquant BPF (Bonnes Pratiques de Fabrication), spécialisé dans la production de lots de produits injectables composés jusqu'à 8.000 flacons (sous-traitant 1 dans le schéma présenté ci-dessous). Le procédé de fabrication met en œuvre trois matières premières fondamentales, réceptionnées et libérées par le site de production. Il comprend des étapes de fabrication bien définies qui incluent des contrôles en cours de fabrication et des contrôles qualité des produits intermédiaires, jusqu'à l'étape de conditionnement primaire du produit.

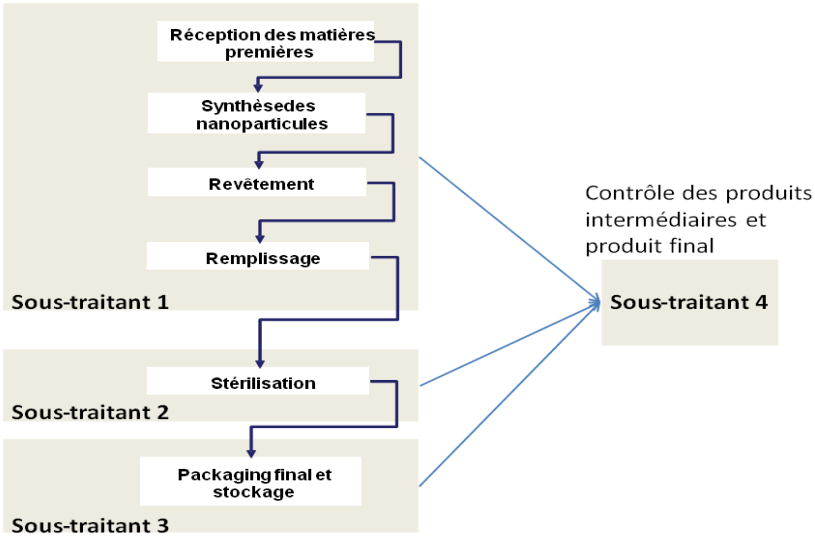
Le produit est ensuite envoyé chez un second sous-traitant de fabrication (sous-traitant 2 dans le schéma présenté ci-dessous) pour la stérilisation finale par le rayonnement gamma.

Le conditionnement secondaire, le stockage, et le transport sont alors pris en charge par un dernier sous-traitant BPF (sous-traitant 3 dans le schéma présenté ci-dessous), spécialisé dans le « clinical supply » (gestion du produit fini et livraison à la pharmacie centrale de l'hôpital).

Le produit fini est caractérisé par des spécifications prédéfinies, dont le contrôle est réalisé chez un sous-traitant BPF (sous-traitant 4 dans le schéma présenté ci-dessous) et en accord avec les méthodes analytiques validées (« CMC : Chemistry, Manufacturing and Control »).

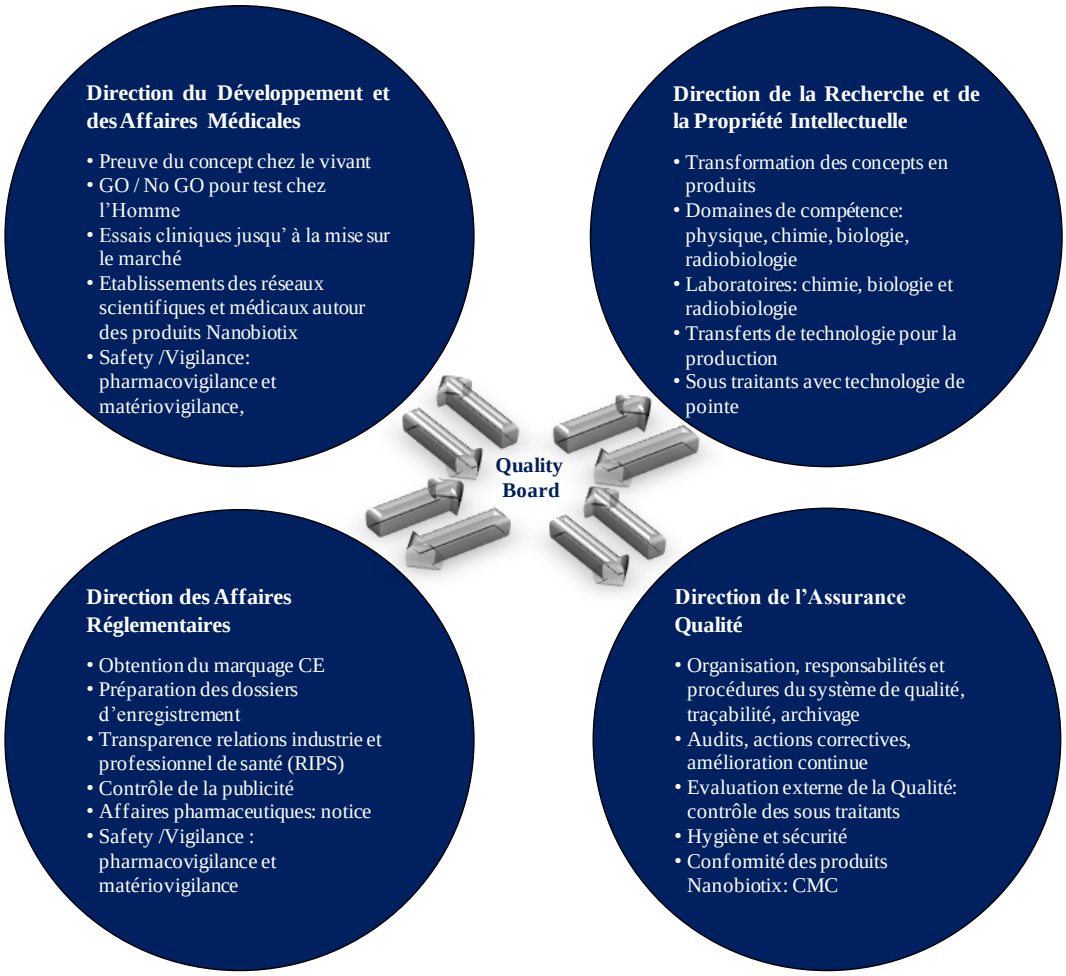
Le délai moyen pour la fabrication du produit fini, mis en œuvre lors d'une campagne de production, est de l'ordre de 12 et 14 semaines. L'étape analytique pour la caractérisation complète du produit fini s'étend typiquement sur 4 semaines additionnelles.

Le schéma ci-dessous résume les différentes étapes essentielles pour la production du produit NBTXR3.



6.10 INTEGRATION DES EXPERTISES COMPLEMENTAIRES SOUTENUE PAR UN « QUALITY BOARD »

Le schéma ci-dessous présente les interactions complémentaires essentielles pour soutenir le développement des produits dans un cadre de fusion des innovations scientifiques avec la qualité en termes de traçabilité et de formalisation. En effet, cette dynamique assure la conformité aux aspects essentiels des réglementations inhérentes soit aux dispositifs médicaux ou aux médicaments. En outre, elle constitue un forum pour promouvoir l'inclusion de l'innovation scientifique en contrôlant les changements.



Organisation du Quality Board

6.11 LE CADRE REGLEMENTAIRE

6.11.1 Une classification « hybride » permettant une optimisation du délai et du coût de mise sur le marché

NBTXR3 présente la particularité de relever de réglementations différentes en fonction des zones géographiques.

Ainsi, dans les pays Européens le produit NBTXR3 a été classifié dans la catégorie des dispositifs médicaux, en tant que « dispositif médical de classe III », alors qu'à ce jour, la FDA aux Etats-Unis considère NBTXR3 comme un médicament.

Le développement des dispositifs médicaux de classe III jusqu'à la mise sur le marché d'un produit requiert deux phases d'essais cliniques (Phase I et II). Une phase pilote (Phase I où la sécurité du produit et la faisabilité de son utilisation est testée), suivie d'une phase pivot (Phase II où le produit doit démontrer son efficacité et tolérance) sont ainsi nécessaires pour obtenir le marquage CE avant la mise sur le marché. Sur ces bases, les négociations pour le remboursement peuvent être entamées.

La Société considère que cette classification hybride devrait lui permettre un début de commercialisation de NBTXR3 en Europe dans des délais raisonnables et pour un coût bien moindre que celui nécessaire à la mise sur le marché d'un médicament, en réalisant 2 phases cliniques de développement, étude pilote et étude pivot.

Aux Etats-Unis d'Amérique, il sera probablement nécessaire de réaliser une Phase III supplémentaire en accord avec la réglementation des médicaments.

Cependant, afin d'optimiser le programme clinique à entreprendre et permettre une commercialisation la plus large possible, Nanobiotix veille en permanence à construire le rationnel et les objectifs de ses essais cliniques selon les réglementations applicables aux dispositifs médicaux et en accord avec celle applicable aux médicaments. Cette démarche a pour objet d'obtenir, notamment de la FDA, une reconnaissance des essais cliniques de phase précoce menés dans le contexte réglementaire des pays européens afin de permettre à la Société de raccourcir le processus réglementaire aux Etats-Unis en démarrant directement par des essais cliniques de Phase II/III qui viseront à l'enregistrement de ses produits (NDA-New Drug Application).

L'ensemble de la démarche réglementaire vis-à-vis des autorités compétentes est menée par la direction des affaires réglementaires et les affaires médicales.

6.11.2 Cadre réglementaire applicable en Europe

La Directive Européenne 93/42/CEE et ses amendements (2007/47/CE et l'arrêté du 15 mars 2010) relative aux dispositifs médicaux (hors DM implantables actifs et dispositifs de diagnostic *in vitro*), applicable depuis le 14 juin 1998, constitue le texte de référence applicable pour les pays de la Communauté Européenne.

Les dispositifs médicaux relevant de la directive 93/42/CEE sont répartis en 4 classes selon leur niveau de dangerosité en tenant compte de la durée de contact avec le patient, du niveau d'invasivité et de l'endroit où le dispositif est placé dans le corps. Chaque classe a une modalité précise d'évaluation de la conformité afin de pouvoir obtenir le marquage CE.

Classe I	Dispositifs à faible, risque /non invasifs : se divise comme suit, non stérile /absence de fonction de mesurage et stérile avec fonction de mesurage (compresses, draps chirurgicaux, stéthoscope, cuillères à mesurage)

Classe IIa	Dispositifs à risque moyen / invasifs à court terme (tubes pour intubation, lentilles de contact, bistouris, cathéters urinaires)
Classe IIb	Dispositifs à risque moyen plus élevé / invasifs à long terme (implants intraoculaires, laser chirurgical, prothèses et stents périphériques)
Classe III	Dispositifs à haut risque / invasifs à long terme (dispositifs en contact avec le système circulatoire central ou le système nerveux central, dispositifs médicaux implantables résorbables, implants mammaires, implants articulaires de hanche, de genou et d'épaule)

Les dispositifs médicaux doivent être en conformité avec l'annexe II ou V de cette Directive, Ces annexes imposent aux fabricants de mettre en place un système de management de qualité. Nanobiotix comme la plupart des fabricants suit la norme ISO 13485 pour atteindre cette conformité.

Le Marquage CE est l'autorisation légale pour que le fabricant puisse livrer (vendre et faire circuler) des dispositifs dans l'Union européenne, il garantit la sûreté et performance d'un dispositif pour les utilisateurs. Il indique que toutes les mesures ont été prises par le fabricant afin d'assurer la conformité aux « Exigences essentielles » des directives européennes. Bien qu'établi dans l'Union européenne, le fabricant doit également tenir compte des particularités des transpositions nationales.

La confirmation du respect des Exigences essentielles concernant les caractéristiques et performances dans des conditions normales d'utilisation d'un dispositif ainsi que l'évaluation des effets indésirables et du caractère acceptable du rapport bénéfice/risque doivent être fondées sur des données cliniques obtenues par la réalisation des essais clinique chez l'être humain. Ces essais sont encadrés par les réglementations inscrites dans l'ISO 14155.

A ce titre, deux phases d'essais successives doivent être entreprises :

- une « **Etude pilote** » (Phase I) nécessitant de recruter de 20 à 40 patients, d'une durée moyenne de l'ordre de 24 mois ; puis
- une « **Etude pivot** » pouvant inclure un nombre variable de patients selon la maladie, et dont la durée dépend de la démonstration clinique à réaliser (durée moyenne de l'ordre de 12 à 48 mois).

A ce jour, la Société est engagée dans la phase d'étude pilote de NBTXR3 depuis août 2011.

6.11.3 Cadre réglementaire applicable aux médicaments aux Etats-Unis

Aux Etats-Unis, le produit NBTXR3 est assimilé à un médicament et, à ce titre, en vue d'obtenir une Autorisation de Mise sur le Marché (AMM), le processus défini pour les médicaments devra être mis en œuvre. Les principaux textes réglementaires américains concernant la conduite des essais cliniques chez l'être humain, de la même manière que les réglementations européennes, imposent de suivre les Bonnes Pratiques Cliniques et les recommandations de l'ICH.

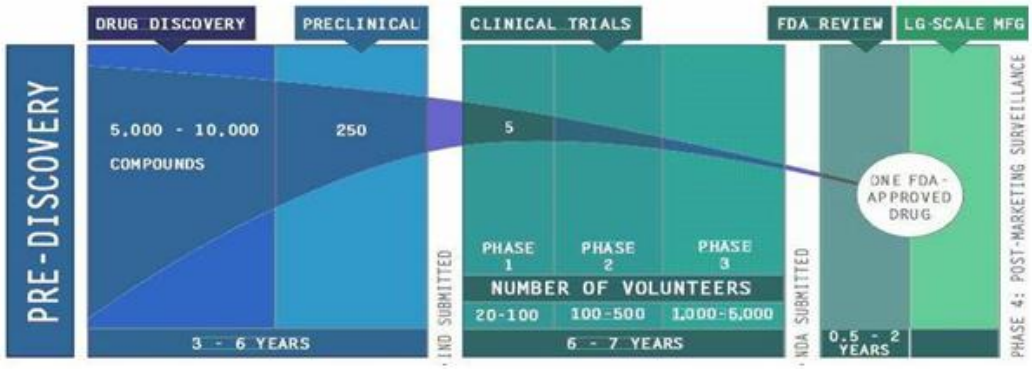
Dans les faits, il n'y a pas de procédure unique d'évaluation applicable à tous les médicaments mais plutôt un ensemble de procédures se rapportant aux différentes catégories de médicaments (médicament contenant une nouvelle entité chimique, produit biologique, médicament générique, etc.).

Dans le cas de NBTXR3, comme pour tout autre médicament, la voie de développement commence avec la soumission d'une IND (Investigational New Drug Application).

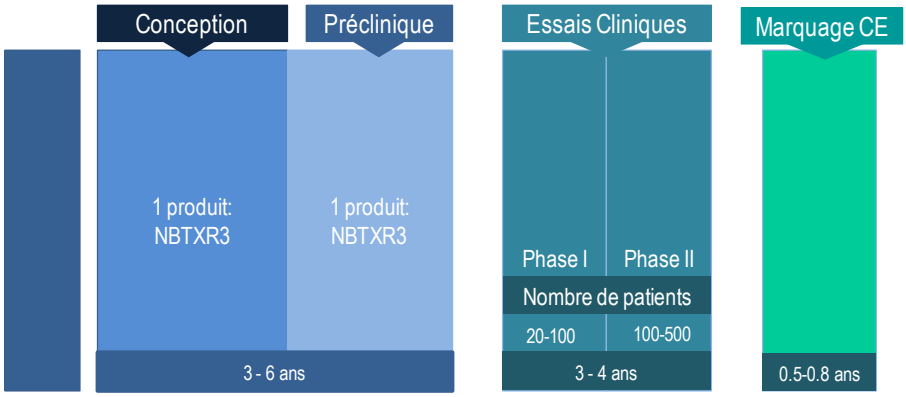
Le développement clinique suivra 3 phases de recherche différentes dont les objectifs sont clairement définis. Elles se succèderont afin d'obtenir la démonstration d'un bénéfice clinique significatif chez des patients atteints d'un type spécifique de cancer (phases II et III). Ceci permettrait l'obtention de l'autorisation de mise sur le marché. Dix ans de recherche sont en moyenne nécessaires.
Ainsi, des études des phases I, II et III sont conduites avant la commercialisation du médicament.

Le tableau ci-dessous met en exergue de manière schématique les différences des voies du développement clinique d'un médicament et du dispositif médical NBTXR3. Le temps est raccourci de manière avantageuse pour NBTXR3, ainsi que le nombre d'étapes du processus d'un dispositif médical. L'ensemble détermine des coûts significativement inférieurs pour NBTXR3 en comparaison avec les médicaments.

Développement clinique d'un médicament pour l'obtention de l'autorisation de mise sur le marché (AMM) - Coût moyen : 250 M$.
(source : http://www.alzdiscovery.org/index.php/alzheimers-disease/hope-through-drugs/drug-discovery-process/)



Développement clinique du dispositif médical NBTXR3 pour l'obtention du marquage CE - Coût moyen : 15 à 40 M$.



6.11.4 Autres réglementations

Dans le domaine de la nanomédecine, des nouvelles réglementations seront probablement applicables à court terme. En conséquence, les produits du portefeuille NanoXray pourraient faire l'objet des nouveaux besoins non cliniques, leur nature étant en grande partie prévisible. Nanobiotix fait partie des précurseurs dans ce domaine, en conséquence une partie de ces nouvelles exigences réglementaires ont été anticipées.

En France, des groupes de travail ont établi des recommandations, les plus connues étant les suivantes :

- **Décret relatif à la déclaration annuelle des substances à l'état nanoparticulaire** pris en application de l'article L. 523-4 du code de l'environnement du 30 novembre 2011.

- **NanoDM Report : Biological assessment of medical devices containing nanomaterials (f**évrier 2011).

Sont également mentionnés ci-dessous des sites à visiter, parmi les plus pertinents pour consulter divers travaux et synthèses de réunions concernant la nanotechnologie et la nanomédecine.

Europe
http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/special_topics/general/general_content_000345.jsp&mid=WC0b01ac05800baed9
http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Regulatory_and_procedural_guideline/2010/01/WC500069728.pdf.

FDA
http://www.fda.gov/ScienceResearch/SpecialTopics/Nanotechnology/NanotechnologyTaskForce/default.htm.

7 ORGANIGRAMME

7.1 ORGANIGRAMME JURIDIQUE

Néant, la Société ne détenant aucune filiale ou participation.

7.2 LISTE DES FILIALES, SUCCURSALES ET ETABLISSEMENTS SECONDAIRES

Néant.

7.3 PRINCIPAUX FLUX INTRA-SOCIÉTÉ

Non applicable.

8 PROPRIETES IMMOBILIERES, USINES ET EQUIPEMENTS

8.1 PROPRIETES IMMOBILIERES ET EQUIPEMENTS

8.1.1 Propriétés immobilières louées

Les seuls locaux utilisés par la Société sont ceux de son siège social.

Situé au 60/62, rue de Wattignies à Paris (75012), le siège social de la Société est installé sur deux étages de l'immeuble (3ème et 5ème) sur une superficie totale d'environ 826 m². La Société est devenue locataire des locaux au fur et à mesure de son expansion et dispose de deux baux distincts, conclus avec la SCI Wattignies AP2 qui a conclu un bail emphytéotique avec la Ville de Paris. Le bailleur n'a aucun lien capitalistique avec aucun des dirigeants et/ou actionnaires de la Société.

Le premier bail porte sur (i) des locaux (bureaux et laboratoires) situés au 3ème étage de l'immeuble, sur une superficie de 446 m², (ii) deux emplacements de parking et (iii) un local d'archive. Il a été conclu pour une durée de 9 ans, du 1er juin 2007 au 31 décembre 2016, sur la base d'un loyer annuel initial de 84.768 € HT.

Le second bail porte sur des bureaux situés au 5ème étage de l'immeuble, sur une superficie de 380 m². Conclu pour une durée de 9 ans, du 5 mai 2010 au 14 mai 2019, le bail prévoit un loyer annuel initial de 76.000 € HT.

Au titre de l'exercice 2011, le montant total des loyers HT supportés par la Société s'est élevé à 220.720 €.

8.1.2 Autres immobilisations corporelles

Les principales immobilisations corporelles détenues par la Société sont décrites à la note 5.5 de l'annexe aux comptes établis selon le référentiel IFRS figurant au paragraphe 20.3.1 du présent document de base.

8.2 QUESTION ENVIRONNEMENTALE

La nature des activités de la Société n'entraîne pas de risque significatif pour l'environnement. La Société utilise des produits chimiques de faible dangerosité, non CMR (Cancérigène, Mutagène et Reprotoxique), pour la synthèse de ses produits NanoXray.

Les produits NanoXray sont des suspensions aqueuses nanoparticulaires ou des gels de nanoparticules d'oxyde métallique, apyrogènes et stériles. Se reporter au paragraphe 4.7 du présent document de base relatifs aux « Risques industriels ».

9 EXAMEN DU RESULTAT ET DE LA SITUATION FINANCIERE

9.1 COMPTES ETABLIS SELON LES NORMES IFRS

Dans le cadre de son projet d'introduction en bourse, la Société qui ne dispose ni de filiale, ni de participation, a établi en plus de ses comptes annuels conformes aux normes comptables françaises, des comptes sociaux retraités en normes IFRS telles qu'adoptées dans l'Union Européenne, aux titres des exercices 2011, 2010 et 2009, afin de pouvoir présenter des données comptables comparables avec la majeure partie des sociétés comparables de son secteur d'activité, et notamment celles cotées.

Les commentaires sur les comptes présentés aux chapitres 9 et 10 du présent document, sont établis sur la seule base des comptes établis en normes IFRS insérés aux paragraphes 20.3.1 ci-dessous.

9.1.1 Activité de la Société

L'activité principale de la Société est la recherche et le développement dans les domaines des nanotechnologies appliquées à la médecine et plus spécifiquement au traitement local des cancers.

Depuis sa création, la Société a concentré ses efforts :

- Sur le développement d'une plateforme technologique NanoXray dont les produits qui en sont issus, basés sur un matériau inerte, s'avèrent capable d'absorber fortement les rayons X, et de déposer localement une dose d'énergie décuplée au cœur même des cellules cancéreuses.

  Le développement de cette technologie basée sur les nanoparticules a conduit à la délivrance de plusieurs brevets. Outre la conception de la plateforme et de trois premiers produits, les équipes de R&D ont également conçu les équipements capables de produire les nanoparticules entrant dans la composition des produits pour permettre les tests précliniques et cliniques. Ces équipes travaillent aujourd'hui sur la duplication de l'outil de production actuel et d'autre part, sur une nouvelle génération d'équipement devant permettre de multiplier les volumes une production destinée à la production à une échelle industrielle.

- La mise en œuvre de programmes de recherche qui, dans un premier temps, avaient pour seul objet de valider la technologie NanoXray sur le plan de la sécurité et de la toxicologie. Fort des résultats obtenus, la Société a été autorisée à entrer dans une phase de développement clinique. La Société a démarré une étude de Phase de I (dite étude pilote à l'Institut Gustave Roussy) concernant son premier produit le NBTXR3. Celle-ci relève, en Europe, de la réglementation des dispositifs médicaux.

Le modèle économique de la Société est de développer ses produits jusqu'à l'obtention de leur marquage CE tout en menant une politique de partenariats de développements et de commercialisation future susceptible de générer d'une part, l'encaissement de paiements initiaux « *upfront* » en fonction de la réalisation d'étapes clé de programmes de développement clinique, puis de revenus de licences une fois la commercialisation devenue effective.

9.1.2 Recherche et développement, technologies

Depuis la création de la Société, les activités de recherche et développement de la Société ont mobilisé l'essentiel des ressources afin deconcevoir la plateforme NanoXray (se référer au paragraphe 6.5 du présent document de base), dispositif prenant la forme d'un cœur cristallisé d'oxyde d'hafnium sur lequel un revêtement spécifique a été déposé en fonction du futur mode d'administration du produit. A ce jour, 3 produits ont été développés, l'un destiné aux injections intra tumorales, le second aux intraveineuses et enfin, le dernier, destiné à être déposé directement sur un lit tumoral après ablation chirurgicale de la tumeur.

Ne disposant à ce jour d'aucun produit ayant obtenu un marquage CE, aucun revenu issu de vente de produits NanoXray n'a encore été comptabilisé.

Depuis sa création, la Société a constaté des pertes nettes significatives générées par les travaux de recherche et développement consacrés tant à la plateforme NanoXray qu'à un programme préclinique et à une première étude pilote ayant nécessité des besoins financiers croissants.

La Société consacre également une part non négligeable de ses ressources à la protection de sa propriété intellectuelle en déposant des brevets et demandes de brevets au niveau international (se reporter au chapitre 11 du présent document de base). A ce jour, le portefeuille compte 114 demandes nationales et internationales de brevets dont 62 sont déjà accordés.

9.1.3 Partenariats et sous-traitance

Pour mener à bien ses activités, Nanobiotix a recours à divers sous-traitants dont les principaux sont :

- des CRO (Contract Research Organisation), établissements réalisent pour le compte de la Société certaines étapes du programme préclinique, clinique et des fonctions clairement identifiées et définies dans le protocole de l'étude pilote ;
- un CMO (Contrat Manufacturing Organisation) auquel la Société a recours pour la production de lots (pré) cliniques de NBTXR3.

Les principaux fournisseurs sont relatifs à l'achat de la matière concourant à la production du cœur en oxyde d'hafnium, à l'achat de consommables et de prestations ainsi qu'aux composants de l'équipement de production conçus par la Société et mis à disposition du CMO.

Afin d'intensifier ses efforts de recherche, la Société a également conclu des accords de coopération dont un résumé est présenté au chapitre 11.3.1 du présent document.

9.1.4 Etats financiers pro forma

Néant.

9.1.5 Principaux facteurs ayant une incidence sur l'activité et le résultat

Au regard du stade de développement de l'activité de la Société, les principaux facteurs ayant une incidence sur l'activité et le résultat sont :

- l'ampleur des programmes de R&D ainsi que le respect de leur calendrier d'avancement ;
- l'existence de dispositifs fiscaux incitatifs pour les sociétés mettant en œuvre des activités de recherches d'ordre technique et scientifique tels que le crédit impôt recherche dont elle bénéficie ;
- la signature d'accord de développement et/ou de licences sur une partie de sa technologie, ou encore ;
- l'obtention de subventions et d'avances remboursables.

Par ailleurs, la Société attribue régulièrement à ses salariés, mandataires sociaux dirigeants ou non et certains partenaires des instruments financiers donnant accès à son capital. Les résultats de la Société sont affectés par la charge correspondante, comptabilisée dans les comptes établis selon le référentiel IFRS.

9.2 COMPARAISON SUR TROIS EXERCICES

9.2.1 Formation du résultat opérationnel

9.2.1.1 *Chiffre d'affaires et autres revenus de l'activité*

Les produits des activités ordinaires de la Société se sont élevés respectivement à 1.360.314 €, 1.134.854 € et 2.768.007 € pour les exercices 2011, 2010 et 2009. L'essentiel de ces produits sont générés par le crédit impôt recherche et les subventions. Toutefois, l'exercice 2009 a permis de constater un produit de transfert de technologies accordé à une société malaisienne, portant notamment sur des technologies dites NanoMag et NanoPDT et pour des domaines d'applications autres que la cancérologie.

En €	31 12 2011	31 12 2010	31 12 2009
Cession de licence	0	0	1 804 742
Prestations de services	0	0	93 538
Chiffre d'affaires	**0**	**0**	**1 898 280**
Subventions	237 717	191 492	189 726
Crédit Impôt Recherche	1 122 597	943 362	680 002
Total des produits des activités ordinaires	**1 360 314**	**1 134 854**	**2 768 007**

Le montant total du chiffre d'affaires en 2009 s'est élevé à 1.898.280 € dont 1.804.742 € de cession de licences et 93.538 € de prestations associées correspondant à la formation de personnel de la société bénéficiaire du transfert.

Le contrat initial conclu le 20 novembre 2007 prévoyait une rémunération totale de 3M€ dont le paiement était divisé en un paiement up front de 0,5M€, et en trois règlements de 0,9M€, 0,8M€ et 0,8M€ lors de l'atteinte de milestones techniques portant sur la capacité du cessionnaire à réaliser lui-même la synthèse de différents types de nanoparticules.

La Société a considéré que le paiement up front, constituant un droit d'accès à la technologie, ne pouvait être comptabilisé en chiffre d'affaires à la date de sa facturation, le remboursement de ce montant pouvant être demandé en cas d'échec du transfert de technologie. L'accès du client à la technologie vendue se matérialisant par la réalisation des trois milestones techniques, le produit relatif au paiement initial « *up-front* » de 0,5M€ a été reconnu au rythme de la réalisation de ces milestones.

Alors qu'aucune dépense de R&D n'est activée jusqu'à l'obtention du marquage CE ou d'autorisation de mise sur la marché aux Etats-Unis, le crédit impôt recherche afférent aux dits programmes de recherche est pour sa part intégralement comptabilisé en produits d'exploitation. Le calcul de l'assiette du calcul de l'assiette du crédit d'impôt recherche prend en compte l'ensemble des aides reçues par la Société au cours de la période.

La Société a reçu le remboursement du crédit d'impôt recherche des années 2009, 2010 et 2011 au cours de l'année suivant la clôture des exercices concernés.

Les subventions comptabilisées au cours de la période sont pour l'essentiel des subventions accordées en 2008 au titre du programme européen « Sonodrug » pour la période du 01/11/2008 au 31/10/2012.

9.2.1.2 *Charges opérationnelles*

9.2.1.2.1 Coût des ventes

En €	31 12 2011	31 12 2010	31 12 2009
Coût des ventes	0	0	95 068

Les charges constatées en 2009 sont relatives à la cession de licences portant sur les technologies Nano PDT et Nano MAG qui elles-mêmes avaient été licenciées à la Société. Ces charges correspondent donc au reversement d'une quote-part de royalties.

9.2.1.2.2 Dépenses de recherche et de développement

Ces frais comprennent notamment :
- les frais de personnel affectés à la recherche et au développement ;
- les frais d'études précliniques et clinique de Phase I (pilote) ;
- les coûts de fabrication de prototypes d'équipements et de certains produits testés ;
- certaines dépenses de propriété intellectuelle ;
- les dépenses liées aux affaires réglementaires ;
- les dépenses liées à la mise en place du système qualité ; et
- les frais de missions et déplacements.

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.

En application de cette norme, la société a comptabilisé jusqu' au 31 décembre 2011 l'ensemble de ses dépenses de recherche et développement en charges. En effet, la société considère que la faisabilité technique de ses projets de développement n'est démontrée qu'au moment de la délivrance des autorisations nécessaires à la commercialisation de ses produits, qui correspond également au moment où la quasi-totalité des frais de développement ont été engagés. Sur la période présentée, le total des dépenses de recherche et développement est en augmentation constante. Ce total s'établit respectivement à 5.212.691 €, 4.186.290 € et 3.442.795 € au titre des exercices clos les 31 décembre 2011, 2010 et 2009. Ces efforts portent principalement sur le développement des trois produits issus de la plateforme NanoXray, du programme préclinique réalisé sur le NBTXR3, et sur la préparation puis le démarrage de l'étude clinique de phase I (pilote) au centre européen de cancérologie Gustave Roussy.

Par nature, la décomposition des frais de recherche et développement est la suivante :

En €	31 12 2011	31 12 2010	31 12 2009
Achats et sous traitance	3 103 821	2 787 972	2 158 533
Charges de personnel	1 986 250	1 285 717	1 170 977
Amortissements et provisions	122 620	112 601	113 285
Total des charges de R&D	**5 212 691**	**4 186 290**	**3 442 795**

a) Achats et sous-traitance :
Entre 2009 et 2010, l'augmentation des « Achats et sous-traitance » est principalement due aux volumes plus importants de lots (pré)cliniques mis en production. De 2010 à 2011, l'augmentation provient d'un accroissement des prestations d'études précliniques réglementaires ;

b) Charges de personnel :
Entre 2009 et 2010, l'accroissement provient de deux recrutements en fin d'année 2009. De 2010 à 2011, l'augmentation des charges de personnel résulte des nombreux recrutements survenus en fin de premier semestre et début du second semestre 2010 et de l'impact de la fin du statut de JEI (Jeune Entreprise Innovante) au cours de l'exercice, la Société ayant désormais plus de huit ans d'existence.

9.2.1.2.3 Frais généraux

Les frais généraux comprennent essentiellement les frais de personnel administratifs, les coûts de structure liés au siège social situé à Paris, des charges externes comme les honoraires comptables, juridiques, ressources humaines, de communication et de marketing stratégique. Leur montant total s'établit respectivement à 1.108.605 €, 1.006.661 € et 728.947 € au titre des exercices clos les 31 décembre 2011, 2010 et 2009.

En €	31 12 2011	31 12 2010	31 12 2009
Locations, honoraires et autres charges	512 540	534 960	429 129
Charges de personnel	521 079	431 672	209 563
Amortissements et provisions	74 986	40 028	90 255
Total des frais généraux	**1 108 605**	**1 006 661**	**728 947**

Leur hausse significative sur la période résulte des principaux faits suivants :

- les locations, honoraires et autres charges ont progressé de près de 24,7% entre le 31 décembre 2009 et 31 décembre 2010. Cette hausse est pour l'essentiel imputable à la signature d'un second bail en mai 2010 (se référer au chapitre 8 du présent document de base) ayant généré des dépenses de location et de polices d'assurances supplémentaires. Puis, ils ont très légèrement diminué entre les 31 décembre 2010 et 2011 (-4,2%) ;

- la progression très importante des charges de personnel constatée sur la période présentée (soit +106,0% du 31 décembre 2009 au 31 décembre 2010, puis + 20,7 % du 31 décembre 2010 au 31 décembre 2011) résulte d'un renforcement notable de l'équipe administrative à travers le recrutement d'une assistante de direction, d'un assistant ressources humaines et d'une responsable communication.

9.2.2 Formation du résultat net

9.2.2.1 *Produits et charges financières*

Le résultat financier net est une perte de 19.341 € au titre de 2011, contre un produit net de 10.495 € en 2010 et une perte nette de 10.884 € au titre de l'exercice 2009. La décomposition du poste est indiquée dans le tableau ci-dessous.

En €	31 12 2011	31 12 2010	31 12 2009
Pertes de change	(428)	(1 086)	(1 107)
Charges d'intérêt	(30 768)	(17 668)	(24 137)
Total des charges financières	**(31 196)**	**(18 754)**	**(25 244)**
Revenus sur équivalents de trésorerie	11 525	28 272	13 789
Gains de change	330	977	571
Total des produits financiers	**11 855**	**29 249**	**14 360**
Total des produits et charges financiers	**(19 341)**	**10 495**	**(10 884)**

Il ressort principalement de ce tableau que sur la période présentée :

- les revenus sur équivalents de trésorerie ont fluctué principalement en fonction des levées de fonds réalisées et de la consommation de trésorerie liée aux activités opérationnelles. Ainsi, l'augmentation significative du produit dégagé en 2010 par rapport à celui de 2009 résulte du placement de l'apport de trésorerie généré au 1er semestre pour un montant d'environ 8.010,7 K€ à l'occasion d'une augmentation de capital totale d'un montant de 10.710,7 K€ (net des frais d'émission) souscrite à hauteur de 2.700 K€ par le biais de l'incorporation de créances constitutive de l'emprunt obligataire émis en 2009. En revanche, sur l'exercice 2011, les revenus sur équivalents de trésorerie ont diminué du fait de la consommation de trésorerie liée aux activités opérationnelles.

- les charges d'intérêt sont pour leur part principalement relatives au traitement IFRS des avances remboursables OSEO-Anvar et OSEO (se reporter au tableau présenté au paragraphe 10.1.2 ci-après), et enfin

- une perte nette de change d'un montant resté très marginal et qui s'établit respectivement à 98 €, 109 € et 536 € au titre des exercices clos les 31 décembre 2011, 2010 et 2009.

9.2.2.2 *Impôts sur les sociétés*

Compte tenu des déficits constatés sur les 3 derniers exercices, la Société n'a pas enregistré de charge d'impôt sur les sociétés.

Au 31 décembre 2011, la Société disposait de déficits fiscaux indéfiniment remboursables d'un montant total de 19.358.183 €.

9.2.2.3 *Résultat net et résultat net par action*

La perte par action émise (nombre moyen pondéré d'actions en circulation au cours de l'exercice) s'est élevée respectivement à 3,42 €, 2,99 € et 1,68 € pour les exercices clos les 31 décembre 2011, 2010 et 2009. Ces données par action historiques ne tiennent pas compte de la division par cinq de la valeur nominale des actions décidée par l'assemblée générale du 4 mai 2012.

9.3 ANALYSE DU BILAN

9.3.1 Actifs non courants

Les actifs non courants nets, composés des immobilisations incorporelles, corporelles et financières, s'élevaient respectivement à 580.464 €, 681.791 € et 568.627 € les 31 décembre 2011, 2010 et 2009.

La progression constatée entre le 31 décembre 2009 et le 31 décembre 2010 résulte en majeure partie des investissements en immobilisations incorporelles et corporelles (logiciels, matériel technique et matériel de bureau et informatique) dont le montant brut s'est élevé à 244.562 €, montant bien supérieur aux dotations de l'exercice et de manière plus accessoire, de l'augmentation des dépôts de garantie versés sur le contrat de bail des locaux parisiens (+19.000 € au titre de 2010).

En revanche, la diminution constatée entre le 31 décembre 2010 et le 31 décembre 2011 s'explique par un montant annuel d'investissement largement inférieur aux dotations de l'exercice et ce, malgré une nouvelle augmentation des dépôts de garantie versés au cours de l'exercice (+ 21.000 €).

9.3.2 Actifs courants

Les actifs courants nets s'élevaient respectivement à 2.332.855 €, 7.253.057 € et 3.095.729 € les 31 décembre 2011, 2010 et 2009.

L'analyse de l'évolution de ces montants doit distinguer d'une part, l'évolution des autres actifs courants résumés dans le tableau ci-dessous et d'autre part, l'évolution des autres actifs financiers et trésorerie et équivalents de trésorerie.

Ainsi, concernant l'évolution au cours de la période présentée des autres actifs courants, le point majeur concerne l'augmentation très significative du poste « crédit impôt recherche » entre le 31 décembre 2009 et le 31 décembre 2011. Cela traduit les efforts significatifs de R&D engagées par la Société au cours des deux derniers exercices, le total des dépenses de R&D étant passé de 3.442.795 € en 2009 à 4.186.290 € en 2010 en progression de 21,6%, puis à 5.212.691 € en 2011 marquant une nouvelle progression de 24,5%.

En €	31 12 2011	31 12 2010	31 12 2009
Personnel et comptes rattachés	87	79	40
Crédit d'impôt recherche	1 122 597	943 362	680 002
Taxe sur la valeur ajoutée	171 780	395 214	116 208
Charges constatées d'avance	87 807	93 374	183 946
Subventions à recevoir	38 888	141 450	0
Autres créances	13 173	4 166	19 218
Total des autres actifs courants	**1 434 332**	**1 577 645**	**999 414**

En revanche, les postes d'actifs financiers et de trésorerie ont connu une évolution erratique sur la période. Ainsi, au 31 décembre de chaque année, leur solde se présentait comme suit :

En €	31 12 2011	31 12 2010	31 12 2009
Actifs financiers (dépôts à terme)	0	5 026 546	1 012 751
Trésorerie et équivalent de trésorerie	898 523	648 867	1 083 564
Total actifs financiers et trésorerie	**898 523**	**5 675 413**	**2 096 315**

Ces fluctuations résultent dans une large mesure de l'effet conjugué de la consommation de trésorerie liée aux activités opérationnelles et aux flux nets dégagées par les activités de financement au sens large auquel il y a lieu de rajouter les flux nets.

En €	31 12 2011	31 12 2010	31 12 2009
Flux net de trésorerie lié aux activités opérationnelles	(4 873 227)	(4 178 930)	(1 648 193)
Flux net de trésorerie lié aux activités d'investissement non courants	(81 223)	(263 562)	(96 900)
Flux net de trésorerie lié aux activités d'investissement courants (actifs financiers)	5 026 546	(4 013 734)	(1 012 751)
Flux net de trésorerie lié aux activités de financement	177 373	8 021 528	3 024 520

Ainsi, en 2009, la Société a placé pour la première fois de la trésorerie disponible dans des comptes à terme à hauteur de 1.012.751 € (dont 12.751 € d'intérêts courus). En 2010, une partie des fonds levés à l'occasion de l'augmentation de capital réalisée au 1er semestre a également été placée dans des comptes à terme, portant le solde de ces dépôts à 5.026.546 € (dont 26.546 € d'intérêts courus) au 31 décembre 2010. Puis, ceux-ci sont arrivés à terme au cours de l'exercice 2011 et ont été très largement contribué au financement des opérations sur l'exercice. En effet, la consommation nette de trésorerie liée aux activités opérationnelles s'est établie à 4.873.227 €.

9.3.3 Capitaux propres

Les variations nettes des capitaux propres de la Société résultent principalement de la conjugaison des pertes annuelles reflétant les efforts que la Société a consacré notamment aux travaux de R&D et de validation de sa technologie NanoXray qu'à la réalisation d'études précliniques et au démarrage de son étude pilote d'une part, et d'autre part, des variations positives liées aux levées de fonds réalisées au cours des exercices 2009, 2010 et 2011.

(en €)	31 12 2011	31 12 2010	31 12 2009
Capitaux propres	925 533	5 891 155	1 928 087

9.3.4 Passifs non courants

Les passifs non courants concernent essentiellement la part à plus d'un an des montants liés aux aides remboursables accordées par OSEO et pour un montant moindre, à la part non courante de la provision pour engagements retraites.

Depuis sa création, la Société a bénéficié de quatre aides remboursables, une OSEO-ANVAR obtenue en 2004, puis trois aides OSEO obtenues en 2009, 2010 et 2011. Leur détail est présenté ci-après :

Avance OSEO-Anvar 2004 : le 10 juin 2004, OSEO-Anvar a accordé à NANOBIOTIX une aide à l'innovation remboursable « Programme Eureka » de 290.000 € pour un programme de recherche : « Nanotobio ».

Au cours de l'exercice 2005, NANOBIOTIX a reçu 230.000 € d'OSEO-Anvar sur les 290.000 € accordés. Le solde, soit 60.000 €, a été encaissé par la Société au cours de l'exercice 2008. Cette avance ne porte pas intérêt et est remboursable à 100% (valeur nominale) en cas de succès technique du projet.

Au cours de l'exercice 2011, comme prévu au contrat, la Société a remboursé la dernière échéance pour un montant total de 110.000 €.

Première avance OSEO 2009 :

La Société a conclu un contrat avec OSEO en date du 3 mars 2009 en vertu duquel la Société a bénéficié d'une avance remboursable d'un montant total de 450.000 € pour le « *développement préclinique d'un nouvel outil thérapeutique issu des nanotechnologies pour le traitement des cancers* ». L'ensemble des conditions techniques et financières ayant été réalisées, la Société a perçu l'intégralité de cette aide remboursable au cours de l'exercice 2009.

En cas de réussite du programme, la Société s'est engagée à rembourser à OSEO la somme de 450.000 € suivant les modalités précisées ci-après :

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

- 22.500 € au plus tard le 30/06/2011 ;
- 22.500 € au plus tard le 30/09/2011 ;
- 22.500 € au plus tard le 31/12/2011 ;
- 22.500 € au plus tard le 31/03/2012 ;
- 40.000 € au plus tard le 30/06/2012 ;
- 40.000 € au plus tard le 30/09/2012 ;
- 40.000 € au plus tard le 31/12/2012 ;
- 40.000 € au plus tard le 31/03/2013 ;
- 50.000 € au plus tard le 30/06/2013 ;
- 50.000 € au plus tard le 30/09/2013 ;
- 50.000 € au plus tard le 31/12/2013 ;
- 50.000 € au plus tard le 31/03/2014.

Au cours de l'exercice 2011, comme prévu au contrat, la Société a remboursé les trois premières échéances pour un montant total de 67.500 €.

Les échéances des 31 mars 2012 et 30 juin 2012 ont été remboursées pour un total de 62.500 € comme prévu au contrat.

(ii) En cas de cessions de licences ou de commercialisation, la Société s'est engagée à verser à OSEO, au plus tard le 31 mars de chaque année et à compter du 1er janvier 2009 :

- 32,70 % du produit, hors taxes, des cessions ou concessions de licences, de brevets ou de savoir-faire, perçu au cours de l'année calendaire précédente lorsque lesdites cessions ou concessions portent sur tout ou partie des résultats du programme, et
- 32,70 % du produit, hors taxes, généré par la commercialisation et notamment la vente à un tiers ou l'utilisation par la Société pour ses besoins propres des prototypes, préséries, maquettes, réalisés dans le cadre du programme.

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

En cas d'échec technique ou commercial du programme, même partiel, la Société s'est engagée à rembourser à OSEO une somme forfaitaire de 90.000 €, y compris, selon les modalités suivantes :

- 22.500 € au plus tard le 30/06/2011 ;
- 22.500 € au plus tard le 30/09/2011 ;
- 22.500 € au plus tard le 31/12/2011 ;
- 22.500 € au plus tard le 31/03/2012.

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

En outre, en cas d'échec ou de succès partiel, d'abandon ou de non exploitation des résultats du programme dans un délai de 4 ans suivant la date de signature du contrat et si la totalité de l'avance n'a pas alors été remboursée, la Société ne pourra s'opposer au transfert de propriété des éléments de propriété industrielle, des résultats, des maquettes et prototypes réalisés dans le cadre du programme à OSEO.

Deuxième avance OSEO 2010 :

La Société a conclu un second contrat avec OSEO en date du 10 mars 2010 en vertu duquel la Société a bénéficié d'une avance remboursable d'un montant total de 500.000 € pour le *« développement préclinique d'un nouvel outil thérapeutique issu des nanotechnologies pour le traitement des cancers : fin des essais précliniques, production de lots aux normes GMP* ». L'ensemble des conditions techniques et financières ayant été réalisées, la Société a perçu une première partie de cette avance au cours de l'exercice 2010 (soit 260.000 €) puis le reliquat au cours de l'exercice 2011 (soit 240.000 €).

En cas de réussite du programme, la Société s'est engagée à rembourser à OSEO la somme de 500.000 € selon l'échéancier suivant :

- 37.500 € au plus tard le 30/09/2011 ;
- 37.500 € au plus tard le 31/12/2011 ;
- 37.500 € au plus tard le 31/03/2012 ;
- 37.500 € au plus tard le 30/06/2012 ;
- 37.500 € au plus tard le 30/09/2012 ;
- 37.500 € au plus tard le 31/12/2012 ;
- 37.500 € au plus tard le 31/03/2013 ;
- 37.500 € au plus tard le 30/06/2013 ;
- 50.000 € au plus tard le 30/09/2013 ;
- 50.000 € au plus tard le 31/12/2013 ;
- 50.000 € au plus tard le 31/03/2014 ;
- 50.000 € au plus tard le 30/06/2014.

Au cours de l'exercice 2011, la Société a remboursé la première échéance prévue au contrat pour un montant total de 37.500 €.

Depuis cette date, les échéances des 31 décembre 2011 puis 31 mars et 30 juin 2012 ont été remboursées respectivement les 2 janvier, 2 avril et 2 juillet 2012 pour un montant total de 112.500 €.

En cas d'échec technique ou commercial du programme, même partiel, la Société s'est engagée à rembourser à OSEO une somme forfaitaire de 150.000 €, y compris, selon les modalités suivantes :

- 37.500 € au plus tard le 30/09/2011 ;
- 37.500 € au plus tard le 31/12/2011 ;
- 37.500 € au plus tard le 31/03/2012 ;
- 37.500 € au plus tard le 30/06/2012.

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

En outre, en cas d'échec ou de succès partiel, d'abandon ou de non exploitation des résultats du programme dans un délai de 4 ans suivant la date de signature du contrat et si la totalité de l'avance n'a pas alors été remboursée, la Société ne pourra s'opposer au transfert de propriété des éléments de propriété industrielle, des résultats, des maquettes et prototypes réalisés dans le cadre du programme à OSEO.

Troisième avance OSEO 2011 ***:***

Le 3 novembre 2011, Nanobiotix s'est vu notifier par OSEO, l'octroi d'une troisième avance à l'innovation remboursable de 1.000.000 € pour le programme d'innovation suivant : « *Essai clinique de phase 1, ouvert, monobras, évaluant la tolérance et la faisabilité de l'implémentation intra tumorale par injection du produit NBTXR3 – ou d'un de ses dérivés – activé par radiothérapie externe chez des patients ayant un sarcome des tissus mous des membres* », sous condition de la réalisation préalable d'une augmentation des fonds propres de la Société en numéraire d'au moins 1.000.000 €, soit sous forme d'augmentation de capital, soit sous forme d'obligations convertibles ou d'apport en comptes courants d'associés bloqués jusqu'au 31 décembre 2013.

L'augmentation de capital requise a été réalisée en mars 2012 et l'encaissement de l'intégralité de l'aide, soit 1.000.000 €, est intervenu le 30 avril 2012.

En cas de réussite du programme, la Société remboursera à OSEO la somme de 1.000.000 € suivant les modalités précisées ci-après :

(i) La Société remboursera à OSEO la totalité de la somme prêtée par prélèvement automatique selon l'échéancier suivant :

- 62.500 € le 31/03/2014 ;
- 62.500 € le 30/06/2014 ;
- 62.500 € le 30/09/2014 ;
- 62.500 € le 31/12/2014 ;
- 62.500 € le 31/03/2015 ;
- 62.500 € le 30/06/2015 ;
- 62.500 € le 30/09/2015 ;
- 62.500 € le 31/12/2015 ;
- 62.500 € le 31/03/2016 ;
- 62.500 € le 30/06/2016 ;
- 62.500 € le 30/09/2016 ;
- 62.500 € le 31/12/2016 ;
- 62.500 € le 31/03/2017 ;
- 62.500 € le 30/06/2017 ;
- 62.500 € le 30/09/2017 ;
- 62.500 € le 31/12/2017.

(ii) En cas de cessions de licences ou de commercialisation, la Société s'est engagée à verser à OSEO, au plus tard le 31 mars de chaque année et à compter du 1er janvier 2013 :

- 19,98 % du produit, hors taxes, des cessions ou concessions de licences, de brevets ou de savoir-faire, perçu au cours de l'année calendaire précédente lorsque lesdites cessions ou concessions portent sur tout ou partie des résultats du programme, et
- 19,98 % du produit, hors taxes, généré par la commercialisation et notamment la vente à un tiers ou l'utilisation par la Société pour ses besoins propres des prototypes, préséries, maquettes, réalisés dans le cadre du programme.

En cas d'échec technique ou commercial du programme, même partiel, la Société remboursera à OSEO une somme forfaitaire de 250.000 €, y compris, par prélèvements automatiques réalisés selon les modalités suivantes :

- 15.625 € le 31/03/2014 ;
- 15.625 € le 30/06/2014 ;
- 15.625 € le 30/09/2014 ;
- 15.625 € le 31/12/2014 ;
- 15.625 € le 31/03/2015 ;
- 15.625 € le 30/06/2015 ;
- 15.625 € le 30/09/2015 ;
- 15.625 € le 31/12/2015 ;
- 15.625 € le 31/03/2016 ;
- 15.625 € le 30/06/2016 ;
- 15.625 € le 30/09/2016 ;
- 15.625 € le 31/12/2016 ;
- 15.625 € le 31/03/2017 ;
- 15.625 € le 30/06/2017 ;
- 15.625 € le 30/09/2017 ;
- 15.625 € le 31/12/2017.

9.3.5 Passifs courants

Ce poste du bilan regroupe principalement les dettes à court terme vis-à-vis des tiers, les dettes fiscales et sociales (salariés et organismes sociaux) ainsi que la part à moins d'un an des montants liés aux aides remboursables accordées par OSEO et enfin, la part courante d'une provision pour risques liée à un litige prudhommal dont le montant comptabilisé correspond à 50% du risque total encouru.

En €	31 12 2011	31 12 2010	31 12 2009
Provision Part courante (litige)	48 365	48 365	46 652
Dette financière Part courante	295 443	189 861	186 795
Dettes fournisseurs	399 822	612 701	454 772
Dettes fiscales et sociales	599 173	507 513	350 220
Autres dettes	71 808	180 200	175 744
Total des passifs courants	**1 414 612**	**1 538 640**	**1 214 183**

L'évolution de 2009 à 2010 intègre notamment :

- une augmentation d'environ 34,7% des dettes fournisseurs liée à de nombreux achats en fin d'année ;
- des dettes fiscales et sociales en progression de 45% inhérente à l'accroissement du nombre de collaborateurs passé de 21 à fin 2009 à 31 fin 2010,
- les autres postes ayant peu évolué d'une année sur l'autre.

Puis, du 31 décembre 2010 au 31 décembre 2011, les principales évolutions étaient relatives à :

- une progression de la part à moins d'un an des avances remboursables,
- une réduction de la dette fournisseurs ramenée de 612.701 € à 399. 822 € en raison d'une réduction sensible des achats en fin d'année,

- une nouvelle hausse de la dette fiscale et sociale à hauteur de 18% liée à l'augmentation des effectifs ; et enfin,
- une réduction du poste « Autres dettes » dont le montant au 31 décembre 2010 intégrait notamment un produit différé relatif à la subvention « Sonodrug ».

10 TRESORERIE ET CAPITAUX

10.1 INFORMATIONS SUR LES CAPITAUX, LIQUIDITES ET SOURCES DE FINANCEMENT DU GROUPE

Voir également les notes 5.8, 5.10 et 5.11 et 5.12 de l'annexe aux comptes établis selon le référentiel IFRS figurant au paragraphe 20.3.1 du présent document de base. Au 31 décembre 2011, le montant total de la trésorerie et équivalents et des dépôts à terme détenus par la Société s'élevait à 898.523 € contre 5.675.413 € fin 2010 et 2.096.315 € fin 2009.

La trésorerie et équivalents comprennent les disponibilités et les instruments financiers courants détenus par la Société (essentiellement composés de dépôts bancaires à court terme non rémunérés). Ces disponibilités et valeurs mobilières de placement servent à financer les activités de la Société, et notamment ses frais de recherche et développement inhérents tant à sa plateforme NanoXray et à la gamme de produits qui en résultent, qu'aux programmes d'études précliniques et cliniques du NBTXR3.

Depuis sa création en 2003 et jusqu'au 31 décembre 2011, la Société a bénéficié des sources de financement suivantes :

- plusieurs tours de financement par émission d'actions nouvelles de plusieurs catégories : actions ordinaires, actions de préférence P1, P2, P3, P4 et P4' et d'obligations convertibles en actions pour un produit brut total de 16.078,6 K€ (avant imputation des frais d'émission) au 31 décembre 2011 ;

- l'octroi d'avances remboursables accordées par OSEO pour un total de 2.240 K€ dont 1.240 K€ encaissés au 31 décembre 2011, le solde de 1.000 K€ ayant été encaissé le 30 avril 2012 ;

- le remboursement de crédit impôt recherche à hauteur totale de 3.143 K€ compte non tenu du crédit impôt recherche dégagé sur 2011 dont la demande de remboursement a été formulée en mars 2012 ;

- l'octroi de subventions par divers acteurs publics comme le Ministère de la Recherche, de l'Association Nationale de la Recherche Technique, de la Cancéropôle de Lyon, de la Région Ile de France et de la Commission Européenne ; et enfin

- les revenus issus d'une cession de licences réalisée en 2007 dont le montant total généré au 31 décembre 2011 s'élevait à 3 M€.

L'analyse de l'endettement financier net se présente comme suit :

(en €)	**31 12 2011**	**31 12 2010**	**31 12 2009**
Dépôts à terme		5 026 546	1 012 751
Trésorerie et équivalents de trésorerie	898 523	648 867	1 083 564
Total trésorerie et équivalents et dépôts à terme	**898 523**	**5 675 413**	**2 096 315**
Passif financier courant	295 443	189 861	186 795
Endettement financier - Part courante (A)	**295 443**	**189 861**	**186 795**
Passif financier non courant	526 766	473 899	500 317
Endettement financier - Part non courante (B)	**526 766**	**473 899**	**500 317**
Endettement financier (A)+(B)	**822 209**	**663 760**	**687 112**
Endettement financier net	**(76 314)**	**(5 011 653)**	**(1 409 203)**

10.1.1 Financement par le capital

Au 31 décembre 2011, la Société a reçu un total de 16.079 K€ principalement au cours de tours de financement successifs et de manière plus accessoire à l'occasion de l'exercice de bons de souscription d'actions. Le tableau ci-dessous résume ces différentes opérations.

Date	Nature des opérations	Produit brut levé
04 03 2003	Constitution	7 500,00 €
27 05 2004	Emission en numéraire	29 302,50 €
27 05 2004	Emission en numéraire	19 995,00 €
27 05 2004	Emission en numéraire	50 006,60 €
27 05 2004	Emission en numéraire	1 500,00 €
27 05 2004	Emission en numéraire	20 000,20 €
27 05 2004	Emission en numéraire	119 995,80 €
27 05 2004	Division du nominal par 50	0,00 €
29 03 2005	Emission en numéraire d'ABSA P (BSA 04 et BSA 05)	324 867,60 €
02 11 2005	Emission en numéraire d'ABSA P' (BSA ratchet 07)	324 922,28 €
24 10 2006	Emission d'ABSA P2 (BSA 10A)	201 445,75 €
24 10 2006	Emission d'ABSA P2 (BSA 10B)	2 800 021,88 €
29 05 2008	Emission en numéraire actions ordinaires	98 111,36 €
29 05 2008	Emission en numéraire d'ABSA P3 (BSA 11)	1 000 006,40 €
11 09 2008	Exercice de BSA 02	10 998,36 €
11 06 2008	Exercice de BSA 09	18 700,00 €
15 06 2009	Exercice de BSA 09	65 450,00 €
26 03 2010	Exercice de BSA 01	14 269,92 €
26 03 2010	Exercice de BSA 02	21 996,72 €
13 04 2010	Emission en numéraire ABSA P4' (BSA 13A)	2 699 938,56 €
13 04 2010	Emission en numéraire ABSA P4 (BSA 13B/14)	8 182 552,00 €
15 06 2010	Emission en numéraire actions ordinaires	66 990,00 €
	Total	**16 078 570,93 €**

Il est précisé que l'émission d'actions de préférence P4' en avril 2010 a été réalisée par compensation de la créance née en mars 2009 à la suite de l'émission d'obligations convertibles en actions pour environ 2.700 K€.

10.1.2 Financement par avances remboursables

La Société n'a souscrit aucun emprunt bancaire sur les 3 exercices présentés. En revanche, elle a reçu trois avances conditionnées (une aide remboursable OSEO-Anvar et deux aides remboursables OSEO) et a été notifiée en novembre 2011, de l'octroi d'une troisième aide remboursable OSEO pour un montant de 1 M€ encaissé le 30 avril 2012.

Le détail de ces contrats est présenté au paragraphe 9.3.4 ci-dessus. Leur montant est comptabilisé en dettes à hauteur des montants encaissés.

Les mouvements sur les avances remboursables constatées au cours de la période présentée, sont résumés dans le tableau suivant :

	OSEO ANVAR	OSEO 1	OSEO 2	TOTAL
Solde au 01-01-2009	**276 596**			**276 596**
Versement brut		450 000		450 000
Impact de l'actualisation		-69 573		-69 573
Charges financières	7 438	14 458		21 896
Remboursement	-80 000			-80 000
Solde au 31-12-2009	**204 034**	**394 885**		**598 919**
Versement			150 000	150 000
Impact de l'actualisation			-9 180	-9 180
Charges financières sur dettes	5 081	15 122	3 757	23 960
Remboursement	-100 000			-100 000
Solde au 31-12-2010	**109 115**	**410 007**	**144 577**	**663 699**
Versement			350 000	350 000
Impact de l'actualisation			-29 819	-29 819
Charges financières sur dettes	885	14 422	15 460	30 768
Remboursement	-110 000	-45 000	-37 500	-192 500
Solde au 31-12-2011		**379 429**	**442 719**	**822 148**

10.1.3 Financement par le crédit d'impôt recherche

La Société bénéficie des dispositions des articles 244 quater B et 49 septies F du Code Général des Impôts relatives au crédit d'impôt recherche (CIR). La Société n'activant aucune dépense de R&D jusqu'à l'obtention d'autorisation de mise sur le marché des traitements ayant fait l'objet des développements cliniques, le CIR est intégralement comptabilisé en produit d'exploitation.

L'évolution de ce crédit d'impôt recherche au cours des trois derniers exercices se présente comme suit :

Créance à l'ouverture 01-01-2009	**781 954**
Produit	680 002
Paiement	-781 954
Créance à la clôture 31-12-2009	**680 002**
Produit	943 362
Paiement	-680 002
Créance à la clôture 31-12-2010	**943 362**
Produit	1 122 597
Paiement	-943 362
Créance à la clôture 31-12-2011	**1 122 597**

10.1.4 Engagements hors-bilan

Au 31 décembre 2011, le seul engagement hors-bilan est celui relatif aux baux du siège de la Société situés à Paris. Le montant total des loyers et charges futurs au 31 décembre 2011 jusqu'à l'échéance du bail s'élevait à 245 K€.

10.2 FLUX DE TRESORERIE

10.2.1 Flux de trésorerie liés aux activités opérationnelles

La consommation de trésorerie liée aux activités opérationnelles pour les exercices clos les 31 décembre 2011, 2010 et 2009 s'est élevée respectivement à 4.873.227 €, 4.178.930 € et 1.648.193 €.

L'augmentation significative de + 2.530.737 € (soit +153,5%) constatée entre le 31 décembre 2009 et le 31 décembre 2010, résulte principalement de la conjugaison :

- de l'absence de revenus de licence en 2010 alors que ces derniers avaient réduit sensiblement la consommation nette de trésorerie liée aux activités opérationnelles durant l'exercice 2009, à hauteur de 1.898.280 € ;
- de l'intensification du programme préclinique ayant conduit notamment à une augmentation des frais de R&D à hauteur de 743.495 € d'un exercice à l'autre ; ces efforts se sont ainsi traduits par la constatation d'un CIR en croissance de 263.360 € entre le 31 décembre 2009 et le 31 décembre 2010 ;
- d'une augmentation des frais généraux à hauteur de 277.714 € imputable notamment à l'accroissement des dépenses de loyers, d'assurances, d'honoraires comptables, juridiques, de communication ; et enfin
- une augmentation du besoin en fond de roulement de 258.552 € résultant principalement au 31 décembre 2010 d'une augmentation du postes « autres actifs courants » de 578.230 € (imputable à hauteur de 141.450 € à des subventions obtenues mais non encore encaissées et de 263.360 € à l'augmentation de la créance relative au crédit impôt recherche et au poste « subventions à recevoir » alors que dans le même temps, le total des dettes d'exploitation (dettes fournisseurs, dettes fiscales et sociales et autres dettes fournisseurs) n'a augmenté que de 319,7 K€.

En revanche, du 31 décembre 2010 au 31 décembre 2011, la consommation nette de trésorerie liée aux activités opérationnelles n'a augmenté que de 694.297 €. Cette hausse s'explique principalement par une perte nette qui s'accroît de + 1.160.777 € en passant de (4.085.801) € à (5.246.578) €, en raison principalement de la hausse des dépenses de R&D qui s'établit à + 1.026.401 € du fait notamment des frais engagés dans le cadre de la préparation puis du démarrage de l'étude clinique pilote durant l'été 2011.

Cependant, l'impact en terme de variation de la consommation de trésorerie opérationnelle est moindre entre les 31 décembre 2010 au 31 décembre 2011 car :

- la variation de perte nette inclut notamment une variation de la charge IFRS 2 (paiements fondés en actions) non décaissable de + 228.056 € sur la période ; et
- la variation du besoin en fonds de roulement est en baisse d'environ 172.254 K€ à celle constatée entre le 31 décembre 2009 et 31 décembre 2010. Ainsi au cours de l'exercice 2011, le BFR n'a progressé que de 86.298 K€ contre une progression de 258.552 € au titre de l'exercice 2010.

10.2.2 Flux de trésorerie liés aux activités d'investissement

La consommation de trésorerie liée aux activités d'investissements doit s'analyser en distinguant d'une part les flux directement liés à l'activité opérationnelle de la Société et ceux liés à sa politique de gestion de trésorerie.

en €	2011	2010	2009
Investissements incorporels et corporels	-60 023	-244 562	-96 900
Actifs financiers	-21 000	-19 000	
Investissements liés à l'activité opérationnelle	**-81 023**	**-263 562**	**-96 900**
Autres actifs financiers (dépôts à terme)	5 026 546	-4 013 734	-1 012 751
Investissements liés à la gestion de trésorerie	**5 026 546**	**-4 013 734**	**-1 012 751**
Flux net de trésorerie lié aux activités d'investissement	**4 945 523**	**-4 277 296**	**-1 109 651**

Comme expliqué au paragraphe 5.2 du présent document de base, les flux d'investissements relatifs à l'activité opérationnelle sont principalement constitués d'acquisitions de matériel de laboratoire d'une

part et de matériel de bureau et informatique, d'autre part. L'augmentation constatée entre les exercices 2009 et 2010 est liée à un nombre de recrutements significatifs effectués sur la période, l'effectif total étant passé de 21 au 31 décembre 2009 à 31 collaborateurs au 31 décembre 2011.
L'augmentation des actifs financiers ne concernent que des dépôts de garantie versés dans le cadre du contrat de bail des locaux parisiens.

Le flux net de trésorerie lié à la gestion de trésorerie résulte uniquement du placement de la trésorerie disponibles sur des comptes à terme, qui en raison des pénalités de sortie anticipée applicables en vertu des clauses contractuelles n'ont pas été retenus comme des équivalents de trésorerie.

Ainsi, au cours des exercices 2009 et 2010, les montants placés en dépôts à terme se sont élevés respectivement à 1.012.751 € et 4.013.734 € alors que durant l'exercice 2011, ces dépôts sont arrivés à terme et ont été consommés dans le cadre du financement de l'activité opérationnelle.

10.2.3 Flux de trésorerie liés aux activités de financement

Les flux nets de trésorerie liés aux activités de financement se sont élevés à 177.373 € en 2011, 8.021.528 € en 2010 et 3.024.520 € en 2009.

Les flux nets liés aux activités de financement concernent principalement :

- les fonds levés à l'occasion de tours de financement, soit en actions, soit en obligations convertibles ;

- des sommes liées aux trois avances conditionnées dont avait bénéficié la Société au 31 décembre 2011 hormis celle dont seule la notification avait été reçue en novembre 2011 ;

- et de manière plus marginale à des sommes relatives à l'exercice d'outils de type BSA / BSPCE par leurs titulaires ainsi que les intérêts financiers dégagés sur la trésorerie et dépôts à terme.

Au titre de l'exercice 2009, le flux net dégagé a pour principales composantes :

- ✓ **Un flux net d'augmentation de capital à hauteur de 2.721,8 K€** dont l'essentiel, soit 2.656 K€ est afférent à une émission d'obligations convertibles le 10 mars 2009, pour un montant nominal de 2.700 K€. Comme détaillé en note 5.12 de l'annexe aux comptes IFRS insérés au paragraphe 20.3.1 du présent du document de base, selon les clauses de ce contrat d'émission, l'emprunt devient automatiquement remboursable entre la date d'émission et le 30 juin 2010 en cas de réalisation d'une émission de titres donnant accès au capital réservée à des tiers non actionnaires. En l'absence d'une telle émission de titres avant le 30 juin 2010, les obligations sont automatiquement converties en actions de préférence P3 à bons de souscription 2011 (ABSA11) selon un rapport d'échange défini.

  L'engagement de remboursement a été considéré comme un événement maîtrisé par la Société, puisque conditionné par la réalisation d'une émission de titres soumise à l'approbation de l'assemblée générale. Il a donc été considéré que seul le paiement d'intérêts correspondait à la définition d'un passif financier au sens d'IAS 32. La valeur nominale de l'emprunt a donc fait l'objet à la date d'émission d'une décomposition qui a conduit à déterminer la valeur de sa composante dette à 44 K€, correspondant à la somme des flux actualisés des intérêts à verser

alors que la part capitaux propres a été évaluée conformément à la norme IAS 32 par différence entre la valeur nominale de l'emprunt et la valeur de sa composante dette, soit 2.656 K€.

Le solde du flux net d'augmentation de capital constaté en 2009 est relatif à l'exercice de BSA pour un montant de 65,5 K€.

- ✓ **Un flux relatif à un encaissement net d'avances remboursables au cours de l'exercice à hauteur d'environ 300,4 K€ (après prise en compte de l'actualisation de la dette)** - se référer au paragraphe 10.1.2 ci-dessus ;

Au titre de l'exercice 2010, le flux net dégagé de 8.021,5 K€ a pour principales composantes :

- une augmentation de capital intervenue au 1er semestre à hauteur d'un montant (net des frais d'émission) de 10.710,7 K€ dont une partie, soit 2 700 K€, a été souscrite par incorporation de créances correspondant aux obligations convertibles en actions émises en 2009 ;

- un flux relatif à un encaissement net d'avances remboursables au cours de l'exercice à hauteur d'environ 40,8 K€ (après prise en compte de l'actualisation de la dette).

Au titre de l'exercice 2011, le flux net dégagé de +177,4 K€ est principalement relatif aux flux nets de trésorerie dégagés sur les aides remboursables OSEO-Anvar et OSEO dont un encaissement de 350 K€ correspondant au solde de la seconde aide OSEO et un total de remboursement de 192,5 K€ dont 110 K€ au titre de l'aide OSEO Anvar 2004, 45 K€ au titre de l'aide OSEO 2009 et 37,5 K€ relatifs à l'aide OSEO 2010.

10.3 INFORMATIONS SUR LES CONDITIONS D'AVANCES REMBOURSABLES ET STRUCTURE DE FINANCEMENT

La structure de financement dont a bénéficié la Société depuis sa création jusqu'au 31 décembre 2011 est synthétisée au paragraphe 10.1 ci-dessus.

L'essentiel des conditions relatives aux avances remboursables qui ont été octroyées à la Société au 31 décembre 2011 sont décrites dans la note 5.12.1 de l'annexe aux comptes consolidés insérée au chapitre 20.3.1 du présent document de base ainsi qu'au paragraphe 9.3.4 du même document.

10.4 RESTRICTION A L'UTILISATION DES CAPITAUX

A l'exception des dépôts de garantie comptabilisés en actifs financiers non courants pour un montant total de 63.162 € au 31 décembre 2011, la Société n'est confrontée à aucune restriction quant à la disponibilité de ses capitaux.

10.5 SOURCES DE FINANCEMENT NÉCESSAIRES A L'AVENIR

Le montant de la trésorerie nette et équivalents de la Société s'élevait à 898.523 € au 31 décembre 2011. Depuis cette date, la Société a bénéficié :

- d'une augmentation de capital en numéraire d'un produit brut de 999,6 K€ réalisée en mars 2012 ;
- de l'encaissement le 30 avril 2012 d'une somme de 1M€ correspondant à l'intégralité du montant de la troisième aide OSEO 2011 notifiée en novembre 2011 mais dont le versement

était conditionné à une levée de fonds préalable (se référer aux paragraphes 4.5.4 et 9.3.4 ci-dessus) ;

- d'une émission d'obligations remboursables en actions intervenue le 4 mai 2012 pour un montant de 1.500 K€ et qui seront remboursées en actions au jour de la première cotation sur la base du prix d'introduction ;

- de l'encaissement le 21 août 2012 d'un paiement initial (« *upfront payment* ») de 710 K€ (contrevaleur de 1 MUSD) à la suite de la signature du partenariat avec Pharma Engine début août 2012 (se reporter aux chapitres 12 et 22 du présent document de base) ; et enfin,
- du remboursement le 21 août 2012 de l'intégralité du crédit impôt recherche constaté au titre de l'exercice 2011, soit un montant de 1.122.597 €.

Le tableau ci-dessous présente de manière synthétique les financements obtenus depuis le 31 décembre 2011 :

Financements obtenus au 4 septembre 2012 (*)	**En K€**
Trésorerie disponible au 31 décembre 2011	898,5
Augmentation de capital réalisée en février 2012	999,6
Encaissement de la 3ème aide OSEO	1 000,0
Emprunt obligataire remboursable en actions	1 500,0
Remboursement du Crédit Impôt Recherche 2011	1 122,6
Encaissement du paiement initial lié à la signature de l'accord de licence (**)	710,0
Total (*)	**6 230,7**

(*) Détail des financements obtenus depuis le 31 décembre 2011 mais qui ne tient pas compte de la consommation de trésorerie depuis cette date ;
(**) Contrevaleur en € de 1 MUSD.

La trésorerie disponible au 30 juin 2012 s'établit à 1.050,7 K€. Comme exposé au paragraphe 4.6.2 du présent document de base, la Société a procédé à une revue spécifique de son risque de liquidité et considère 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 janvier 2013.

Afin d'assurer le financement de la Société au-delà de cette échéance, le directoire a d'ores et déjà pris les mesures suivantes :

(i) préparation d'une introduction en bourse des actions de la Société sur le marché réglementé de NYSE Euronext à Paris avec une levée de fonds concomitante au cours de l'exercice 2012 si les conditions de marché le permettent, ces capitaux devant permettre à la Société de poursuivre ses activités jusqu'à l'obtention du marquage CE sur le produit NBTX3 pour l'application relative au cancer du foie HCC attendu pour 2017. Toutefois le montant de cette levée étant encore inconnu, elle ne peut être considérée comme certaine. En tout état de cause, la Société ne s'interdit aucunement, en cas de réalisation de l'introduction en bourse de faire à nouveau appel au marché ;

(ii) poursuite d'une recherche d'investisseurs dans le cadre d'un placement privé au cas où les conditions de marché ne permettraient pas de réaliser l'introduction en bourse envisagée ; et enfin,

(iii) poursuite d'une recherche en vue de conclure des accords industriels relatifs à l'utilisation des licences et brevets détenus par la Société.

.

11 RECHERCHE ET DEVELOPPEMENT, BREVETS, LICENCES, MARQUES ET NOMS DE DOMAINE

11.1 POLITIQUE D'INNOVATION

Nanobiotix propose une approche physique pour le traitement du cancer. La Société conçoit et développe des nanoparticules inertes qui constituent le principe thérapeutique. Les nanoparticules qui font l'objet d'une protection par le portefeuille-brevets « NanoXray » sont capables d'absorber fortement les rayons X et de générer localement un dépôt d'énergie substantiel au cœur même de la cellule maligne. Cette amplification de l'énergie permet de créer de nombreuses lésions dans l'ADN de la cellule tumorale, ce qui la conduit à la mort.

La réussite de cette approche repose sur la mise en place d'une politique d'innovation qui permet de faire émerger, de promouvoir et de transformer les nouvelles idées en produits pour la santé humaine. Le premier produit de la Société, « NBTXR3 », issu de la plateforme technologique NanoXray, est entré en développement clinique en 2011.

Cette politique d'innovation est notamment soutenue par une veille scientifique et technologique dans les domaines de la physique, des nanosciences, des nanotechnologies, et de l'oncologie, ainsi que par une surveillance régulière (tous les mois) des brevets délivrés et demandes de brevet nouvellement publiées dans le monde à l'aide de la base de données-brevets Patbase® interrogée à l'aide de mots-clefs présélectionnés.

11.1.1 Une recherche à la fois technologique et thérapeutique

La politique d'innovation de la Société comporte deux volets complémentaires lui permettant à la fois de revendiquer le statut de société « medtech » (société spécialisée dans la recherche technologique) et « biotech » (société spécialisée dans la recherche thérapeutique).

Depuis la création de la Société, l'essentiel des ressources a été consacré au développement du portefeuille-brevets « NanoXray » et de la gamme de produits qui en résulte, permettant à Nanobiotix de proposer une approche sans précédent du traitement local du cancer (se référer au chapitre 6).

Si les ressources disponibles sont aujourd'hui majoritairement consacrées aux programmes de développement clinique du produit « NBTXR3 », Nanobiotix a cependant l'intention de poursuivre ses efforts de R&D sur l'évolution de sa technologie propriétaire ainsi que sur la fabrication du produit « NBTXR3 ». Les équipements ont été définis intégralement par les équipes R&D de la Société et mis à disposition d'un sous-traitant BPF (Bonne Pratique de Fabrication) chargé de la production. La Société travaille actuellement au doublement de sa ligne de production actuelle pour son produit NBTXR3. Dans un second temps, la Société envisage de développer un outil de nouvelle génération permettant une mise en production à grande échelle des produits NanoXray dans des conditions BPF pour un produit injectable.

Nanobiotix comptabilise en charges ses dépenses de recherche et développement conformément aux règles comptables en vigueur (IAS 38) tant que les autorisations de mise sur le marché ne sont pas obtenues. Le montant des dépenses de recherche et développement au titre des exercices 2011, 2010 et 2009 s'établit respectivement à 5.212.691 €, 4.186.290 € et 3.442.795 € (se référer au paragraphe 9.2.1.2.2 du présent document de base).

Les salariés travaillant en recherche et développement sont chacun individuellement liés à la Société par un contrat de travail qui précise que les règles de dévolution au profit de la Société des inventions qu'ils ont pu ou pourraient réaliser sont régies par l'article L. 611-7 du code de la propriété intellectuelle. Les personnes identifiées comme des inventeurs, reçoivent une rémunération supplémentaire ou un juste prix conformément aux dispositions de l'article L. 611-7 du code de la propriété intellectuelle.

11.1.2 Un conseil scientifique composé d'experts internationaux

En complément de ses propres équipes de recherche et développement, Nanobiotix s'est entourée d'un comité consultatif composé de médecins spécialistes, la plupart d'entre eux étant experts dans le domaine de l'oncologie et/ou de la radiothérapie. Ces experts ont accepté de se rendre disponibles pour conseiller la Société dans le cadre de chacune des étapes clés de ses programmes de développement clinique (projets, protocoles, nouvelles procédures,…).

11.2 BREVETS ET DEMANDES DE BREVETS

11.2.1 Politique de protection de la propriété intellectuelle

La politique active de la Société est, à la fois, de protéger les produits en cours de développement (stratégie offensive), et de tenter de se protéger contre toute potentielle entrée de produits alternatifs (stratégie défensive). Ainsi, Nanobiotix focalise sa stratégie de recherche et développement sur deux points :

- protéger ses nouvelles technologies; et
- conserver l'avantage concurrentiel dont elle dispose vis-à-vis de sociétés opérant dans le même secteur d'activité.

Les inventions créées par la Société ont d'ores et déjà permis de concevoir la première génération de produit NBXTR3, NBTX IV et NBTX TOPO.

La Société possède aussi des inventions protégées par des demandes de brevet et/ou brevets dans le domaine de la nanomédecine, plus particulièrement en oncologie, couvrant des nanoparticules magnétiques utilisables en diagnostic et en thérapie ainsi que des nanotransporteurs utilisables en thérapie encapsulant des agents photosensibilisants.

Concernant le cœur de l'activité de la Société, la technologie NanoXray - couvrant les concepts, les produits et l'utilisation des nanoparticules activées par des radiations ionisantes -, la Société possède 6 familles de brevets, dont 4 sont publiées. Le détail de ces 4 familles de brevets publiées, détenues par la Société, est présenté dans le tableau récapitulatif du portefeuille-brevets au paragraphe 11.2.2.1 ci-après. La Société est par ailleurs également titulaire d'une famille de brevets, et détentrice de 2 licences exclusives relatives respectivement à 2 autres familles de brevets, couvrant l'utilisation de nanoparticules activées par des sources d'énergie autres que des radiations ionisantes.

De nouvelles demandes de brevets sont déposées régulièrement avec en moyenne un dépôt par an depuis 2008. Nanobiotix possède trois demandes de brevets déposées mais non encore publiées à ce jour. Ces demandes, et les brevets qui en dérivent, ont vocation à protéger des inventions couvrant des versions améliorées des produits existants ou de nouveaux produits et pourront, pour certaines, faire l'objet de licences.

Toutes les familles de brevets concernant la technologie « NanoXray » déposées par la Société sont la propriété de Nanobiotix.

Les salariés travaillant en Recherche & Développement sont chacun individuellement liés à la Société par un contrat de travail qui précise que les inventions réalisées dans le cadre de leur fonction appartiennent de droit à la Société en application de l'article L. 611-7 du Code de la Propriété Intellectuelle.
Les inventeurs non-salariés sont liés à Nanobiotix par des contrats transférant leurs droits aux inventions à la Société.

11.2.2 Nature et couverture du portefeuille-brevets détenu par la Société

Les brevets et demandes de brevets de la Société reflètent les efforts de recherche mis en œuvre pour apporter des solutions innovantes pour le traitement du cancer.

Pour créer ses nouveaux nanomatériaux « activables », la Société développe une technologie reposant sur deux axes majeurs : la compréhension fine des mécanismes biologiques et la capacité à élaborer des structures complexes à l'échelle nanométrique.

Cette technologie est principalement protégée *via* le portefeuille-brevets « NanoXray » (**11.2.2.1**), sur lequel la Société concentre ses activités, mais également par d'autres brevets déposés par la Société (**11.2.2.2**).

11.2.2.1 *Portefeuille-brevets « NanoXray » : nanoparticules activables par les radiations ionisantes selon une utilisation de type « On » et « Off »*

Les produits NanoXray, qui constituent l'axe de développement principal de la Société, sont basés sur le concept de nanoparticules cristallines activables par les radiations ionisantes telles que les rayons X. La première génération de produits, « NBXTR3 », « NBTX IV » et « NBTX TOPO » est couverte par la demande de brevet PCT (WO 2009/147214) déposée au nom de Nanobiotix le 4 juin 2009 (revendiquant la priorité des demandes de brevet EP08157686.0 et US 61/060,202 déposées respectivement le 5 juin 2008 et 10 juin 2008).

Les familles de brevets relatives au portefeuille de produits NanoXray sont mentionnées dans le tableau ci-dessous :

Tableau récapitulatif du portefeuille-brevets « NanoXray » détenu par Nanobiotix, et publiées

(Deux familles de brevets relatives à la technologie NanoXray ont été déposées en 2011 et ne sont pas encore publiées).

Famille	Titre de la demande PCT[(1)]	Date de priorité[(2)]	Statut[(3)]
1	Particules activables, préparation et utilisations.	10 mai 2004	Publié[(4)] en tant que : WO 2005/120590 Délivré[(5)] : EP (AL, AT, BA, BE, BG, CH, LI, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HK, HR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV, MC, MK, NL, PL, PT, RO, RS, SE, SI, SK, TR) EA (BY, AZ, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), MX, ZA, HK, IL, AU, CN En cours de délivrance: IN En vigueur[(6)] : US, JP, CA, BR, KR
2	Nanoparticules comprenant un élément de ciblage intracellulaire, préparation et utilisation de celles-ci.	5 novembre 2004	Publié en tant que : WO 2006/051198 En vigueur : US, EP, JP
3	Nanoparticules inorganiques, préparation et utilisations de celles-ci.	5 juin 2008	Publié en tant que : WO 2009/147214 Délivré : ZA En cours de délivrance: NZ En vigueur : AE, AU, BR, CA, CN, DZ, EA, EG, EP, ID, IL, IN, JP, KR, MA, MX, SG, US
4	Nanoparticules métalliques, préparation et utilisations de celles-ci.	10 juillet 2009	Publié en tant que : WO 2011/003999 En vigueur : AE, AU, BR, CA, CN, DZ, EA, EG, EP, ID, IL, IN, JP, KR, MA, MX, NZ, SG, US, TH

NB : AE, Émirats Arabes Unis; AU, Australie; BR, Brésil; CA, Canada; CN, Chine; DZ, Algérie; EA, organisation eurasienne des brevets; EG, Égypte; EP, office européen des brevets; ID, Indonésie; IL, Israël; IN, Inde; JP, Japon; KR, République de Corée; MA, Maroc; MX, Mexique; NZ, Nouvelle-Zélande; SG, Singapour; US, États-Unis d'Amérique; TH, Thaïlande; ZA, Afrique du Sud

(1) **Demande PCT** (Patent Cooperation Treaty) : le PCT est un système de dépôt centralisé permettant de couvrir, à titre conservatoire et de manière simple, un nombre important de territoire. L'office compétent pour instruire la demande internationale PCT effectue une recherche d'antériorité et transmet le rapport correspondant accompagné d'une opinion préliminaire sur le caractère brevetable de l'invention au déposant. A l'issue de la phase internationale d'une demande PCT (qui dure 30 mois à compter de la date de priorité), il convient de choisir les pays/régions dans lesquels l'instruction de la demande devra être effectivement engagée.

(2) **Date de priorité** : la date de priorité du brevet est la date qui correspond au premier dépôt effectué (dépôt d'une demande nationale, européenne ou internationale). Sous réserve de sa délivrance et de son maintien en vigueur, le brevet obtenu protège l'invention revendiquée pour une durée de 20 ans à compter de la date de dépôt (date de priorité ou date de l'extension à l'étranger le cas échéant), étant précisé que, si elle a lieu, l'extension à l'étranger doit nécessairement intervenir dans un délai de 12 mois suivant la date de priorité correspondant au premier dépôt de la demande de brevet), étant précisé que lorsque les produits revendiqués font l'objet d'une demande puis d'une autorisation de mise sur le marché les brevets sont susceptibles de bénéficier d'un prolongement, d'une durée de 5 ans au maximum selon les cas, de leur durée de protection initiale de 20 ans.

(3) **Statut :** l'avancement de la procédure de délivrance d'un brevet peut varier, pour une même invention, d'un pays à l'autre. En outre, la portée des revendications d'une demande de brevet est susceptible de changer dans le cadre des examens quant au fond réalisés par les Offices des pays/régions dans lesquels une protection est recherchée. Lorsqu'un brevet est délivré son maintien en vigueur dépend ensuite du paiement, à échéance régulière, des taxes de maintien en vigueur.

(4) **Publié** : demande de brevet ayant fait l'objet d'un dépôt et ayant été rendue publique par l'autorité compétente, avec la référence correspondante.

(5) **Délivré** : brevet délivré à la suite de l'examen par l'autorité compétente, dans un pays/région donné, de la demande déposée par la Société dans ce pays/région.

(6) **En vigueur** : demande de brevet en cours d'examen par l'autorité compétente.

La famille de brevets intitulée « Particules activables, préparation et utilisations » décrit des nanoparticules comprenant (i) un cœur comprenant un premier composé inorganique capable d'absorber les rayons X et d'émettre de l'énergie sous forme de lumière Ultra Violette (UV) ou Visible et d'un second composé inorganique ou organique capable d'absorber la lumière UV-Visible et de produire des radicaux libres au contact d'oxygène ou d'eau et, (ii) de façon optionnelle, un revêtement biocompatible. Ces nanoparticules sont utilisables en santé humaine dans les domaines de la thérapie (traitement du cancer) ou du diagnostic.

La famille de brevets intitulée «Nanoparticules comprenant un élément de ciblage intracellulaire, préparation et utilisation de celles-ci » décrit des nanoparticules comprenant (i) un cœur inorganique ou organique, activables par une source d'énergie externe, de façon optionnelle (ii) un revêtement biocompatible, et (iii) au moins un agent de ciblage en surface de la nanoparticule présentant une affinité pour une structure ou pour une molécule intracellulaire. Ces nanoparticules sont utilisables en santé humaine dans les domaines de la thérapie (traitement du cancer) ou du diagnostic.

La famille de brevets intitulée « Nanoparticules inorganiques, préparation et utilisations de celles-ci » décrit des nanoparticules utilisables dans le secteur médical. Plus particulièrement, ces nanoparticules sont capables de générer un dépôt substantiel d'énergie lorsqu'elles sont activées par des radiations ionisantes telles que les rayons X. Ces nanoparticules sont composées d'un cœur constitué d'oxyde métallique (par exemple l'oxyde d'hafnium) et possèdent une densité appropriée pour interagir de façon efficace avec les radiations ionisantes afin de permettre de modifier, perturber ou détruire les cellules cibles.

La famille de brevets intitulée « Nanoparticules métalliques, préparation et utilisations de celles-ci » décrit des nanoparticules utilisables en santé humaine, capable de modifier, perturber ou détruire les cellules cibles lorsqu'elles sont exposées à des radiations ionisantes telles que les rayons X. Ces nanoparticules sont constituées d'un cœur métallique (par exemple l'or) présentant un numéro atomique élevé et possèdent une taille typiquement comprises entre 80 nm et 105 nm.

Les familles de brevets mentionnées précédemment décrivent aussi des méthodes pour produire les nanoparticules, ainsi que des compositions comprenant ces nanoparticules.

11.2.2.2 *Portefeuille-brevets autres que « NanoXray » : nanoparticules activables par des sources d'énergie externes selon une utilisation de type « On » et « Off »*

Outre son portefeuille de produits NanoXray, la Société a également développé différents programmes de recherches basés sur le concept de particules activables, pour élargir le champ d'application des nanoparticules en médecine. Nanobiotix possède de ce fait plusieurs autres brevets et demandes de brevets en nanomédecine couvrant des nanoparticules magnétiques pour le diagnostic et le traitement du cancer ainsi que des nanotransporteurs encapsulant des agents photosensibilisants pour le traitement du cancer.

Les familles de brevets dont est titulaire Nanobiotix ou pour lesquelles elle dispose d'une licence exclusive, relatives aux autres nanoparticules activables par des sources d'énergie externes, sont mentionnées dans les deux tableaux ci-dessous :

(i) Tableau récapitulatif des autres familles de brevets détenues par Nanobiotix, et publiées

Famille	Titre de la demande PCT(1)	Date de priorité(2)	Statut(3)
1	Compositions de nanoparticules magnétiques et utilisations de celles-ci.	19 avril 2006	Publié(4) en tant que : WO 2007/118884 Délivré(5) : EP (CH, LI, DE, ES, FR, GB, IE, IT, LU, MC, NL) En cours de délivrance : EA En vigueur(6) : US, JP, CA

(1)(2)(3)(4)(5)(6) Se reporter aux définitions figurant sous le premier tableau du paragraphe 11.2.2.1 ci-dessus.

La famille de brevets intitulée « Compositions de nanoparticules magnétiques et utilisations de celles-ci» décrit l'utilisation de nanoparticules biocompatibles activables par une source d'énergie externe (champ magnétique). Ces nanoparticules sont constituées d'un cœur comprenant un matériau ferromagnétique (par exemple la magnétite) et d'un revêtement biocompatible, pour fabriquer une composition pharmaceutique destinée à prévenir ou à traiter un cancer, la composition pharmaceutique étant dépourvue de tout élément de ciblage cellulaire. Ces nanoparticules peuvent également être utilisées dans des compositions à visée diagnostique.

(ii) Tableau récapitulatif des brevets et demandes de brevets sur lesquels Nanobiotix détient un droit de licence exclusif

Titre	Date de priorité(2)	Statut(3)
Nanoparticules magnétiques pour une thérapie sélective.	22 novembre 1999	Publié(4) en tant que : W02001/37721 Délivré(5) : US 6,514,481
Nanoparticules céramiques pour encapsuler des agents thérapeutiques dans le cadre d'une thérapie photodynamique et méthode d'utilisation de celles-ci.	24 janvier 2003	Publié en tant que : WO2004/067508 Délivré : US 7, 364,754 En vigueur(6) : (EP et autres pays)

(2)(3)(4)(5)(6) Se reporter aux définitions figurant sous le premier tableau du paragraphe 11.2.2.1 ci-dessus.

Le brevet US 6,515,481 intitulé « Nanoparticules magnétiques pour une thérapie sélective» décrit des nanoparticules d'oxyde de fer possédant un revêtement de surface. Ces nanoparticules possèdent en outre un agent de ciblage pour permettre une reconnaissance spécifique de cellules cibles. Ces nanoparticules peuvent être utilisées dans un contexte thérapeutique ou diagnostique lorsqu'elles sont exposées à un champ magnétique.

La famille de brevet intitulée « Nanoparticules céramiques pour encapsuler des agents thérapeutiques dans le cadre d'une thérapie photo dynamique et méthode d'utilisation de celles-ci » décrit des nanoparticules encapsulant une molécule photosensible. L'irradiation de telles nanoparticules avec une lumière de longueur d'onde appropriée permet d'exciter la molécule photosensible encapsulée et de

générer des espèces oxygènes réactives capable de perturber ou de détruire des cellules cibles (typiquement des cellules cancéreuses) dans un contexte thérapeutique (thérapie photo dynamique).

11.2.3 Brevets actuellement exploités

A ce jour, aucun brevet lié à la technologie NanoXray n'est exploité.

11.2.4 Territoires protégés

Antérieurement à 2006, le dépôt initial été réalisé sous la forme d'une demande de brevet français. Depuis 2006, toutes les demandes de brevets sont initialement déposées en Europe et aux Etats Unis. Elles sont ensuite étendues à l'étranger *via* la procédure PCT, au plus tard dans un délai de 12 mois suivant la date de priorité.

Le choix des territoires retenus pour les entrées en phases nationales/régionales est fonction de la stratégie de l'entreprise.

Les territoires couverts englobent systématiquement l'Europe, les Etats Unis et le Japon, mais généralement aussi le Canada, l'Eurasie (dont la Russie), la Chine, l'Inde et tout autre pays d'intérêt selon les applications envisagées.

Les tableaux figurant au paragraphe 11.2.2 ci-dessus présentent les territoires couverts par chaque famille de brevet détenue par la Société, et publiée.

11.3 CONTRATS DE COLLABORATION, DE RECHERCHES, DE PRESTATIONS DE SERVICE ET DE LICENCES ACCORDES PAR LA SOCIETE OU CONCEDES A CETTE DERNIERE

11.3.1 Contrats de collaboration

Dans le cadre du développement de ses produits, Nanobiotix est amenée à travailler avec des institutions de recherche et des hôpitaux réputés pour leurs expertises dont notamment l'Institut Gustave Roussy (se reporter aux paragraphes 6.7.3 et 22.3 1°) du présent document de base).

Nanobiotix a entamé une collaboration le 1er novembre 2008 pour une durée de 4 ans, avec le consortium « SonoDrugs ». Ce projet réunit au total 15 partenaires du secteur, des centres médicaux universitaires et des institutions universitaires dans toute l'Union Européenne. Le consortium « SonoDrugs » développe de nouveaux vecteurs médicamenteux nanoparticulaires qui pourront être activés pour réaliser des libérations de substances médicamenteuses localisées en ayant recours à des ultrasons ciblés.

Nanobiotix et Malaysian Biotechnology Corporation Sdn Bhd (BiotechCorp), collaborent depuis 2008 autour du développement de produits de santé en dehors du domaine du cancer. Les premières applications en développement sont liées à des systèmes de diagnostics « point-of-care » (P-O-C, ou tests décentralisés) et d'administration des médicaments destinés aux maladies tropicales.

Les détails des contrats que la Société estime importants sont présentés au chapitre 22 du présent document, à savoir :

- les deux contrats avec l'Institut Gustave Roussy ;
- un contrat avec l'Université Thomas de Jefferson ;

- un contrat de prestations de services relatif à la production du NBTXR3 ;
- un contrat relatif au monitorage de l'étude clinique en cours.

11.3.2 Contrats de licence

11.3.2.1 *Contrat de licence concédé à PharmaEngine*

La Société a conclu le 6 août 2012 un accord de licence exclusif avec la société Taïwanaise PharmaEngine dont les termes sont détaillés au chapitre 22 du présent document de base.

Dans le cadre de cet accord, la Société concède à PharmaEngine une licence exclusive portant sur son produit NBTXR3 et l'ensemble de sa propriété intellectuelle et de son savoir-faire associés afin de développer, produire, promouvoir et commercialiser le produit sur la zone Asie Pacifique. L'utilisation du produit NBTXR3 est limité aux applications thérapeutiques liées au traitement du cancer associé à de la radiothérapie avec une injection intra-tumorale et intra-artérielle.

11.3.2.2 *Autres contrats de licence*

Les contrats présentés ci-dessous ne sont pas liés à la technologie NanoXray ou sont applicables en dehors du domaine de l'oncologie.

La fondation pour la recherche de l'université d'état de New York (ci-après « SUNY ») a concédé à la Société deux licences exclusives et mondiales permettant à la Société d'utiliser, de fabriquer et de vendre des produits couverts par les technologies « NanoMag » (relative notamment au brevet américain « *Nanoparticules magnétiques pour une thérapie selective*») et « NanoPDT » (relative notamment au brevet américain et à la demande PCT « *Nanoparticules céramiques pour encapsuler des agents thérapeutiques dans le cadre d'une thérapie photodynamique et méthode d'utilisation de celles-ci* »). Nanobiotix dispose également de la faculté de sous-licencier ses droits, sous réserve notamment d'obtenir l'accord préalable de SUNY. A cet égard, la Société a conclu un accord de licence et de transfert de technologie avec la société Malaysian Biotech Corporation portant sur l'utilisation de ses brevets, ainsi que sur les brevets concernés par les accords de licence avec SUNY - dans tous domaines d'activités autres que l'oncologie.

Aux termes de ces deux contrats de licence, (i) SUNY conserve un droit d'utilisation non exclusif sur les technologies susvisées, limité à la recherche et au développement en interne et à l'enseignement, et (ii) Nanobiotix s'est engagée à verser à SUNY (a) une redevance initiale à la signature des contrats, (b) une redevance supplémentaire à hauteur de 3% des ventes de produits licenciés, et (c) un pourcentage des recettes provenant des sous-licences octroyées par Nanobiotix. Concernant la technologie « nanoPDT », des paiements échelonnés pour chaque produit licencié qui serait développé en interne sont en outre prévus.

11.4 MARQUES, DEMANDES DE MARQUE ET NOMS DE DOMAINE

La Société, dans sa stratégie de dépôt des marques, procède à leur enregistrement par la voie nationale ou internationale. Les enregistrements de marques sont en général accordés pour une durée de dix ans et sont renouvelables indéfiniment. Certains pays requièrent des preuves d'usage pour le maintien des droits. Dans d'autres pays, les enregistrements demeurent valables sauf si un tiers y ayant intérêt engage une action en déchéance pour défaut d'usage de la marque.

La Société est titulaire des marques suivantes :

Marque	Pays	Classes	Date de dépôt	N° de dépôt	Date d'enregistrement	N° d'enregistrement	Statut de la marque
NanoBiodrug	France	5, 9, 42	24-mars-04	04/3281939	24-mars-04	04/3281939	Enregistrée
Nanobiotique	France	5, 9, 42	16-juil-04	04/3303512	16-juil-04	04/3303512	Enregistrée
Nanobiotix	France	5, 10, 42, 44	11-mai-11	11/3830480	11-mai-11	11/3830480	Enregistrée
	France	5, 9, 42	24-mars-04	04/3281940	24-mars-04	04/3281940	Enregistrée
	France	5, 10, 42, 44	11-mai-11	11/3830478	11-mai-11	11/3830478	Enregistrée
Nanobiotix	Internationale	5, 10, 42, 44	09-nov-11	1102523	09-nov-11	1102523	En cours d'examen par les Offices des pays désignés
	Australie						
	Chine						
	Etats-Unis						
	Israël						
	Japon						
	Corée du Sud						
	Norvège						
	Fédération de Russie						
	Suisse						
	Turquie						
	Ukraine						
	Union Européenne						
Nanobiotix	Afrique du Sud	44	12-oct-11	201125610			En cours
	Afrique du Sud	42	12-oct-11	201125609			En cours
	Afrique du Sud	10	12-oct-11	201125608			En cours
	Afrique du Sud	5	12-oct-11	201125607			En cours
Nanobiotix	Brésil	42	10-nov-11	20110115537			En cours
	Brésil	44	10-nov-11	20110115530			En cours
	Brésil	10	10-nov-11	20110115536			En cours
	Brésil	5	10-nov-11	20110115531			En cours
Nanobiotix	Canada	5, 10, 42, 44	12-oct-11	1547364			En cours
Nanobiotix	Inde	5, 10, 42, 44	19-oct-11	2222349			En cours
Nanobiotix	Nouvelle-Zélande	5, 10, 42, 44	12-oct-11	850861			En cours
Nanobiotix + logo	France	5, 10, 42, 44	11-mai-11	11/3830491	11-mai-11	11/3830491	Enregistrée
Nanobiotix + logo	Internationale	5, 10, 42, 44	09-nov-11	1102522	09-nov-11	1102522	En cours d'examen par les Offices des pays désignés
	Chine						
	Japon						
	Etats-Unis						
	Fédération de Russie						
	Union Européenne						

NanoXray	Internationale	5, 10, 42, 44	09-nov-11	1102537	09-nov-11	1102537	
	Chine						
	Japon						En cours d'examen par les Offices des pays désignés
	Etats-Unis						
	Fédération de Russie						
	Union Européenne						

La Société détient également les noms de domaines *nanobiotix.com*, *nanomedTV.com*. Les noms de domaine sont renouvelables en général chaque année ou tous les deux ans et indéfiniment.

	nanobiotix.com	nanobiotix.fr	nanobiotix.net	nanobiotix.org	nanomedecine-days.com	nanomedtv.com	nanoxray.net	nanoxray.org
Date de création	26/07/2001	26/03/2007	26/07/2001	26/07/2001	07/04/2011	18/10/2010	18/03/2011	18/03/2011
Date d'expiration	26/07/2014	*	26/07/2014	26/07/2014	07/04/2013	18/10/2013	18/03/2014	18/03/2014
Titulaire	Nanobiotix	Nanobiotix	Nanobiotix	Nanobiotix	Nanobiotix	Nanobiotix	Nanobiotix	Nanobiotix

12 TENDANCES

12.1 PRINCIPALES TENDANCES DEPUIS LA FIN DU DERNIER EXERCICE

Activité

Comme évoqué ci-dessus, depuis le 1er janvier 2012, l'étude pilote sur le sarcome des tissus mous s'est poursuivie avec le recrutement et le traitement de patients supplémentaires. Ainsi à fin août 2012, 6 patients ont été recrutés et traités.

Le 6 août 2012, la Société a signé un accord de licence avec la société taïwanaise PharmaEngine Inc., société biopharmaceutique créée en 2003 à Taipei (Taiwan) dont le modèle économique spécifique est appelé « NRDO - no research, development only » (« pas de recherche, seulement du développement »). Spécialisée dans le développement de nouveaux médicaments pour le traitement du cancer et pour le traitement des maladies répandues en Asie, PharmaEngine mène actuellement un essai clinique de phase III sur le produit PEP02 pour le traitement des patients atteints de cancers du pancréas métastasés dans le cadre d'un partenariat majeur annoncé en mai 2011 avec la société américaine Merrimack Pharmaceuticals *(source : http://www.prnewswire.com/news-releases/pharmaengine-inc-and-merrimack-pharmaceuticals-inc-enter-into-a-licensing-and-collaboration-agreement-on-pep02-mm-398-nanoliposomal-irinotecan-121485459.html*)
PharmaEngine est cotée depuis septembre 2011 sur le marché de sociétés émergentes de Taiwan (*GreTai Securities Market*). Au 4 septembre 2012, sa capitalisation boursière s'établit autour de 237,4 M€ (*source : http://www.bloomberg.com/quote/4162:TT*). Au titre de 2011, son chiffre d'affaires s'est établi à 8,5 M€ et son résultat net à environ 7,6 M€.
(*source : https://robotdough.com/equities/tpo/4162/income*).

Cet accord de licence a pour objet de développer, produire, promouvoir et commercialiser le produit NBTXR3 dans le cadre d'un maximum de trois applications liées au traitement du cancer associé à de la radiothérapie. Par cet accord, PharmaEngine s'est engagé à verser (i) un montant de 1 MUSD dans les 10 jours suivant la signature du partenariat, (ii) un montant total maximum de 56 MUSD de « milestones » variables liés à la réalisation des différentes étapes de développement du programme clinique et à l'atteinte d'un montant minimum de chiffre d'affaires et (iii) des royalties variables en fonction des ventes réalisées sur la zone géographique concernée.
Pour plus de détails, se reporter au chapitre 22.4 du présent document de base.

Financement

Depuis le 31 décembre 2011, la Société a bénéficié de 5.332,2 K€ de financements complémentaires dont :

- une augmentation de capital d'un produit brut égal à 999,6 K€ ;
- l'encaissement le 30 avril 2012 de l'avance remboursable OSEO de 1.000 K€ notifiée en novembre 2011 décrits au chapitre 12 ;
- l'émission d'un emprunt obligataire remboursable en action le 4 mai 2012 d'un produit brut de 1.500,0 K€, et enfin
- l'encaissement le 21 août 2012 du paiement initial (« *upfront payment* ») de 1 MUSD, soit environ 710 K€ à la suite de la signature du partenariat avec Pharma Engine mentionné ci-dessus et enfin,
- le remboursement de l'intégralité du crédit impôt recherche constaté au titre de l'exercice 2011, soit un montant de 1.122.597 € encaissé le 21 août 2012.

12.2 TENDANCE CONNUE, INCERTITUDE, DEMANDE D'ENGAGEMENT OU ÉVÉNEMENT RAISONNABLEMENT SUSCEPTIBLE D'INFLUER SUR LES PERSPECTIVES DE LA SOCIÉTÉ

Néant.

13 PREVISIONS OU ESTIMATIONS DU BENEFICE

La Société n'entend pas faire de prévision ou estimation de bénéfice.

14 ORGANES D'ADMINISTRATION, DE DIRECTION ET DE SURVEILLANCE ET DIRECTION GENERALE

14.1 DIRIGEANTS ET ADMINISTRATEURS

Le 27 mai 2004, la Société a été transformée de société à responsabilité limitée en société anonyme à directoire et conseil de surveillance.

14.1.1 Composition du directoire et du conseil de surveillance

A la date du présent document de base, le directoire et le conseil de surveillance se composent comme suit :

Directoire

Nom	Mandat	Principale fonction dans la société	Principale fonction hors de la société	Date de 1ère nomination	Date de fin de mandat
Laurent LEVY	Président du directoire	Direction de la Société/ Corporate Development	Néant	Conseil de surveillance du 27 05 2004	Renouvelé par le conseil de surveillance réuni le 7 mars 2008 pour une durée de 4 ans, puis par celui réuni le 14 mars 2012 pour une durée identique
Kader BOUSSAHA	Directeur Général	Directeur financier	Néant	Conseil de surveillance du 27 05 2004	Renouvelé par le conseil de surveillance réuni le 7 mars 2008 pour une durée de 4 ans, puis par celui réuni le 14 mars 2012 pour une durée identique
Elsa BORGHI	Membre du directoire	Directeur médicale / Responsable du développement	Néant	Conseil de surveillance du 07 03 2008	Renouvelé par le Conseil de surveillance réuni le 14 mars 2012 pour une durée de 4 ans
Bernd MUEHLENWEG	Membre du directoire	Responsable du business development	Néant	Conseil de surveillance du 14 03 2012	Nommé par le Conseil de surveillance réuni le 14 mars 2012 pour une durée de 4 ans

Conseil de surveillance

Nom	Mandat	Principale fonction dans la société	Principale fonction hors de la société	Date de 1ère nomination	Date de fin de mandat
Laurent CONDOMINE	Président	Néant	Président du conseil de surveillance d'Ehonit	23 06 2011	A l'issue de l'AG devant approuver les comptes de l'exercice clos le 31/12/2016
Thierry CHOPIN	Vice Président	Néant	Responsable du département R&D che LHOIST (Belgique)	27 05 2004	Mandat renouvelé par l'AG du 25 04 2012 expirant expirant à l'issue de l'AG devant approuver les comptes de l'exercice clos le 31/12/2017
CAP DECISIF représenté par Jérôme SNOLLAERTS	Membre	Néant	Président et directeur associé (Cap Décisif Management)	29 03 2005	Mandat renouvelé par l'AG du 25 04 2012 expirant expirant à l'issue de l'AG devant approuver les comptes de l'exercice clos le 31/12/2017
AMORCAGE RHONE ALPES représenté par Guy RIGAUD	Membre	Néant	Président de Rhône-Alpes Création	13 04 2010	A l'issue de l'AG devant approuver les comptes de l'exercice clos le 31/12/2015
CM-CIC CAPITAL INNOVATION (ex- VIZILLE CAPITAL INNOVATION) représenté par Karine LIGNEL	Membre	Néant	Directrice de participations (CM-CIC Capital Innovation)	13 04 2010	A l'issue de l'AG devant approuver les comptes de l'exercice clos le 31/12/2015
SEVENTURE PARTNERS (1) représenté par Sébastien GROYER	Membre	Néant	Directeur d'investissements (Seventure Partners)	13 04 2010	A l'issue de l'AG devant approuver les comptes de l'exercice clos le 31/12/2015
Christophe DOUAT	Membre	Néant	Président de Medincell	23 06 2011	A l'issue de l'AG devant approuver les comptes de l'exercice clos le 31/12/2016

(1) A la suite de la fusion de Masseran Gestion avec Seventure Partners en juin 2012.

Les membres du directoire ont pour adresse professionnelle le siège social de la Société.

Les adresses professionnelles des membres du conseil de surveillance sont les suivantes :

- Laurent CONDOMINE : siège social de la Société ;
- Thierry CHOPIN : siège social de la Société ;
- CAP DECISIF, 21bis rue Lord Byron, 75008 Paris ;
- AMORCAGE RHONE-ALPES, 10 rue du château d'eau, 69410 Champagne au Mont d'or ;
- CM-CIC CAPITAL INNOVATION, Espace Cordeliers, 2 rue du Président Carnot, 69002 Lyon ;
- SEVENTURE PARTNERS, 7 rue de Monttessuy , 75007 Paris ;
- Christophe DOUAT, Medincell SA, 1 rue Charles Cros, 34830 Jacou.

L'expertise et l'expérience en matière de gestion de ces personnes résultent de différentes fonctions salariées et de direction qu'elles ont précédemment exercée (se reporter au paragraphe 14.1.3).

Il n'existe entre les personnes listées ci-dessus aucun lien familial.

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

- n'a fait l'objet de condamnation pour fraude ;
- n'a été associée en sa qualité de dirigeant ou administrateur à une faillite, mise sous séquestre ou liquidation ;
- n'a fait l'objet d'une interdiction de gérer;
- n'a fait l'objet d'incriminations ou de sanctions publiques officielles prononcées par des autorités statutaires ou réglementaires.

14.1.2 Autres mandats sociaux

14.1.2.1 *Autres mandats en cours*

Membres du directoire

Néant.

Membre du conseil de surveillance

	Autres mandats en cours	
	Nature du mandat	**Société**
Laurent CONDOMINE **(membre indépendant)**	Président du conseil de surveillance	Exonhit
Thierry CHOPIN **(membre indépendant)**	Néant	
Christophe DOUAT **(membre indépendant)**	Medincell SA Greenshoot Corp. Great North SARL	Président Administrateur Gérant
CAP DECISIF représenté par Jérôme SNOLLAERTS	**En tant que représentant permanent** Membre du conseil de surveillance Censeur Censeur Censeur Censeur **A titre personnel** Président Président Président du Directoire	 UP&NET VITAMFERO INNAVIRVAX EYEBRAIN AXESS VISION TECHNOLOGIES CAP DECISIF SAS FRCI CAP DECISIF MANAGEMENT
AMORCAGE RHONE-ALPES représenté par Guy RIGAUD	**En tant que représentant permanent** Néant **A titre personnel** Président Administrateur	 AMORCAGE RHONE ALPES APRIL GROUP
CM-CIC CAPITAL INNOVATION (ex-VIZILLE CAPITAL INNOVATION) représenté par Karine LIGNEL	**En tant que représentant permanent** Administrateur Administrateur Administrateur Administrateur Administrateur **A titre personnel** Néant	 ONCODESIGN IMMUNID POLYPLUS ARIANA PX THERAPEUTICS
SEVENTURE PARTNERS (1) représenté par Sébastien GROYER	**En tant que représentant permanent** Administrateur Administrateur Administrateur Administrateur	 PROVICIEL GLOBAL BIOENERGIES BALYO LUCANE PHARMA

(1) A la suite de la fusion de Masseran Gestion avec Seventure Partners en juin 2012.

14.1.2.2 *Mandats ayant été exercés au cours des 5 derniers exercices mais ayant cessé à ce jour*

Membres du directoire

Néant.

Membres du conseil de surveillance

	Mandats exercés au cours de cinq derniers exercices mais ayant cessé à ce jour	
	Nature du mandat	**Société**
Laurent CONDOMINE (membre indépendant)	Néant	
Thierry CHOPIN (membre indépendant)	Néant	
Christophe DOUAT (membre indépendant)	Administrateur Administrateur Administrateur Administrateur Administrateur Administrateur Membre du conseil de surveillance	ARTERIAL REMODELING TECHNOLOGIES E2MA SA GLUCOLIGHT Corp. (US) IVAGEN SA PRAXIM SA GIIS SA NANOBIOTIX SA
CAP DECISIF représenté par Jérôme SNOLLAERTS	**En tant que représentant permanent** Membre du conseil de surveillance Administrateur Administrateur Administrateur Membre du conseil de surveillance Administrateur Membre du conseil de surveillance Censeur **A titre personnel** Néant	 ADVESTIGO CODASYSTEM KYNOGON EDENWALL ECHOSENS ORALANCE PHARMA ERYTECH PHARMA DBV TECHNOLOGIES
AMORCAGE RHONE-ALPES représenté par Guy RIGAUD	**En tant que représentant permanent** Membre du conseil de surveillance Membre du conseil de surveillance Membre du conseil de surveillance Membre du conseil de surveillance Membre du conseil de surveillance Membre du conseil de surveillance Membre du conseil de surveillance Membre du conseil de surveillance Membre du conseil de surveillance Censeur au conseil d'administration **A titre personnel** Directeur général Président du directoire	 ACERDE AMOEBA KALRAY NOVALTO AIR CAMPUS SIMUFLIGHT CENTRE DOCEA POWER AMOEBA LISA AIRPLANES ELICITYL INFINISCALE AMORCAGE RHONE ALPES RHONE ALPES CREATION
CM-CIC CAPITAL INNOVATION (ex-VIZILLE CAPITAL INNOVATION) représenté par Karine LIGNEL	**En tant que représentant permanent** Censeur **A titre personnel** Néant	 VOLUNTIS
SEVENTURE PARTNERS (1) représenté par Sébastien GROYER	**En tant que représentant permanent** Administrateur **A titre personnel** Néant	 Holding ISF Masseran Gestion

(1) A la suite de la fusion de Masseran Gestion avec Seventure Partners en juin 2012.

14.1.3 Biographies des membres des organes sociaux

Les biographies des membres du directoire figurent au paragraphe 6.9.1.1 du présent document de base.

Celles des membres du conseil de surveillance sont les suivantes :

Laurent CONDOMINE, Président du conseil de surveillance : Il a été Vice-Président Business Développement d'AstraZeneca, à son siège à Londres, responsable de la stratégie du groupe et des fusions-acquisitions. Antérieurement il avait tenu des fonctions similaires dans le Groupe ICI, en participant notamment à sa scission et à la création de Zeneca en 1993, puis en assumant ces mêmes fonctions chez Zeneca où il a joué un rôle clé dans sa fusion avec Astra en 1998. En 2007 il fut un membre important de l'équipe en charge de l'acquisition par AstraZeneca de Medlmmune. L'industrie pharmaceutique a été au cœur de sa carrière, tout d'abord chez ICI-Pharma (France) à partir de 1973 où il a exercé plusieurs fonctions y compris directeur financier, directeur commercial, avant de devenir Président Directeur Général en 1984. En 1992, il a rejoint le siège d'ICI à Londres après avoir été consultant pour ADL.
Il est titulaire d'un Master en Economie, diplômé de HEC et possède MBA de l'INSEAD.

Thierry CHOPIN a une solide expertise dans la gestion d'un portefeuille de recherche et développement de nanoparticules non organiques, acquise sur plus de 20 ans d'expérience chez Rhodia et Lhoist. Il a travaillé sur de nombreuses technologies (alumine, silice, oxydes de titanium, oxydes de sodium et de calcium, des composants de terres rares…) et a développé nombre d'entre elles en nanoparticules. Il est l'inventeur de plus de 25 brevets basés sur un produit non organique pour différentes applications (catalyse, pigments, cosmétique, photocatalyse…) avec beaucoup de succès en termes de développement industriel. Il est chef du département R&D chez Lhoist depuis mi 2006 et basé à Bruxelles.
Il est titulaire d'un Doctorat de Sciences (Physique Chimie) de l'Université de Haute Alsace et un MBA de l'INSEAD-CEDEP.

Jérôme SNOLLAERTS a travaillé en « private equity » et fusions/acquisitions dans plusieurs banques d'affaires avant de devenir gérant de portefeuille au CDR où il était responsable d'investissements dans les secteurs industriels et technologiques. En 2000, il est devenu directeur général d'une société d'investissement d'incubation d'entreprises du secteur multimédia et audiovisuel. En 2002 il a cofondé Cap Décisif, un fonds de capital risque d'amorçage avec la CDC et la Région de Paris. Depuis 2007, il est président et directeur associé de Cap Décisif Management, qui gère cinq fonds de capital-risque dans tous les secteurs de l'innovation.

Guy RIGAUD : après un début de carrière dans l'enseignement et le conseil, il prend en 1984 la direction de Sofimac un des pionniers du capital risque régional. En 1990 il crée Rhône Alpes Création à l'initiative de la Région Rhône Alpes et de la place bancaire pour participer en capital à la création de jeunes pousses innovantes dans la région. Après avoir investi dans plus de 200 jeunes sociétés en 20 ans, Rhône Alpes Création est entrée dans sa phase liquidative pour rembourser ses actionnaires et une nouvelle SCR (RAC2) dotée de 30 M€ va prendre le relais en 2012.
Guy Rigaud est titulaire d'un diplôme d'études de gestion (sup de Co) ainsi que d'un DEA d'économie et d'un doctorat de sociologie (Ecole de Hautes Etudes en Sciences Sociales),

Sebastien GROYER : Directeur d'Investissements spécialisé en sciences de la vie au sein de Masseran Gestion. Ingénieur en biotechnologie de l'UTC, DEA en Philosophie de La Sorbonne, 10 ans de capital-risque en sciences de la vie (CDC-Entreprises - FCJE et Masseran Gestion devenu Seventure Partners à la suite de la fusion entre les deux entités en juin 2012).
Il est ingénieur en biotechnologie de l'UTC et titulaire d'un Master de Philosophie Economique à La Sorbonne.

Christophe DOUAT est actuellement président de Medincell, société pharmaceutique spécialisée dans le domaine des technologies d'administrations médicamenteuses, et président de Great North, conseil de sociétés en rupture technologique dans la santé. Ancien membre du conseil de surveillance de Nanobiotix de 2006 à 2009, quand il en était lead investor, il y siège de nouveau depuis 2011. Christophe a rejoint la société de capital-risque Matignon Technologies en 2001, où il a investi dans une large gamme d'entreprises medtech et fondé Matignon Technologies II, un des plus gros fonds européens spécialisés en medtech. Ancien du Boston Consulting Group. Christophe est un ingénieur diplômé de l'Ecole des Mines de Paris, titulaire d'un MS (US) et d'un MBA (Canada).

Karine LIGNEL est actuellement directrice de participations chez CM-CIC Capital Innovation, filiale de CM-CIC Capital Finance dédiée à l'investissement dans les sociétés technologiques. Elle a sept ans d'expérience dans l'industrie agroalimentaire, principalement dans des fonctions techniques. Karine a rejoint le capital risque en 2000 et investit principalement dans les sciences de la vie. Depuis 2000, elle a occupé de nombreux postes dans des conseils d'administration et des conseils de surveillance et a participé aux réflexions stratégiques des entreprises qu'elle accompagne. Karine est ingénieur diplômée de l'ENSIA (agroalimentaire) et titulaire d'un Master en gestion des entreprises agroalimentaires de l'IGIA-ESSEC.

14.2 CONFLITS D'INTERET AU NIVEAU DES ORGANES D'ADMINISTRATION, DE DIRECTION ET DE LA DIRECTION GENERALE

Les membres du directoire qui constituent l'équipe dirigeante sont actionnaires de la Société et/ou titulaires de valeurs mobilières donnant accès au capital de la Société (voir détail au paragraphe 17.2 du présent document de base).

Il existe des conventions entre apparentés décrites aux paragraphes 16.2 et 19.3.1.

A la connaissance de la Société, il n'existe aucun conflit d'intérêt actuel ou potentiel entre les devoirs, à l'égard de la Société, et les intérêts privés et/ou autres devoirs des personnes composant les organes d'administration, de direction, telles que visées au paragraphe 14.1 ci-dessus.

15 REMUNERATIONS ET AVANTAGES

15.1 REMUNERATIONS DES ADMINISTRATEURS ET DIRIGEANTS

Au cours des trois derniers exercices (2009, 2010 et 2011), la Société était constituée sous la forme juridique d'une société anonyme à directoire et conseil de surveillance. Conformément à la loi du 3 juillet 2008, l'information est établie en se référant au code de gouvernement d'entreprise et aux recommandations complémentaires en matière de communication sur la rémunération des dirigeants mandataires sociaux de sociétés cotées formulées par l'AFEP-MEDEF. Les tableaux n°1, n°2, n°3 et n°10 de la « Recommandation AMF relative à l'information à donner dans les prospectus sur la rémunération des mandataires sociaux du 22 décembre 2008 » sont présentés ci-dessous :

15.1.1 Rémunérations et avantages versés aux membres du directoire

Tableau n°1

Tableau de synthèse des rémunérations et des BSPCE attribués à chaque dirigeant mandataire social		
	Exercice 2011	**Exercice 2010**
Laurenrt LEVY - Président du directoire		
Rémunération due au titre de l'exercice	167 571 €	164 916 €
Valorisation des BSPCE attribués au cours de l'exercice (1)	80 778 €	21 748 €
Valorisation des actions de performance attribuées au cours de l'exercice		- €
TOTAL	**248 349 €**	**186 664 €**
Abdel Kader BOUSSAHA		
Rémunération due au titre de l'exercice	120 000 €	116 375 €
Valorisation des BSPCE attribués au cours de l'exercice (1)	61 031 €	16 353 €
Valorisation des actions de performance attribuées au cours de l'exercice		
TOTAL	**181 031 €**	**132 728 €**
Elsa BORGHI		
Rémunération due au titre de l'exercice	143 000 €	142 600 €
Valorisation des BSPCE attribués au cours de l'exercice (1)	43 635 €	
Valorisation des actions de performance attribuées au cours de l'exercice		
TOTAL	**186 635 €**	**142 600 €**
Bernd MUEHLENWEG (2)		
Rémunération due au titre de l'exercice	**Nommé le**	
Valorisation des BSA attribués au cours de l'exercice	**14 03 2012**	**14 03 2012**
Valorisation des actions de performance attribuées au cours de l'exercice		
TOTAL	**- €**	**- €**
TOTAL	**616 015 €**	**461 992 €**

(1) La méthode de valorisation est décrite à la note 5.17 de l'annexe aux comptes établis selon le référentiel IFRS présentés au paragraphe 20.3.1 du présent document de base ;
(2) M. Muehlenweg est devenu membre du directoire à compter du 14 mars 2012.

Tableau N°2

Tableau récapitulatif des rémunérations de chaque dirigeant mandataire social				
	Exercice 2011		Exercice 2010	
	Montants dus	Montant versés	Montants dus	Montant versés
Laurenrt LEVY - Président du directoire				
Rémunération fixe annuelle (1)	120 000 €	120 000 €	120 000 €	120 000 €
Rémunération variable	- €	- €	- €	- €
Rémunération exceptionnelle (2)	39 000 €	36 000 €	36 000 €	31 200 €
Jetons de présence				
Avantages en nature (assurance GSC)	8 571 €	8 571 €	8 916 €	8 916 €
TOTAL	**167 571 €**	**164 571 €**	**164 916 €**	**160 116 €**
Abdel Kader BOUSSAHA				
Rémunération fixe annuelle (3)	95 000 €	95 000 €	95 000 €	95 000 €
Rémunération variable	- €	- €	- €	- €
Rémunération exceptionnelle (2)	25 000 €	21 375 €	21 375 €	20 124 €
Jetons de présence				
Avantages en nature				
TOTAL	**120 000 €**	**116 375 €**	**116 375 €**	**115 124 €**
Elsa BORGHI				
Rémunération fixe (3)	115 000 €	115 000 €	115 000 €	115 000 €
Rémunération variable	- €	- €	- €	- €
Rémunération exceptionnelle (2)	28 000 €	27 600 €	27 600 €	16 536 €
Jetons de présence				
Avantages en nature				
TOTAL	**143 000 €**	**142 600 €**	**142 600 €**	**131 536 €**
Bernd MUEHLENWEG (4)				
Rémunération fixe				
Rémunération variable		**Nommé le**		
Rémunération exceptionnelle		**14 mars 2012**		
Jetons de présence				
Avantages en nature				
TOTAL				
TOTAL DIRIGEANTS	**430 571 €**	**423 546 €**	**423 891 €**	**406 776 €**

(1) M. LEVY est rémunéré au seul titre de son mandat de président du directoire. Sa rémunération fixe est déterminée annuellement par le conseil de surveillance ;
(2) Il s'agit d'objectifs individualisés définis par le comité des rémunérations et dont l'atteinte ou non est appréciée par ce même comité ;
(3) Rémunération octroyée dans le cadre d'un contrat de travail (se référer au paragraphe 16.2 du présent document de base) ;
(4) M. Muehlenweg est devenu membre du directoire à compter du 14 mars 2012.

Les bons de souscription de parts de créateur d'entreprise (BSPCE) attribués aux membres du directoire figurent de manière détaillée au paragraphe 21. 1.4.1 du présent document de base.

Un prochain comité des rémunérations devra déterminer une éventuelle évolution de la rémunération fixe jusque-là octroyée aux membres du directoire, cette dernière étant inchangée depuis 2010.

Tableau n°10

Dirigeants mandataires sociaux	Contrat de travail		Régime de retraite supplémentaire		Indemnité ou avantage dus ou susceptible d'être dus à la raison de la cessation ou du changement de fonction		Indemnité relative à une clause de non concurrence	
	OUI	NON	OUI	NON	OUI	NON	OUI	NON
Laurent LEVY								
Président-Directeur Général		**X (1)**		**X**	**X**			**X**
Date de début de mandat	27-mai-04							
Date de fin de mandat	14-mars-16							
Abdel Kader BOUSSAHA								
Membre du directoire	**X (2)**			**X**	**X**			**X**
Date de début de mandat	27-mai-04							
Date de fin de mandat	14-mars-16							
Elsa BORGHI								
Membre du directoire	**X (3)**			**X**		**X**	**X**	
Date de début de mandat	07-mars-08							
Date de fin de mandat	14-mars-16							
Bernd MUHLENWEG								
Membre du directoire		**X (4)**		**X**		**X**		**X**
Date de début de mandat	14-mars-12							
Date de fin de mandat	14-mars-16							

(1) Par décision du conseil de surveillance du 27 mai 2004, Monsieur Laurent LEVY pourra prétendre à une indemnité de rupture équivalente à 12 mois de sa rémunération brute dans le cas d'un départ forcé de la Société. Se reporter au paragraphe 15.2 ci-après ;

(2) Le contrat de travail de Monsieur BOUSSAHA prévoit que ce dernier pourra prétendre à une indemnité de rupture équivalente à 12 mois de sa rémunération brute dans le cas d'un départ forcé de la Société. Se reporter au descriptif du contrat de travail présenté au paragraphe 16.2.1 ci-après ;

(3) Mme BORGHI est tenue au respect d'une clause de non concurrence et de loyauté pendant une période de 12 mois à compter de la cessation de son contrat de travail. En contrepartie de cette clause, elle percevra pendant cette durée de 12 mois, une indemnité spéciale mensuelle forfaitaire égale à 10% de la moyenne du salaire brut perçu par elle au cours de ses trois derniers mois de présence dans la Société ; se reporter au descriptif du contrat de travail présenté au paragraphe 16.2.1 ci-après ;

(4) Monsieur Bernd MUEHLENWEG est lié à la Société par un contrat de prestations de services dont les termes sont résumés au paragraphe 16.2 du présent document de base.

Les indemnités de départ de Messieurs Laurent Levy et Kader Boussaha ayant été mises en place avant que la Société ne soit cotée, le deuxième alinéa de l'article L. 225-90-1 du code de commerce (i.e., conditions de performance) ne sera pas applicable avant le renouvellement de leur mandat.

15.1.2 Rémunérations et avantages versés aux membres du conseil de surveillance

Tableau N°3

Tableau sur les jetons de présences et les autres rémunérations perçues par les mandataires sociaux non dirigeants				
Mandataires sociaux non dirigeants	**Exercice 2011**		**Exercice 2010**	
	Montants dus	**Montants versés**	**Montants dus**	**Montants versés**
Laurent CONDOMINE				
Jetons de présence				
Autres rémunérations (1)	15 000 €	16 000 €	6 000 €	0 €
Thierry CHOPIN				
Jetons de présence				
Autres rémunérations (2)	13 000 €	13 000 €	15 600 €	13 000 €
CAP DECISIF				
représenté par Jérôme SNOLLAERTS				
Jetons de présence				
Autres rémunérations				
AMORCAGE RHONE-ALPES				
représenté par Guy RIGAUD				
Jetons de présence				
Autres rémunérations				
VIZILLE INNOVATION				
représenté par Karine LIGNIEL				
Jetons de présence				
Autres rémunérations				
SEVENTURE PARTNERS (5)				
représenté par Sébastien GROYER				
Jetons de présence				
Autres rémunérations				
Christophe DOUAT				
Jetons de présence				
Autres rémunérations				
Parrick LANGLOIS (3)				
Jetons de présence				
Autres rémunérations (4)	3 900 €	7 800 €	15 600 €	11 700 €
TOTAL	**31 900 €**	**36 800 €**	**37 200 €**	**24 700 €**

(1) Le conseil de surveillance du 3 décembre 2010 a décidé de fixer la rémunération de Monsieur CONDOMINE à 6.000 € pour le second semestre 2010 et à 12.000 € pour l'exercice 2011 au titre de sa mission exceptionnelle de conseil marketing et stratégie. Puis, le conseil de surveillance réuni le 3 octobre 2011 a nommé Monsieur CONDOMINE, président du conseil de surveillance. Sa rémunération mensuelle au titre de ce mandat a été fixée à 1 250 € à compter du 1er octobre 2011 ;

(2) Il s'agit d'honoraires versés dans le cadre d'un contrat de consultant dans le domaine de la stratégie de développement et de financement, conclu le 29 septembre 2007 pour une durée de 36 mois, puis prorogé par avenant jusqu'au 31 octobre 2011. Ce contrat prévoyait une rémunération sur la base d'un tarif journalier payable à chaque fin de trimestre ;

(3) Le conseil de surveillance du 15 mars 2011 a pris acte de la démission de M. LANGOIS de son mandat ;

(4) La rémunération est uniquement constituée d'honoraires dus au titre d'un contrat de consultant dans le domaine de la stratégie de développement et de financement conclu le 29 septembre 2007 prévoyant un tarif journalier à chaque fin de trimestre (se reporter au paragraphe 16.2 du présent document de base). Puis, le conseil de surveillance du 3 décembre 2010 a décidé d'accorder une rémunération de 15.000 € par an pour les exercices 2011, 2012 et 2013 à M. LANGLOIS au titre d'une mission exceptionnelle de conseil financier ;

(5) A la suite de lafusion entre Masseran Gestion , actionnaire historique de la Société et Seventure Partners en juin 2012.

.

Les bons de souscription d'actions (BSA) attribués aux membres du conseil de surveillance figurent de manière détaillée au paragraphe 21. 1.4.2 du présent document de base.

15.2 SOMMES PROVISIONNÉES PAR LA SOCIETE AUX FINS DE VERSEMENT DE PENSIONS, RETRAITES ET AUTRES AVANTAGES AU PROFIT DES MEMBRES DU DIRECTOIRE ET DU CONSEIL DE SURVEILLANCE

La Société n'a pas provisionné de sommes aux fins de versement de pensions, retraites et autres avantages au profit des membres du directoire et dirigeants à l'exception des sommes provisionnées au titre de l'assurance GSC souscrite au profit de M. LEVY pour les exercices 2010 et 2011 s'élevant respectivement à 8.916 € et 8.571 €.

La Société n'a pas accordé de primes d'arrivée ni de départ à ces personnes à l'exception de l'indemnité en cas de départ forcé de la Société dont bénéficient MM. LEVY et BOUSSAHA.

Par décision du conseil de surveillance réuni le 27 mai 2004, Monsieur Laurent LEVY, président du directoire, pourra prétendre à :

- une indemnité de rupture égale à 12 mois de sa rémunération brute dans le cas d'un départ forcé de la Société ;
- une assurance chômage, une assurance maladie et une assurance retraite complémentaire.

De la même manière, comme indiqué au paragraphe 16.2.1, le contrat de travail de M. BOUSSAHA, qui constitue une convention réglementée, prévoit le versement d'une indemnité de rupture équivalente à 12 mois de sa rémunération brute dans le cas d'un départ forcé de la Société.

15.3 BONS DE SOUSCRIPTION D'ACTIONS (BSA), BONS DE SOUSCRIPTION DE PARTS DE CREATEUR D'ENTREPRISE(BSPCE) OU AUTRES TITRES DONNANT ACCES AU CAPITAL ATTRIBUÉS AUX MEMBRES DU DIRECTOIRE ET DU CONSEIL DE SURVEILLANCE

Se reporter aux paragraphes 17.2 et 21.1.4 ci-après.

16 FONCTIONNEMENT DES ORGANES D'ADMINISTRATION ET DE DIRECTION

16.1 DIRECTION DE LA SOCIETE

Par décision de l'assemblée générale extraordinaire réunie le 27 mai 2004, Nanobiotix a été transformée en société anonyme à directoire et conseil de surveillance. La composition détaillée de ces deux organes figure au paragraphe 14.1.

Au cours de l'exercice clos le 31 décembre 2011, le directoire de la Société s'est réuni 6 fois. Le taux de présence moyen de ses membres s'est élevé à 100 %.

16.2 INFORMATIONS SUR LES CONTRATS LIANT LES MEMBRES DU DIRECTOIRE ET DU CONSEIL DE SURVEILLANCE AVEC LA SOCIÉTÉ

16.2.1 Contrats liant la Société et les membres du directoire

Il existe trois contrats liant la Société et certains des membres du directoire. Les principaux termes de ces contrats sont les suivants :

Contrat de travail de M. Kader BOUSSAHA : Monsieur Abdel Kader BOUSSAHA, directeur financier, est lié à la Société par un contrat de travail conclu le 27 mai 2004 pour une durée indéterminée. Le contrat initial prévoit une rémunération brute mensuelle de 5.000 € ajustable annuellement en fonction de l'évolution de la qualification et des responsabilités acquises ainsi que le versement d'une indemnité de rupture équivalente à 12 mois de sa rémunération brute dans le cas d'un départ forcé de la Société.

Contrat de travail de Madame Elsa BORGHI : Madame Elsa BORGHI, directeur médical, est liée à la Société par un contrat de travail conclu le 3 décembre 2007 pour une durée indéterminée à compter du 1er mars 2008. Le contrat prévoit une rémunération brute mensuelle de 8.833 €, complétée par des primes d'invention d'un montant de 100 € bruts pour chaque nouvelle demande de brevet, déposée par la Société, dans lequel le salarié aura été inventeur et de 500 € bruts pour chaque première délivrance de brevet à la Société où le salarié aura été inventeur. Au titre du présent contrat, madame Borghi concède à la Société tous les droits, titres et intérêts liés aux inventions réalisées par le salarié dans le cadre de ses fonctions. Le contrat prévoit également une clause d'exclusivité de service du salarié au profit de la Société, une obligation de confidentialité dont l'effet se prolongera après la rupture du contrat pendant 5 ans suivant sa date de fin, et ce quelle que soit la cause de la rupture ainsi qu'une clause de non concurrence d'une durée de 12 mois. En contrepartie de cette clause, Madame Elsa BORGHI percevra pendant cette durée de 12 mois, une indemnité spéciale mensuelle forfaitaire égale à 10% de la moyenne du salaire brut perçu par elle au cours de ses trois derniers mois de présence dans la Société.

Contrat de prestations de services liant la Société et M. Bernd MUEHLENWEG : Bernd MUEHLENWEG exerce la fonction de directeur du « Business Development » dans le cadre d'un contrat de consultant à effet du 2 février 2011 Les prestations prévues portent notamment sur :

- l'assistance de l'entreprise sur la stratégie et la mise en œuvre des actions de développement des affaires,
- l'évaluation du marché et de la concurrence et son suivi,
- la détermination du marché potentiel pour la plateforme technologique de l'entreprise et ses applications,

- la participation à la préparation et à la mise en œuvre du plan global de développement des affaires au niveau international,
- l'assistance de l'entreprise dans les négociations avec les entreprises pharmaceutiques et avec des partenaires potentiels,
- l'assistance de l'entreprise dans le choix des moyens à mettre en place pour atteindre les objectifs du business plan.

Le contrat prévoit que la Société fait appel à Bernd MUEHLENWEG au moins 193 jours par an sur la durée du contrat, 2 jours sur 5 par semaine devant être effectués en France. En contrepartie des prestations fournies, le consultant perçoit une rémunération de 580 € HT par jour, payable mensuellement, à laquelle s'ajoute, le cas échéant, un montant de 30.000 € (ou un prorata de ce montant en fonction du temps travaillé sur l'année) si les objectifs annuels fixés au consultant sont réalisés.

Conformément au contrat, le directoire a attribué à M. Muehlenweg 10.000 bons de souscription d'actions (BSA) dont (i) 3.000 BSA sont exerçables sans condition de performance (se reporter au chapitre 17.2) et (ii) 7.000 BSA ne sont plus exerçables depuis le 13 avril 2012 en raison de l'absence de survenance à cette date de l'un au moins des évènements conditionnant la faculté d'exercer lesdits bons (i.e., cession de la totalité des titres de la Société ou mise à disposition de la Société d'un montant minimum de fonds autrement que par voie d'augmentation de capital).

Le contrat de consultant définit également une clause de confidentialité ainsi qu'une clause d'exclusivité de services pendant toute la durée d'exécution du contrat et durant les 6 mois suivant sa terminaison.

L'échéance initiale du présent contrat est fixée au 31 décembre 2013. Il est renouvelable automatiquement par période de 12 mois. Chacune des deux parties peut mettre fin au présent contrat sous réserve d'un préavis de 90 jours. Il est enfin précisé qu'un changement de contrôle de la Société (à hauteur d'au moins 50% des droits de vote) ne constitue pas un cas de rupture du contrat.

16.2.2 Contrats liant la Société et les membres du conseil de surveillance

Au cours des exercices écoulés, des contrats de consultants ont existé entre certains membres du conseil de surveillance et la Société, Messieurs Langlois et Chopin.

Ces deux contrats ont pris fin au cours de l'exercice 2011.

A ce jour, aucun contrat ne lie la Société à l'un ou l'autre de ses membres du conseil de surveillance.

Se reporter aux paragraphes 15.1.2 et 19.2 du présent document de base.

16.3 CONSEIL DE SURVEILLANCE ET COMITES SPECIALISES – GOUVERNEMENT D'ENTREPRISE

16.3.1 Conseil de surveillance

Au cours de l'exercice clos le 31 décembre 2010, le conseil de surveillance s'est réuni 8 fois et le taux de présence moyen des membres du conseil de surveillance s'est élevé à 93,8 %. Au cours de

l'exercice clos le 31 décembre 2011, le conseil de surveillance s'est réuni 10 fois et le taux de présence moyen des membres du conseil de surveillance s'est élevé à 97,4 %.

La composition et les informations relatives aux membres du conseil de surveillance font l'objet des développements présentés aux chapitres 14 « Organes d'administration, de direction, de surveillance et de direction générale » et 21.2 « Actes constitutifs et statuts » du présent document de base.

16.3.2 Comités spécialisés

La Société dispose à ce jour de deux comités spécialisés constitués par le conseil de surveillance de la Société : un comité des rémunérations et un comité d'audit.

16.3.2.1 *Comité d'audit*

16.3.2.1.1 (a) Composition

Le conseil de surveillance du 9 septembre 2010 a mis en place un comité d'audit, dont les membres ont adopté un nouveau règlement intérieur le 11 avril 2012 tel que décrit ci-dessous.

Le comité d'audit est, si possible, composé au minimum de trois membres désignés par le conseil de surveillance après avis du comité des rémunérations. Les membres du comité d'audit sont choisis parmi les membres du conseil de surveillance et, dans la mesure du possible, deux tiers d'entre eux sont des membres indépendants, dont au moins un disposant de compétences particulières en matière financière ou comptable, étant précisé que tous les membres possèdent des compétences minimales en matière financière et comptable.

A la date d'enregistrement du présent document de base, les membres du comité d'audit sont :

- Karine LIGNEL (présidente) ;
- Sébastien GROYER ;
- Thierry CHOPIN (membre indépendant),

étant précisé que Madame LIGNEL et Monsieur GROYER disposent de compétences particulières en matière financière ou comptable.

16.3.2.1.2 (b) Fonctionnement

Le comité d'audit se réunit au moins trois fois par an, selon un calendrier fixé par son président, pour examiner les comptes consolidés annuels, semestriels et, le cas échant, trimestriels, sur un ordre du jour arrêté par son président et adressé aux membres du comité d'audit sept jours au moins avant la date de la réunion. Il se réunit aussi à la demande de son président, de deux de ses membres, ou du président du conseil de surveillance de la Société.

Le comité d'audit peut entendre tout membre du conseil de surveillance de la Société et procéder à la réalisation de tout audit interne ou externe sur tout sujet qu'il estime relever de sa mission. Le président du comité d'audit en informe au préalable le conseil de surveillance. En particulier, le comité d'audit a la faculté de procéder à l'audition des personnes qui participent à l'élaboration des comptes ou à leur contrôle (directeur administratif et financier et principaux responsables de la direction financière).

Le comité d'audit procède à l'audition des commissaires aux comptes. Il peut les entendre en dehors de tout représentant de la Société.

Le président du comité d'audit fait en sorte que les comptes rendus d'activité du comité au conseil de surveillance permettent à celui-ci d'être pleinement informé, facilitant ainsi ses délibérations.

Le rapport annuel comportera un exposé sur l'activité du comité au cours de l'exercice écoulé.

Si, au cours de ses travaux, le comité d'audit détecte un risque significatif qui ne lui paraît pas être traité de façon adéquate, le président en alerte sans délai le président du conseil de surveillance.

16.3.2.1.3 (c) Missions

Le comité d'audit est chargé notamment :

- d'assurer le suivi du processus d'élaboration de l'information financière ;
- d'assurer le suivi de l'efficacité des systèmes de contrôle interne et de gestion des risques ;
- d'assurer le suivi du contrôle légal des comptes annuels et des comptes consolidés par les commissaires aux comptes ;
- d'émettre une recommandation sur les commissaires aux comptes proposés à la désignation par l'assemblée générale et de revoir les conditions de leur rémunération ;
- d'assurer le suivi de l'indépendance des commissaires aux comptes ;
- d'examiner les conditions d'utilisation des produits dérivés ;
- de prendre connaissance périodiquement de l'état des contentieux importants ;
- d'examiner les procédures de la Société en matière de réception, conservation et traitement des réclamations ayant trait à la comptabilité et aux contrôles comptables effectués en interne, aux questions relevant du contrôle des comptes ainsi qu'aux documents transmis par des employés sur une base anonyme et confidentielle et qui mettraient en cause des pratiques en matière comptable ou de contrôle des comptes ; et
- de manière générale, d'apporter tout conseil et formuler toute recommandation appropriée dans les domaines ci-dessus.

16.3.2.2 *Comité des rémunérations*

16.3.2.2.1 (a) Composition

Le conseil de surveillance du 9 septembre 2010 a mis en place un comité des rémunérations, dont les membres ont adopté un règlement intérieur le 11 avril 2012 tel que décrit ci-dessous.

Le comité des rémunérations est, si possible, composé d'au moins trois membres du conseil de surveillance désignés par ce dernier. Les membres indépendants représentent, dans la mesure du possible, la majorité de ses membres.

Il est précisé en tant que de besoin qu'aucun membre du conseil de surveillance exerçant des fonctions de direction au sein de la Société ne peut être membre du comité des rémunérations.

A la date du présent document de base, les membres du comité des rémunérations sont :

- Guy Rigaud (président) ;

- Laurent Condomine (membre indépendant) ;
- Christophe Douat (membre indépendant).

16.3.2.2.2 (b) Fonctionnement

Le comité des rémunérations se réunit au moins deux fois par an, selon un calendrier fixé par son président, sur un ordre du jour arrêté par son président et adressé aux membres du comité des rémunérations sept jours au moins avant la date de la réunion. Il se réunit aussi à la demande de son président, de deux de ses membres ou du conseil de surveillance.

Les membres du conseil de surveillance non dirigeants, qui ne sont pas membres du comité des rémunérations, peuvent participer librement à ses réunions.

Le président du conseil de surveillance de la Société, s'il n'est pas membre du comité, peut être invité à participer aux réunions du comité. Le comité l'invite à lui présenter ses propositions. Il n'a pas voix délibérative et n'assistent pas aux délibérations relatives à sa propre situation.

Le comité des rémunérations peut demander au président du conseil de surveillance à bénéficier de l'assistance de tout cadre dirigeant de la Société dont les compétences pourraient faciliter le traitement d'un point à l'ordre du jour. Le président du comité des rémunérations ou le président de séance attire l'attention de toute personne participant aux débats sur les obligations de confidentialité qui lui incombent.

Le président du comité des rémunérations fait en sorte que les comptes rendus d'activité du comité au conseil de surveillance permettent à celui-ci d'être pleinement informé, facilitant ainsi ses délibérations.

Le rapport annuel comportera un exposé sur l'activité du comité au cours de l'exercice écoulé.

Le comité des rémunérations examine notamment le projet de rapport de la Société en matière de rémunération des dirigeants.

16.3.2.2.3 (c) Missions

Le comité des rémunérations est notamment chargé :

- d'examiner les principaux objectifs proposés par la direction générale en matière de rémunération des dirigeants non mandataires sociaux de la Société, y compris les plans d'actions gratuites et d'options de souscription ou d'achat d'actions ;
- d'examiner la rémunération des dirigeants non mandataires sociaux, y compris les plans d'actions gratuites et d'options de souscription ou d'achat d'actions, les régimes de retraite et de prévoyance et les avantages en nature ;
- de formuler, auprès du conseil de surveillance, des recommandations et propositions concernant :
    - la rémunération, le régime de retraite et de prévoyance, les avantages en nature, les autres droits pécuniaires, y compris en cas de cessation d'activité, des membres du directoire. Le comité propose des montants et des structures de rémunération et, notamment, des règles de fixation de la part variable prenant en compte la stratégie, les objectifs et les résultats de la Société ainsi que les pratiques du marché, et

  - les plans d'actions gratuites, d'options de souscription ou d'achat d'actions et tout autre mécanisme similaire d'intéressement et, en particulier, les attributions nominatives aux membres du directoire,
- d'examiner le montant total des jetons de présence et leur système de répartition entre les membres du conseil de surveillance, ainsi que les conditions de remboursement des frais éventuellement exposés par les membres du conseil de surveillance,
- de préparer et de présenter les rapports, le cas échéant, prévus par le règlement intérieur du conseil de surveillance, et
- de préparer toute autre recommandation qui pourrait lui être demandée par le conseil de surveillance en matière de rémunération.

De manière générale, le comité des rémunérations apporte tout conseil et formule toute recommandation appropriée dans les domaines ci-dessus.

16.4 DÉCLARATION RELATIVE AU GOUVERNEMENT D'ENTREPRISE

Dans un souci de transparence et d'information du public, la Société a engagé une réflexion d'ensemble relative aux pratiques de gouvernement d'entreprise, notamment dans la perspective de l'admission de ses actions aux négociations sur le marché réglementé de NYSE Euronext à Paris.

La Société entend se référer au Code de gouvernement d'entreprise pour les valeurs moyennes et petites tel qu'il a été publié en décembre 2009 par MiddleNext et validé en tant que code de référence par l'Autorité des Marchés Financiers, dans la mesure où les principes qu'il contient seront compatibles avec l'organisation, la taille, les moyens et la structure actionnariale de la Société, en particulier dans le cadre de l'élaboration du rapport du président du conseil de surveillance prévu par les dispositions de l'article L. 225-37 du Code de commerce.

La Société dispose d'ores et déjà de deux comités spécialisés (se reporter au paragraphe 16.3 du présent document de base).

La Société considère qu'elle dispose, d'ores et déjà, en les personnes de MM. Condomine, Chopin et Douat, de trois membres du conseil de surveillance indépendants, au sens des dispositions du Code de gouvernement d'entreprise pour les valeurs moyennes et petites visé ci-dessus dans la mesure où aucun de ces trois membres du conseil de surveillance :

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

Le recrutement d'un ou de plusieurs autres membres indépendants est néanmoins envisagé par la Société dans le cadre de l'amélioration de sa gouvernance d'entreprise dans la perspective de l'admission des actions aux négociations sur le marché réglementé de NYSE Euronext à Paris.

En revanche, la Société considère qu'elle ne se trouve pas en conformité avec les recommandations suivantes :

- Mise en place d'un règlement intérieur du conseil

Compte tenu de ses effectifs et de ses méthodes de travail actuelles, le conseil de surveillance de la Société n'a pas établi de règlement intérieur. Ce document sera rédigé et rendu public dans le courant de l'année 2012, une fois les actions de la Société admises aux négociations sur le marché réglementé de NYSE Euronext à Paris.
Ce règlement intérieur précisera, notamment, le rôle et la composition du conseil, les principes de conduite et les obligations des membres du conseil de surveillance de la Société.

- Mise en place d'une évaluation des travaux du conseil

Le conseil de surveillance de la Société n'a pas procédé à ce jour à l'évaluation de ses méthodes de travail et de son fonctionnement. Cette action sera inscrite dans le plan de travail du conseil au cours de l'année 2012 sous la forme d'une auto-évaluation. Les résultats feront l'objet d'un débat au sein du conseil et se traduiront par un plan d'actions.

16.5 RAPPORT DU PRÉSIDENT SUR LE CONTROLE INTERNE

A compter de l'admission aux négociations de ses actions sur le marché réglementé de NYSE Euronext à Paris, la Société mettra en œuvre les dispositions légales et réglementaires applicables aux Sociétés cotées en matière de procédures de contrôle interne, conformément aux dispositions de l'article L. 225-68 du code de commerce. En particulier, le président du conseil de surveillance et les commissaires aux comptes de la Société établiront, pour les besoins de l'assemblée générale amenée à approuver, en 2013, les comptes de l'exercice clos le 31 décembre 2012, un rapport sur le contrôle interne conformément aux dispositions de l'article précité.

A la date d'enregistrement du présent document de base, la Société dispose néanmoins déjà d'un dispositif de contrôle interne visant à assurer (i) la conformité aux lois et règlements, (ii) l'application des instructions et des orientations fixées par le directoire, (iii) le bon fonctionnement des processus internes de la Société, notamment ceux concourant à la sauvegarde des actifs et (iv) la fiabilité des informations financières.

(a) Périmètre du contrôle interne

Le contrôle interne mis en place par la Société ne se limite donc pas à un ensemble de procédures ni aux seuls processus comptables et financiers. En outre, il a vocation à couvrir l'ensemble des opérations réalisées par la Société.

(b) Description des procédures de contrôle interne

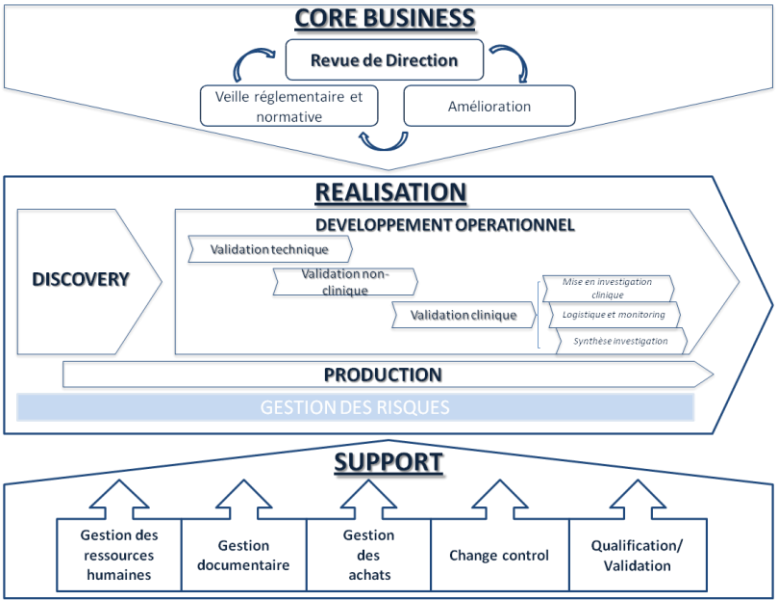
● Organisation générale :
L'organisation des procédures du dispositif du contrôle interne et de gestion des risques au sein de la Société se fonde sur les principes et outils suivants :

- **Les organigrammes et les fiches de postes**, régulièrement mis à jour sous la responsabilité de chaque directeur d'activité et centralisés par la direction des ressources humaines. Les fiches de poste comportent une description approfondie des missions, responsabilités et compétences attendues de chaque responsable. Elles couvrent l'ensemble des fonctions clé et sont revues sous l'autorité directe des membres du directoire ;

- **Les règles d'engagement et de délégation d'autorité** qui s'appliquent aux différents responsables, précisées dans les fiches de poste elles-mêmes ;

- **Le manuel Assurance Qualité** définit une cartographie détaillée de l'ensemble des processus, qui ont été identifiés de la manière suivante :
  - Processus « core business »
  - Processus « réalisation » et
  - Processus « support ».

Le système des processus bâtit est robuste et prêt aux évolutions en fonction des activités de la Société.



- **Un suivi formalisé des droits d'accès au système d'informations** et aux principaux documents. Les droits d'accès sont répartis par zone d'activité et définis pour chaque collaborateur en lecture et en écriture. De plus, lors de chaque embauche, les responsables de département définissent pour leur zone de travail collaboratif les droits d'accès du nouveau salarié pour chaque sous-ensemble placé dans leur périmètre de responsabilité.

- **La gestion des compétences,** directement liée au plan stratégique, à la définition des responsabilités, au plan de formation et au référentiel des fonctions attribuées au travers des fiches de poste.
  Lors de l'entretien individuel annuel, la définition des objectifs et du plan d'action personnel correspondant est détaillé dans un document validé par le salarié, son supérieur hiérarchique et un membre du directoire. Le suivi annuel est formalisé dans la « fiche d'entretien annuel d'appréciation » qui comporte une évaluation détaillée des performances selon la définition des objectifs généraux de la Société et des objectifs individuels de chaque collaborateur.

  Les recrutements et les licenciements sont systématiquement engagés et approuvés par le directoire.

Le dispositif de contrôle interne de la société est également fondé sur la diffusion et l'analyse des informations nécessaires au pilotage de l'activité, au travers d'actions d'animations et d'outils :

Actions d'animation

- **Réunions d'animation présidées par le directoire :** elles permettent la communication formelle sur la marche des activités clés et les décisions stratégiques (deux ou trois fois par an);
- **Revues de direction** effectuées par le responsable de l'Assurance Qualité et les membres du directoire avec les responsables de départements, réunis de façon collégiale au rythme de cinq à six réunions par an. Les revues de direction permettent d'effectuer l'évaluation de la réussite du plan stratégique et de l'avancement du projet global de la Société ainsi que la prise de décision des actions préventives et correctrices. Aussi, les axes stratégiques définis par le directoire sont présentes à l'ensemble des responsables de départements. Les objectifs annuels sont ensuite diffusés à chaque équipe par le responsable de département et sont déclinés dans chaque fiche d'objectifs ;

- **Le « Quality Board »** se réunit toutes les 2 semaines, sous l'impulsion du directeur de l'Assurance Qualité. Ce groupe de travail est composé du directeur du développement et des affaires médicales, du directeur de la recherche et de la propriété intellectuelle, du directeur des affaires réglementaires et du responsable Qualité. Il effectue une surveillance permanente de la qualité des produits, analyse les défaillances et définie des plans d'action.

Outils de suivi

Les outils de suivi mis en place par la Société ont pour objectif d'identifier et d'évaluer les rôles et les statuts sur les différents types de transactions. Ces indicateurs sont construits en fonction de la criticité des activités par chaque responsable de département à partir d'une vision commune défini par le directoire. Ils permettent de s'assurer que l'ensemble des actions stratégiques et des modes opératoires sont correctement mis en œuvre et respectés par les différents responsables.

● Processus de gestion des risques :

La Société s'est engagée dans une démarche volontaire de gestion des risques selon la norme internationale spécifiquement développée pour les fabricants des dispositifs médicaux NF EN ISO 14971 (Application de la gestion des risques aux dispositifs médicaux). Elle fournit un cadre de travail à l'aide de principes établis de gestion des risques liés à l'utilisation de dispositifs médicaux.

En premier lieu, le périmètre des travaux couvre le cycle de vie des produits de la Société, depuis la conception, passant par la validation non clinique et clinique jusqu'à la commercialisation et la mise au rebus. Le processus identifie, élimine ou réduit au maximum les risques potentiels de production et de la phase de postproduction ainsi que ceux liés à l'environnement. Il s'étend ainsi sur tous les aspects du processus de Réalisation. Les dossiers de gestion de risques matérialisent en permanence les travaux effectués, leur surveillance et leur mise à jour. Ils comportent notamment des formulaires d'analyse du risque couvrant les types de défaillances potentielles à toutes les étapes du cycle de vie des produits, les impacts et les causes possibles, le plan de surveillance actuel et les actions d'amélioration à mettre en place. La Société utilise à ces fins les services d'un consultant extérieur qui aura notamment pour tâche en 2012 d'évaluer l'opportunité d'automatisation du suivi des risques.

Outre l'implication forte des membres du directoire, le processus de gestion des risques mis en place implique l'ensemble des équipes de l'entreprise et comporte notamment une sensibilisation et une formation du personnel. Un coordinateur responsable (Assurance Qualité) et une équipe

multidisciplinaire composée des responsables de département ont été mis en place pour réaliser la gestion des risques sur les produits de la Société. Le fonctionnement est essentiellement collégial.

In fine, l'ensemble des paramètres du processus permettent la définition du «Risque résiduel global ». Ce processus de gestion des risques est une approche démontrée de grande efficacité pour la protection de la santé humaine.

La Société a le souci d'améliorer en permanence son système de gestion des risques et d'effectuer une veille technique sur les meilleures pratiques. Elle n'a pas mis en place une cartographie globale des risques, compte tenu de sa taille et de la supervision constante exercée par le directoire auprès des responsables d'activité. En revanche, lors des revues de direction, les risques pouvant impacter l'atteinte des objectifs généraux de la Société sont analysés. Les actions correctives sont définies et suivies selon un schéma de décision court et pragmatique. De plus, la politique de gestion des risques existante est mise en place de façon cohérente avec la déclaration de politique générale d'entreprise pour faire partie intégrante des objectifs stratégiques de l'entreprise.

● Activités de contrôle :
Activités de contrôle liées au respect de la réglementation

La Société est soumise aux Réglementations Européennes et Nationales applicables aux produits de santé humaine. Dans ce cadre, elle s'impose des activités de contrôle pour assurer la conformité à la Directive Européenne 93/42/EEC, amendée 2007/47/EC et à l'arrêté du 15 mars 2010 fixant la mise en œuvre des exigences essentielles applicables aux dispositifs médicaux. Ainsi, la Société contrôle tous les types de processus : « Core business », Réalisation » et « Support ». Ce contrôle est réalisé au travers d'indicateurs de suivi et de performance spécifiques à chacun des processus susmentionnés et fondamentalement encadré par la Norme Européenne EN ISO 13485 « Systèmes de Management de la Qualité pour les dispositifs médicaux ».

Activités de contrôle liées aux cycles comptables et financiers

Les cycles comptables et financiers font l'objet d'un contrôle direct qui, le plus souvent, est assuré par le directeur général, via les bases de données et les tableaux de bord de suivi mis en place depuis plusieurs années.

Les exemples suivants illustrent les activités de contrôle effectuées par le directeur général via une base de données spécifique qui permet de traiter toute l'information relative aux décaissements :

- l'ensemble des informations relatives aux achats fournisseurs,
- l'ensemble des informations relatives aux achats frais généraux,
- l'ensemble des informations relatives aux salaires et aux organismes sociaux,
- l'ensemble des informations relatives aux remboursements de notes de frais,
- l'ensemble des informations relatives aux comptes courants.

Cette base est suivie par le directeur général à partir des informations transmises par les autres services (demande de commandes de fournitures par les salariés des différents secteurs, tarifs de vente applicables négociés par les commerciaux,…). Les informations saisies dans la base font l'objet d'un contrôle exhaustif par le directeur général.

Le directoire est étroitement impliqué dans le suivi de la trésorerie et la construction du budget. Ce budget construit annuellement, est revu et approuvé par le Directoire avant d'être envoyé au comité

d'audit. Les différentes natures de dépenses sont modélisées et planifiées mensuellement. Les écarts entre budget et réel sont également suivis chaque mois par le directoire.

Par ailleurs, l'utilisation des outils de paiement (carte bleue, émission de chèques,…) reste une fonction exclusive des membres du directoire, à l'exception des assistantes de direction qui ont l'autorisation de régler directement quelques achats de frais généraux pour le compte du directoire.

Activités de contrôles liées aux processus externalisés
A chaque fois que cela est nécessaire, la Société délègue ses activités auprès de sous-traitants. La sélection de ces collaborateurs externes est assurée par un processus permanent de qualification et de suivi rigoureux permettant d'optimiser la sécurité, la fiabilité et l'efficacité des opérations sous-traitées.

Cette association, interne-externe, des compétences les plus performantes, facilite l'application des meilleurs standards et permet de disposer d'une documentation et de résultats de qualité exploités à chaque stade du développement, dans un encadrement réglementaire et légale stricte.

Les activités suivantes ont fait ainsi l'objet d'une externalisation totale ou partielle :

- la fabrication des produits et leur contrôle qualité analytique associé ;
- les études de la validation non clinique des produits ;
- les activités de monitoring des sites d'investigation clinique, et la gestion électronique des données à l'appui des logiciels spécifiques ;
- la gestion et le stockage électroniques des événements liés à la sécurité des patients;
- la gestion de la propriété intellectuelle ;
- la comptabilité et la production des états financiers ;
- la gestion fiscale et la paye.

La Société établit des procédures documentées pour s'assurer de la conformité des activités et met en œuvre les contrôles nécessaires pour assurer que la sous-traitance satisfait aux exigences requises pour atteindre les objectifs prédéterminés.

Parmi ces activités de contrôle, la Société effectue des audits chez tous ses partenaires. Chaque audit est planifié en Revue de Direction en fonction de la criticité de l'activité sous-traitée. Les résultats d'audits sont analysés au cours de ces revues et permettent d'avoir un contrôle actif de la qualité des prestations et de réévaluer en continue la qualification initiale des sous-traitants.
Tous les contrats de sous-traitance comportent un droit d'audit exercé au moins annuellement.

La comptabilité et la production des états financiers sont externalisées auprès d'un cabinet d'expertise comptable. Outre leur mission de présentation des états financiers, le cabinet retenu assure une revue mensuelle des opérations enregistrées en comptabilité.

Compte tenu de la taille de la Société, le recours à des solutions de sous-traitance ou de co-traitance permet de d'établir des objectifs techniques et stratégiques larges et de disposer des données dont l'exactitude et traçabilité ont été contrôlées par le sous-traitant et par les responsables d'activité de la Société.

Contrôles liés à la protection des données et à la sécurité physique

- La protection des données et du savoir-faire fait l'objet de procédures et de contrôles rigoureux : la Société a notamment mis en place des serveurs redondants et des procédures

de sauvegarde correspondantes aux standards de sécurité actuels. Afin de se protéger au mieux contre les tentatives d'intrusion, les serveurs d'accès à internet et les serveurs de données sont totalement séparés.
Les locaux de la Société comportent une salle sécurisée équipée de plusieurs armoires fortes regroupant l'ensemble des travaux de recherche et les contrats.

- Les risques et les points de vigilance liés à l'hygiène et à la sécurité pour chaque type de poste de travail sont définis dans les livrets d'accueil présentés à l'embauche d'un nouveau salarié.

● Surveillance du dispositif de contrôle interne :
La taille de la Société ne rend pas nécessaire l'existence d'une fonction d'audit interne permanente. Néanmoins, la nature des activités de la Société rend nécessaire la réalisation d'audits internes sur les processus critiques.

Ainsi, des missions d'audit interne sont menées sous la supervision de l'Assurance Qualité, selon un plan d'audit établi et approuvé annuellement en Revue de Direction.

Au titre de l'exercice 2012, les audits prioritaires couvrent les thèmes suivants :
- le laboratoire de biologie ;
- le processus de la validation clinique de NBTXR3; et
- l'Assurance Qualité.

Le département de l'Assurance Qualité sera audité par un intervenant extérieur.

En ce qui concerne les processus de support, gestion des achats et gestion des ressources humaines, des audits ont été menés en 2010, par des consultants externes disposant d'une expertise sectorielle forte.

(c) Procédures de contrôle interne relatives à l'élaboration et au traitement de l'information comptable et financière

La fonction comptable est confiée à un cabinet d'expertise comptable. Ce dernier saisit les écritures comptables sur la base des documents qui lui sont transmis par la Société (factures d'achats d'immobilisations et de ventes, relevés bancaires, quittance de loyers et d'assurance, tableau d'amortissement d'emprunts, bordereaux de cotisations fiscales et sociales, etc.). Ces documents sont réceptionnés et centralisés au siège social de la Société puis transmis au cabinet d'expertise comptable avant toute exploitation en interne (document transmis dans un dossier navette). Le cabinet d'expertise comptable assure l'élaboration des comptes annuels.

La Société saisit elle-même les factures d'achats hors immobilisations et les écritures de décaissements et d'encaissements en utilisant le logiciel Web E-Quadra, partagé avec le cabinet d'expertise comptable. Ces écritures sont vérifiées sur la base des documents transmis à l'expert-comptable.
Un autre service dédié de ce même cabinet élabore par ailleurs l'ensemble des éléments relatifs à la paye : calcul et édition des bulletins de paye, calcul des cotisations sociales mensuelles et trimestrielles, formalisation des contrats d'embauche, des documents de fin de contrats et des relations avec les organismes sociaux.

La gestion des obligations fiscales (fiscalité liée aux résultats de la Société, fiscalité locale,…) est également assurée par ce cabinet.

CONCLUSION : LES AXES D'AMELIORATION EN PROJET

La Société attache la plus grande importance à son dispositif de contrôle interne. Les investissements engagés pour poursuivre l'amélioration de sa structuration décrits dans ce rapport en sont la meilleure illustration. Ainsi, à la fin de l'exercice 2012, la Société se fixe pour objectif de réaliser les actions suivantes :

- rédiger et diffuser un règlement intérieur du conseil de surveillance et de ses comités spécialisés ;
- réaliser une auto-évaluation des méthodes de travail du conseil de surveillance ;
- poursuivre la structuration du dispositif de gestion des risques ;
- poursuivre l'amélioration de son système qualité, notamment dans l'objectif permanent de satisfaire aux exigences des produits dédiés à la santé humaine.

17 SALARIÉS

17.1 RESSOURCES HUMAINES

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

Effectif à la clôture	2011	2010	2009
Développement Clinique, Affaires Réglementaires, Production et Qualité	14	14	9
Recherche/Discovery	12	12	10
Direction, administration, RH, Communication	5	5	2
TOTAL	**31**	**31**	**21**

17.2 PARTICIPATIONS ET VALEURS MOBILIERES DONNANT ACCES AU CAPITAL DÉTENUES PAR LES MEMBRES DU DIRECTOIRE ET DU CONSEIL DE SURVEILLANCE

A la date du présent document de base, la participation directe et indirecte des membres du directoire et du conseil de surveillance ainsi que le nombre de valeurs mobilières donnant accès au capital de la Société qu'ils détiennent sont les suivantes.

Noms	Mandat	Actions		Titres donnant accès au capital (1) (2)
		En nombre	% du capital	
Laurent LEVY	Président du directoire	539 550	6,72%	Un total de 1.209.996 actions potentielles à provenir de l'exercice de: * 11.416 BCE 04 donnant le droit de souscrire à 57.080 actions au prix unitaire de 2,80 € (2) * 24.986 BCE 05 donnant le droit de souscrire à 124.930 actions au prix unitaire de 2,80 € (2) * 1.027.986 BSPCE donnant le droit de souscrire à 1.027.986 actions au prix d'Introduction
Kader BOUSSAHA	Membre du directoire	405 200	5,03%	Un total de 909.324 actions potentielles à provenir de l'exercice de: * 8.584 BCE 04 donnant le droit de souscrire à 42.920 actions au prix unitaire de 2,80 € (2) * 18.878 BCE 05 donnant le droit de souscrire à 94.390 actions au prix unitaire de 2,80 € (2) * 772.014 BSPCE donnant le droit de souscrire à 772.014 actions au prix d'Introduction (3)
Elsa BORGHI	Membre du directoire	0	0,00%	Un total de 127.485 actions potentielles à provenir de l'exercice de: * 12.000 BCE 03 donnant le droit de souscrire à 60.000 actions au prix unitaire de 2,08 € (2) * 13.497 BCE 05 donnant le droit de souscrire à 67.485 actions au prix unitaire de 2,80 € (2) *Il est enfin prévu de procéder une fois la Société cotée à l'attribution au profit de Madame BORGHI, de 55.000 BSPCE donnant le droit de souscrire à 55.000 actions venant s'imputer sur le plafond total de 500 000 actions approuvé par l'assemblée générale réunie le 4 mai 2012 (se reporter au paragraphe 21.1.5 du présent document de base)*
Bernd MUEHLENWEG	Membre du directoire	0	0,00%	Un total de 15. 000 actions potentielles à provenir de l'exercice de: * 3.000 BSA 15 donnant le droit de souscrire à 15.000 actions au prix unitaire de 2,80 € (2) *Il est enfin prévu de procéder une fois la Société cotée à l'attribution au profit de Monsieur MUEHLENWEG, de 45.000 BSA donnant le droit de souscrire à 45 000 actions venant s'imputer sur le plafond total de 500.000 actions approuvé par l'assemblée générale réunie le 4 mai 2012 (se reporter au paragraphe 21.1.5 du présent document de base)*

(1) Les caractéristiques de chaque plan de BSA ou BSPCE sont détaillées respectivement aux paragraphes 21.1.4.1 et 21.1.4.2 du présent document de base. Ces données n'incluent pas les « *BSA ratchet* » détenus au jour de l'enregistrement du document de base mais qui deviendront de droit, caducs à l'occasion de l'introduction des titres de la Société sur le marché réglementé de NYSE Euronext à Paris.
(2) Les données chiffrées tiennent compte de la division du nominal par 5 approuvée par l'assemblée générale réunie le 4 mai 2012.
(3) Le prix d'Introduction sera égal au prix d'émission définitif qui sera retenu dans le cadre de l'augmentation de capital à intervenir préalablement à l'introduction sur le marché réglementé de NYSE Euronext à Paris.

Conseil de surveillance

Noms	Mandat	Actions		Titres donnant accès au capital (1) (2)
		En nombre	% du capital	
Laurent CONDOMINE	Président du conseil de surveillance	19 500	0,24%	Un total de 40 500 actions potentielles à provenir de l'exercice de : * 2 100 BSA 15 donnant le droit de souscrire à 10 500 actions au prix unitaire de 2,80 € * 30 000 BSA 04-12 donnant le droit de souscrire à 30 000 actions au prix d'Introduction (7)
Thierry CHOPIN	Membre du conseil de surveillance	19 905	0,25%	Un total de 15 000 actions potentielles à provenir de l'exercice de : * 3 000 BSA 09 donnant le droit de souscrire à 15 000 actions au prix unitaire de 2,08 €
CAP DECISIF (3)	Membre du conseil de surveillance	1 317 685	16,40%	Aucun
AMORCAGE RHONE-ALPES (4)	Membre du conseil de surveillance	473 075	5,89%	Aucun
CM-CIC CAPITAL INNOVATION (5) (Ex-VIZILLE CAPITAL INNOVATION)	Membre du conseil de surveillance	757 160	9,42%	Aucun
SEVENTURE PARTNERS (6)	Membre du conseil de surveillance	474 960	5,91%	Aucun
Christophe DOUAT	Membre du conseil de surveillance	0	0%	Un total de 45 000 actions potentielles à provenir de l'exercice de : * 4 500 BSA 15 donnant le droit de souscrire à 22 500 actions au prix unitaire de 2,80 € (2) * 22 500 BSA 04-12 donnant le droit de souscrire à 22 500 actions au prix d'Introduction (7)

(1) Les caractéristiques de chaque plan de bons de souscription d'actions (BSA) sont détaillées respectivement aux paragraphes 21.1.4.1 et 21.1.4.2 du présent document de base. Ces données n'incluent pas les « *BSA ratchet* » détenus au jour de l'enregistrement du document de base mais qui deviendront de droit caducs à l'occasion de l'introduction des titres de la Société sur le marché réglementé de NYSE Euronext à Paris.
(2) Les données chiffrées tiennent compte de la division de la valeur nominale des actions par 5 approuvée par l'assemblée générale réunie le 4 mai 2012.
(3) Participation totale gérée et détenue à travers trois fonds.
(4) Participation totale gérée à travers 2 fonds.
(5) Le nombre d'actions total est détenu à travers 2 fonds du groupe Banque de Vizille.
(6) Participation totale gérée et détenue à travers trois fonds. Seventure Partners est la nouvelle dénomination résultant de la fusion intervenue en juin 2012 entre Seventure Partners et Masseran Gestion, actionnaire historique de la Société.
(7) Le prix d'Introduction sera égal au prix d'émission définitif qui sera retenu dans le cadre de l'augmentation de capital à intervenir préalablement à l'introduction sur le marché réglementé de NYSE Euronext à Paris.

Ce tableau ne tient pas compte des « BSA Ratchet » qui deviendront caducs de droit au jour de l'introduction sur le marché réglementé de NYSE Euronext à Paris.

17.3 PARTICIPATION DES SALARIÉS DANS LE CAPITAL DE LA SOCIÉTÉ

A ce jour, la participation des salariés dans le capital de la Société s'élève à 5,03 %. Elle correspond à la participation de M. Kader BOUSSAHA, également membre du directoire et directeur général.

17.4 CONTRATS D'INTÉRESSEMENT ET DE PARTICIPATION

Néant au jour de l'enregistrement du document de base.

18 PRINCIPAUX ACTIONNAIRES

18.1 RÉPARTITION DU CAPITAL ET DES DROITS DE VOTE AU 10 SEPTEMBRE 2012

Le tableau détaillé de l'actionnariat ci-dessous tient compte de deux décisions approuvées par l'assemblée générale réunie le 4 mai 2012, à savoir :

- la division par 5 de la valeur nominale des actions de la Société ;
- et, la conversion, immédiatement avant la première cotation des actions de la Société sur le marché réglementé de NYSE Euronext à Paris, des différentes catégories d'actions de préférence à raison d'une action ordinaire pour une action de préférence détenue. Se référer à la note 5.11.1 « Capital émis » de l'annexe des comptes retraités selon le référentiel IFRS figurant au paragraphe 20.3.1 du présent document de base décrivant les droits attachés aux actions de préférence.

	Situation à la date d'enregistrement du document de base sur une base non diluée		Situation à la date d'enregistrement du document de base sur une base diluée des seuls instruments non liés à l'évolution du cours de bourse (**)	
Actionnaires	**Nombre d'actions**	**% de capital et droits de vote**	**Nombre d'actions**	**% de capital et droits de vote**
FCPR MATIGNON TECHNOLOGIES II	**1 824 450**	**22,65%**	**1 824 450**	**20,86%**
OTC (via 13 fonds)	**1 714 485**	**21,29%**	**1 714 485**	**19,60%**
FCPI OTC INNOVATION 4	458 065	5,69%	458 065	5,24%
FCPI OTC ENTREPRISES 1	305 380	3,79%	305 380	3,49%
FCPI OTC ENTREPRISES 3	67 985	0,84%	67 985	0,78%
FIP OTC Chorus 2	79 510	0,99%	79 510	0,91%
FIP OTC Chorus 3	100 980	1,25%	100 980	1,15%
FCPI OTC ENTREPRISES 4	277 280	3,44%	277 280	3,17%
FCPI OTC Innovation Plutriel	42 215	0,52%	42 215	0,48%
FIP OTC Multi cibles	21 125	0,26%	21 125	0,24%
FIP OTC multi Proximités	4 345	0,05%	4 345	0,05%
FIP OTC Duo 1	236 960	2,94%	236 960	2,71%
FIP OTC Régions Nord	25 625	0,32%	25 625	0,29%
FIP OTC Régions Centre Est	60 525	0,75%	60 525	0,69%
FIP OTC Régions Centre Ouest	34 490	0,43%	34 490	0,39%
CAP DECISIF (Groupe CDC Entreprises)	**1 317 685**	**16,36%**	**1 317 685**	**15,06%**
Cap décisif	585 540	7,27%	585 540	6,69%
FCPR Cap Décisif 2	612 895	7,61%	612 895	7,01%
CIJ Ile de France	119 250	1,48%	119 250	1,36%
Groupe BANQUE DE VIZILLE	**757 160**	**9,40%**	**757 160**	**8,66%**
Dont CM-CIC Capital Innovation	567 860	7,05%	567 860	6,49%
Dont Sudinnova	189 300	2,35%	189 300	2,16%
AMORCAGE Rhône-Alpes	**473 075**	**5,87%**	**473 075**	**5,41%**
Amorçage Rhône-Alpes	344 725	4,28%	344 725	3,94%
Rhône Alpes Création	128 350	1,59%	128 350	1,47%
SEVENTURE PARTNERS (***)	*474 960*	**5,90%**	*474 960*	**5,43%**
FCPI Masseran Innovation I	211 400	2,62%	211 400	2,42%
FCPI Masseran Patrimoine Innovation 2009	54 800	0,68%	54 800	0,63%
FCPI Masseran Innovation II	208 760	2,59%	208 760	2,39%
Sous-total actionnaires financiers	**6 561 815**	**81,47%**	**6 561 815**	**75,01%**
Laurent LEVY	539 550	6,70%	721 560	8,25%
A. Kader BOUSSAHA	405 200	5,03%	542 510	6,20%
Autres salariés	0	0,00%	239 400	2,74%
Autres personnes physiques *	**506 815**	**6,29%**	642 315	7,34%
Sous-total personnes physiques	**1 451 565**	**18,02%**	**2 145 785**	**24,53%**
Resarch Fondation of State University NY	40 500	0,50%	40 500	0,46%
Autres actionnaires	**40 500**	**0,50%**	**40 500**	**0,46%**
TOTAL	**8 053 880**	**100,00%**	**8 748 100**	**100,00%**

(*) Dont aucun ne détient plus de 2,54% du capital et des droits de vote.

(**) Hors conversion des obligations remboursables en actions et exercice éventuel des bons de souscription de parts de créateur d'entreprise (BSPCE) dont l'exercice est soumis à des conditions de progression du cours de l'action.
(***) A la suite de la fusion entre Masseran Gestion, actionnaire historique de la Société et Seventure Partners en juin 2012.

Il existe à ce jour, un pacte d'actionnaires qui conformément aux dispositions de son article IV.2, deviendra caduc de droit à compter de la date de première cotation des actions de la Société sur le marché réglementé de NYSE Euronext à Paris.

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

18.2 ACTIONNAIRES SIGNIFICATIFS NON REPRESENTÉS AU DIRECTOIRE OU CONSEIL DE SURVEILLANCE

Les deux principaux actionnaires de la Société, OTC (via 13 fonds différents) et Matignon Technologies II détenant respectivement 21,29% et 22,65% du capital social de la Société ne sont présents ni au directoire, ni au conseil de surveillance.

18.3 DROITS DE VOTE DES PRINCIPAUX ACTIONNAIRES

A ce jour, les droits de vote de chaque actionnaire sont égaux au nombre d'actions détenues par chacun d'entre eux. Il n'a pas été instauré de droit de vote double.

18.4 CONTROLE DE LA SOCIÉTÉ

A la date du présent document de base, aucun actionnaire ne détient le contrôle de la Société dans la mesure où aucun d'entre eux ne détient plus de 22,65% du capital et des droits de vote.

En conséquence, la Société n'a pas mis en place de mesures en vue de s'assurer que le contrôle ne soit pas exercé de manière abusive.

Il existe à ce jour, un pacte d'actionnaires qui deviendra caduc à la date de première cotation des actions de la Société sur le marché réglementé de NYSE Euronext à Paris.

18.5 ACCORD POUVANT ENTRAINER UN CHANGEMENT DE CONTROLE

Aucun élément particulier de l'acte constitutif, des statuts, d'une charte ou d'un règlement de l'émetteur ne pourrait avoir pour effet de retarder, de différer ou d'empêcher un changement de son contrôle.

18.6 ETAT DES NANTISSEMENTS

Néant.

19 OPÉRATIONS AVEC LES APPARENTÉS

19.1 OPÉRATIONS INTRA-GROUPE

Non applicable, la Société n'ayant pas de filiale ou participation.

19.2 OPÉRATIONS AVEC LES APPARENTÉS

Les conventions avec les apparentées sont toutes mentionnées dans les rapports spéciaux des commissaires aux comptes présentés ci-dessous.

Depuis l'établissement du rapport spécial des commissaires aux comptes relatif à l'exercice 2011, aucune nouvelle convention réglementée n'a été soumise à l'autorisation du conseil de surveillance.

Au titre de l'exercice 2011, les opérations avec les apparentés étaient les suivantes :

a) Les contrats de travail, détaillés au paragraphe 16.2 du présent document de base, liant :
   - M. Kader BOUSSAHA, actionnaire et membre du directoire et la Société ; et
   - Madame Elsa BORGHI, membre du directoire et la Société.

b) Un contrat de contrat de conseil en développement commercial, en stratégie technique et en matière de propriété industrielle, relatifs aux nano-biotechnologies créées par la Société, conclu entre la Société et M. Paras N. PRASAD, actionnaire de la Société. Conclu le 23 janvier 2009, il prévoyait les missions suivantes :
   a. participation pour le compte de la Société à des conférences/conventions dans le domaine des nanotechnologies et de la biotechnologie ;
   b. participation à deux comités scientifiques par an ; et
   c. des prestations de conseils.

   Le mode de rémunération de ces missions était fondé sur un tarif forfaitaire pour chaque participation à des conférences/conventions et par des honoraires/jour pour les participations au comité consultatif scientifique et les prestations de conseil.
   Ce contrat est échu depuis le 22 janvier 2011.

   Les montants payés par la Société au titre de ce contrat se sont élevés à 2 500 €, 14 220 € et 13 612 € respectivement au titre des exercices clos les 31 décembre 2011, 31 décembre 2010 et 31 décembre 2009.

c) Un contrat de consultant dans le domaine de la stratégie de développement et de financement liant la Société et M. Patrick LANGLOIS. Conclu le 29 septembre 2007 pour une durée initiale de 36 mois portée par avenant jusqu'au 31 octobre 2011, il prévoyait une rémunération sur la base d'un tarif journalier payable à chaque fin de trimestre. Ce contrat est échu à ce jour.

Pour mémoire, au titre des exercices 2009 et 2010, en plus des contrats précités déjà en vigueur, il existait un autre contrat de consultant dans le domaine de la stratégie de développement et de financement liant la Société et M. Thierry CHOPIN, membre du conseil de surveillance. Ce contrat est échu depuis le 29 septembre 2010.

A compter de l'exercice 2012, le contrat de consultant (décrit au paragraphe 16.2 du présent document de base) liant la Société et M. Bernd MUEHLENWEG, membre du directoire depuis le 14 mars 2012 sera considéré comme une convention avec un apparenté.

19.3 RAPPORTS DU COMMISSAIRE AUX COMPTES SUR LES CONVENTIONS RÉGLEMENTÉES ÉTABLIS AU TITRE DES EXERCICES CLOS LES 31 DECEMBRE 2011, 2010 et 2009

19.3.1 Rapport spécial relatif aux conventions réglementées - Exercice 2011

Mesdames, Messieurs, les Actionnaires,

En notre qualité de Commissaire aux Comptes de votre Société, nous vous présentons notre rapport sur les conventions réglementées.

Il nous appartient de vous communiquer, sur la base des informations qui nous ont été données, les caractéristiques et les modalités essentielles des conventions dont nous avons été avisés ou que nous aurions découvertes à l'occasion de notre mission, sans avoir à nous prononcer sur leur utilité et leur bien-fondé ni à rechercher l'existence d'autres conventions. Il vous appartient, selon les termes de l'Article R.225-58 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.225-58 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 relatives 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 CONCLUES AU COURS DE L'EXERCICE

En application de l'Article L.225-88 du Code de Commerce, nous avons été avisés des conventions suivantes, passées avec Monsieur Laurent CONDOMINE, actuel Président du Conseil de Surveillance qui ont fait l'objet de l'autorisation préalable de votre Conseil de Surveillance.

A – Contrat de consultant identique aux précédents et dont les dispositions essentielles sont reprises au paragraphe 5, ci-après.

Cette convention, conclue pour une durée de 36 mois, à compter du 1er janvier 2011, a été arrêtée, à la fin du troisième trimestre 2011, eu égard à la conclusion de la convention qui suit.
Taux forfaitaire de facturation de 3.000 € par trimestre.
Il a été versé pour 13.500 euros HT au titre de l'exercice 2011.

B – Rémunération au titre du mandat social, ès qualité de Président du Conseil de Surveillance, à compter du 3 octobre 2011, à hauteur de 15.000 € par an.

Il a été versé pour 2.500 euros HT au titre de l'exercice 2011.

CONVENTIONS APPROUVEES AU COURS D'EXERCICES ANTERIEURS DONT L'EXECUTION S'EST POURSUIVIE DURANT L'EXERCICE

Par ailleurs, en application du Code de Commerce, nous avons été informés que l'exécution des conventions suivantes, approuvées au cours d'exercices antérieurs, s'est poursuivie au cours du dernier exercice.

1 Appointements de Monsieur Laurent LEVY

Les appointements de Monsieur Laurent LEVY, Président du Directoire et Actionnaire de NANOBIOTIX SA, ont été normalement perçus, au cours de l'exercice 2011, pour un montant brut de 164.571 Euros.

2 Salaires de Monsieur Abdel Kader BOUSSAHA

Le contrat de travail, conclu entre NANOBIOTIX SA et Monsieur Abdel Kader BOUSSAHA, Directeur Général et Actionnaire de votre Société, embauché en qualité de Directeur Administratif et Financier, s'est normalement poursuivi. La rémunération brute perçue à ce titre, au cours de l'exercice 2011, s'est élevée à 116.375,04 Euros.

3 Rémunérations de Mademoiselle Elsa BORGHI

Le contrat de travail, conclu entre NANOBIOTIX SA et Mademoiselle Elsa BORGHI, Membre du Directoire de votre Société, embauchée en qualité de Directeur Médical, s'est normalement poursuivi. La rémunération brute perçue à ce titre, au cours de l'exercice 2011, s'est élevée à 142.599,96 Euros.

4 Contrat de conseil avec Monsieur Paras N. PRASAD

Le contrat de conseil, en Développement Commercial, en Stratégie Technique et en Matière de Propriété Industrielle, relatifs aux Nano-biotechnologies crées par NANOBIOTIX SA, conclu entre NANOBIOTIX SA et Monsieur Paras N. PRASAD, Actionnaire de votre Société, a été renouvelé, en date du 23 Janvier 2009, à des conditions similaires, toutefois, moyennant une augmentation du tarif des prestations, soit :

- Article 2.1 : 500 € par présentation trimestrielle,
- Article 2.2 : 3.000 € par jour de participation au Comité Scientifique
- Article 2.3 : 3.000 € par jour au titre d'actions ponctuelles es qualité d'Expert Consultant.

Les honoraires versés, au titre de l'exercice 2011, se sont élevés à 5.500 Euros HT. Le contrat a été prorogé jusqu'à fin 2011.

5 Contrats de consultant en date du 29 Septembre 2007

Identiques et dont les dispositions essentielles sont contenues au sein des 3 premiers articles, soit :

« … Article 1 – Les services :
Les domaines sur lesquels porteront les travaux de conseil sont sur la définition et le suivi de l'exécution :

- *Stratégie de développements,*
- *Stratégie de financement,*

Afin d'assurer le développement des produits et technologies (nanoparticules) pour des applications diagnostiques et thérapeutiques (« le domaine »).
Le consultant fournira des services concernant le domaine sur demande de la société.

Article 2 – Conditions financières :
Les contre-parties aux services fournis par le Consultant en vertu de cet accord, sont décrites ci-dessous :
2.1 Le consultant sera payé pour les travaux effectués à la fin de chaque trimestre :
Le taux de facturation sera de 1.300 euros (mille trois cents euros) par jour.
2.2 Les dépenses de déplacements du consultant encourues sur demande de la société seront remboursées promptement par la société sur remise de la fiche de suivi des déplacements par le consultant. Cette fiche devra être remise à la société avant le 5 de chaque mois conformément à la politique de remboursement des dépenses de voyage de la société.
Le consultant devra remettre avec la fiche de suivi les justificatifs de déplacements et factures.

Article 3 – Durée :
La durée de cet accord est de 36 mois à partir de sa date de signature. Il peut être arrêté plus tôt de la manière prévue ci-dessous :
Il pourra être mis fin à cet accord à tout moment par l'une ou l'autre partie sur simple notification écrite, elle prendra effet trente (30) jours après la notification… ».

Ces conventions ont été passées avec,

5.1 Monsieur Patrick LANGLOIS Président du Conseil de Surveillance jusqu'au 23 Juin 2011.

Il a été versé pour 7.800 euros HT au titre de l'exercice 2011.

5.2 Monsieur Thierry CHOPIN Vice Président du Conseil de Surveillance

Il a été versé pour 13.000 euros HT au titre de l'exercice 2011. Ce contrat s'est achevé, normalement, le 31 Octobre 2011.

Les autres conventions dont nous avons été avisés, conclues au cours de l'exercice ou d'exercices antérieurs, sont courantes ou non significatives pour les parties et présentent des conditions normales.

Saint-Gratien, le 11 Avril 2012.

Didier BASSON
Commissaire aux Comptes
Membre de la Compagnie Régionale de VERSAILLES

19.3.2 Rapport spécial relatif aux conventions réglementées - Exercice 2010

Mesdames, Messieurs les actionnaires,

En notre qualité de commissaire aux comptes de votre société, nous vous présentons notre rapport sur les conventions réglementées.

Il ne nous appartient pas de rechercher l'existence d'autres conventions, mais de vous communiquer, sur la base des informations qui nous ont été données, les caractéristiques et les modalités essentielles de celles dont nous avons été avisés, sans avoir à nous prononcer sur leur utilité et leur bien-fondé. Il vous appartient, selon les termes de l'article R.225-58 du Code de Commerce, d'apprécier l'intérêt qui s'attachait à la conclusion de ces conventions en vue de leur approbation.

ABSENCE D'AVIS DE CONVENTION

Nous vous informons qu'il ne nous a été donné avis d'aucune convention conclue au cours de l'exercice et soumise aux dispositions de l'article L.225-86 du Code de Commerce.

CONVENTIONS APPROUVEES AU COURS D'EXERCICES ANTERIEURS DONT L'EXECUTION S'EST POURSUIVIE DURANT L'EXERCICE

Par ailleurs, en application du Code de Commerce, nous avons été informés que l'exécution des conventions suivantes, approuvées au cours d'exercices antérieurs, s'est poursuivie au cours du dernier exercice.

1 Appointements de Monsieur Laurent LEVY

Les appointements de Monsieur Laurent LEVY, Président du Directoire et Actionnaire de NANOBIOTIX SA, ont été normalement perçus, au cours de l'exercice 2010, pour un montant brut de 151.200 Euros.

2 Salaires de Monsieur Abdel Kader BOUSSAHA

Le contrat de travail, conclu entre NANOBIOTIX SA et Monsieur Abdel Kader BOUSSAHA, Directeur Général et Actionnaire de votre Société, embauché en qualité de Directeur Administratif et Financier, s'est normalement poursuivi. La rémunération brute versée à ce titre, au cours de l'exercice 2010, s'est élevée à 115.124 Euros.

3 Rémunérations de Mademoiselle Elsa BORGHI

Le contrat de travail, conclu entre NANOBIOTIX SA et Mademoiselle Elsa BORGHI, Membre du Directoire de votre Société, embauchée en qualité de Directeur Médical, s'est normalement poursuivi. La rémunération brute versée à ce titre, au cours de l'exercice 2010, s'est élevée à 131.535 Euros.

4 Contrat de conseil avec Monsieur Paras N. PRASAD

Le contrat de conseil, en Développement Commercial, en Stratégie Technique et en Matière de Propriété Industrielle, relatifs aux Nano-biotechnologies créés par NANOBIOTIX SA, conclu entre NANOBIOTIX SA et Monsieur Paras N. PRASAD, Actionnaire de votre Société, a été renouvelé, en date du 23 Janvier 2009, à des conditions similaires, toutefois, moyennant une augmentation du tarif des prestations, soit :

- Article 2.1 : 500 € par présentation trimestrielle,

- Article 2.2 : 3.000 € par jour de participation au Comité Scientifique,
- Article 2.3 : 3.000 € par jour au titre d'actions ponctuelles et qualité d'Expert Consultant.

Les honoraires comptabilisés, au titre de l'exercice 2010, se sont élevés à 14.220,43 Euros HT.

5 Contrats de consultant en date du 29 Septembre 2007

Identiques et dont les dispositions essentielles sont contenues au sein des 3 premiers articles, soit :

***«… Article 1 – Les services* :**

Les domaines sur lesquels porteront les travaux de conseil sont sur la définition et le suivi de l'exécution :

- *Stratégie de développements,*
- *Stratégie de financement,*

Afin d'assurer le développement des produits et technologies (nanoparticules) pour des applications diagnostiques et thérapeutiques (« le domaine »).

Le Consultant fournira des services concernant le domaine sur demande de la société.

Article 2 – Conditions financières :

Les contreparties aux services fournis par le Consultant en vertu de cet accord, sont décrites ci-dessous :

2.1 Le consultant sera payé pour les travaux effectués à la fin de chaque trimestre : Le taux de facturation sera de 1300 euros (mille trois cents euros) par jour.

2.2 Les dépenses de déplacements du consultant encourues sur demande de la société seront remboursées promptement par la société sur remise de la fiche de suivi des déplacements par le consultant. Cette fiche devra être remise à la société avant le 5 de chaque mois conformément à la politique de remboursement des dépenses de voyage de la société.

Le consultant devra remettre avec la fiche de suivi les justificatifs de déplacements et factures.

Article 3 – Durée :

La durée de cet accord est de 36 mois à partir de sa date de signature. Il peut être arrêté plus tôt de la manière prévue ci-dessous :

Il pourra être mis fin à cet accord à tout moment par l'une ou l'autre partie sur simple notification écrite, elle prendra effet trente (30) jours après la notification… ».

Ces conventions ont été passées avec,

5.1 Monsieur Patrick LANGLOIS actuel Président du Conseil de Surveillance.

Il a été comptabilisé pour 15.600 Euros HT au titre de l'exercice 2010.

5.2 Monsieur Thierry CHOPIN Vice-Président du Conseil de Surveillance.

Il a été comptabilisé pour 15.600 Euros HT au titre de l'exercice 2010.

Les autres conventions dont nous avons été avisés, conclues au cours de l'exercice ou d'exercices antérieurs, sont courantes ou non significatives pour les parties et présentent des conditions normales.

Saint-Gratien, le 1er Juin 2011.

Didier BASSON
Commissaire aux Comptes
Membre de la Compagnie
Régionale de VERSAILLES

19.3.3 Rapport spécial relatif aux conventions réglementées - Exercice 2009

Mesdames, Messieurs les actionnaires,

En notre qualité de commissaire aux comptes de votre société, nous vous présentons notre rapport sur les conventions réglementées.

Il ne nous appartient pas de rechercher l'existence d'autres conventions, mais de vous communiquer, sur la base des informations qui nous ont été données, les caractéristiques et les modalités essentielles de celles dont nous avons été avisés, sans avoir à nous prononcer sur leur utilité et leur bien-fondé. Il vous appartient, selon les termes de l'article R.225-58 du Code de Commerce, d'apprécier l'intérêt qui s'attachait à la conclusion de ces conventions en vue de leur approbation.

ABSENCE D'AVIS DE CONVENTION

Nous vous informons qu'il ne nous a été donné avis d'aucune convention conclue au cours de l'exercice et soumise aux dispositions de l'article L.225-86 du Code de Commerce.

CONVENTIONS APPROUVEES AU COURS D'EXERCICES ANTERIEURS DONT L'EXECUTION S'EST POURSUIVIE DURANT L'EXERCICE

Par ailleurs, en application du Code de Commerce, nous avons été informés que l'exécution des conventions suivantes, approuvées au cours d'exercices antérieurs, s'est poursuivie au cours du dernier exercice.

1 - Appointements de Monsieur Laurent LEVY

Les appointements de Monsieur Laurent LEVY, Président du Directoire et Actionnaire de NANOBIOTIX SA, ont été normalement perçus, au cours de l'exercice 2009, pour un montant brut de 131.196 Euros.

2 - Salaires de Monsieur Abdel Kader BOUSSAHA

Le contrat de travail, conclu entre NANOBIOTIX SA et Monsieur Abdel Kader BOUSSAHA, Directeur Général et Actionnaire de votre Société, embauché en qualité de Directeur Administratif et Financier, s'est normalement poursuivi. La rémunération brute versée à ce titre, au cours de l'exercice 2009, s'est élevée à 106.116 Euros.

3 - Rémunérations de Mademoiselle Elsa BORGHI

Le contrat de travail, conclu entre NANOBIOTIX SA et Mademoiselle Elsa BORGHI, Membre du Directoire de votre Société, embauchée en qualité de Directeur Médical, s'est normalement poursuivi. La rémunération brute versée à ce titre, au cours de l'exercice 2009, s'est élevée à 122.532 Euros.

4 - Contrat de conseil avec Monsieur Paras N. PRASAD

Le contrat de conseil, en Développement Commercial, en Stratégie Technique et en Matière de Propriété Industrielle, relatifs aux Nano-biotechnologies créés par NANOBIOTIX SA, conclu entre NANOBIOTIX SA et Monsieur Paras N. PRASAD, Actionnaire de votre Société, a été renouvelé, en date du 23 Janvier 2009, à des conditions similaires, toutefois, moyennant une augmentation du tarif des prestations, soit :

- Article 2.1 : 500 € par présentation trimestrielle,
- Article 2.2 : 3.000 € par jour de participation au Comité Scientifique,
- Article 2.3 : 3.000 € par jour au titre d'actions ponctuelles et de qualité d'Expert Consultant.

Les honoraires comptabilisés, au titre de l'exercice 2009, se sont élevés à 13.612,00 Euros HT.

5 - Contrats de consultant en date du 29 Septembre 2007

Identiques et dont les dispositions essentielles sont contenues au sein des 3 premiers articles, soit :

«… Article 1 – Les services **:**

Les domaines sur lesquels porteront les travaux de conseil sont sur la définition et le suivi de l'exécution :

- *Stratégie de développements,*
- *Stratégie de financement,*

*Afin d'assurer le développement des produits et technologies (nanoparticules) pour des applications diagnostiques et thérapeutiques (« **le domaine** »).*

Le Consultant fournira des services concernant le domaine sur demande de la société.

Article 2 – Conditions financières :

Les contre-parties aux services fournis par le Consultant en vertu de cet accord, sont décrites ci-dessous :

2.1 Le consultant sera payé pour les travaux effectués à la fin de chaque trimestre : Le taux de facturation sera de 1300 euros (mille trois cents euros) par jour.

2.2 Les dépenses de déplacements du consultant encourues sur demande de la société seront remboursées promptement par la société sur remise de la fiche de suivi des déplacements par le consultant. Cette fiche devra être remise à la société avant le 5 de chaque mois conformément à la politique de remboursement des dépenses de voyage de la société.

Le consultant devra remettre avec la fiche de suivi les justificatifs de déplacements et factures.

Article 3 – Durée :

La durée de cet accord est de 36 mois à partir de sa date de signature. Il peut être arrêté plus tôt de la manière prévue ci-dessous :

Il pourra être mis fin à cet accord à tout moment par l'une ou l'autre partie sur simple notification écrite, elle prendra effet trente (30) jours après la notification… ».

Ces conventions ont été passées avec,

5.1Monsieur Patrick LANGLOIS actuel Président du Conseil de Surveillance.

Il a été comptabilisé pour 15.600 Euros HT au titre de l'exercice 2009.

5.2 Monsieur Thierry CHOPIN Vice Président du Conseil de Surveillance.

Il a été comptabilisé pour 15.600 Euros HT au titre de l'exercice 2009.

Les autres conventions dont nous avons été avisés, conclues au cours de l'exercice ou d'exercices antérieurs, sont courantes ou non significatives pour les parties et présentent des conditions normales.

Saint-Gratien, le 31 Mai 2010.

Didier BASSON
Commissaire aux Comptes
Membre de la Compagnie
Régionale de VERSAILLES

20 INFORMATIONS FINANCIERES CONCERNANT LE PATRIMOINE, LA SITUATION FINANCIERE ET LES RESULTATS DE L'ÉMETTEUR

20.1 COMPTES CONSOLIDÉS ÉTABLIS EN NORMES IFRS POUR LES EXERCICES CLOS LES 31 DÉCEMBRE 2011, 2010 et 2009

Non applicable. La Société ne détient ni filiale, ni participation.

20.2 INFORMATIONS FINANCIERES PROFORMA

Non applicable.

20.3 ETATS FINANCIERS HISTORIQUES DE NANOBIOTIX S.A.

Cette partie comprend à la fois :

- les comptes de la Société retraités en normes IFRS pour la période couvrant les exercices clos les 31 décembre 2011, 2010 et 2009;

- les comptes annuels historiques de la Sociétés établis conformément aux principes comptables français pour les exercices clos les 31 décembre 2011, 2010 et 2009.

20.3.1 Comptes de la Société relatifs aux exercices 2011, 2010 et 2009 retraités selon le référentiel IFRS.

1. ETAT DE LA SITUATION FINANCIERE

1.1 Actif

en €	Note	31-12-2011	31-12-2010	31-12-2009	01-01-2009
Immobilisations incorporelles	**5.4**	6 515	1 785	5 570	**12 962**
Immobilisations corporelles	**5.5**	510 787	637 844	539 894	**590 495**
Immobilisations financières	**5.6**	63 162	42 162	23 162	**23 162**
ACTIFS NON COURANTS		**580 464**	**681 791**	**568 627**	**626 620**
Clients et comptes rattachés					23 539
Autres actifs courants	5.7	1 434 331	1 577 644	999 414	1 175 535
Autres actifs financiers	5.8		5 026 546	1 012 751	
Trésorerie et équivalents de trésorerie	5.10	898 523	648 867	1 083 564	816 887
ACTIFS COURANTS		**2 332 855**	**7 253 057**	**3 095 729**	**2 015 962**
TOTAL ACTIF		**2 913 320**	**7 934 848**	**3 664 356**	**2 642 581**

1.2 Passif

en €	Note	31-12-2011	31-12-2010	31-12-2009	01-01-2009
Capital	5.11	230 321	230 321	110 403	109 353
Primes liées au capital		15 600 901	15 586 201	4 995 450	4 931 050
Réserves		-9 659 112	-5 839 567	-1 668 080	-4 324 472
Résultat de l'exercice		-5 246 578	-4 085 801	-1 509 687	
CAPITAUX PROPRES		**925 533**	**5 891 155**	**1 928 087**	**715 932**
Provision - part non courante	**5.13**	46 408	31 152	21 767	10 842
Dettes financières - part non courante	**5.12**	526 766	473 899	500 317	262 520
PASSIFS NON COURANTS		**573 174**	**505 051**	**522 084**	**273 362**
Provision - part courante	5.13	48 365	48 365	46 652	
Dettes financières - part courante	5.12	295 443	189 861	186 795	128 278
Dettes fournisseurs	5.14	399 822	612 701	454 772	865 361
Dettes fiscales et sociales	5.14	599 173	507 513	350 220	311 592
Autres dettes	5.14	71 808	180 200	175 744	348 056
PASSIFS COURANTS		**1 414 612**	**1 538 640**	**1 214 183**	**1 653 287**
TOTAL PASSIF		**2 913 320**	**7 934 848**	**3 664 356**	**2 642 581**

2. ETAT DU RESULTAT GLOBAL

en €	Note	Période de 12 mois close le 31-12-2011	31-12-2010	31-12-2009
Chiffre d'affaires				**1 898 280**
Autres produits de l'activité		1 360 314	1 134 854	869 728
Total des produits de l'activité	5.15	**1 360 314**	**1 134 854**	**2 768 007**
Coût des ventes	5.15			95 068
Frais de recherche et de développement	5.18	5 212 691	4 186 290	3 442 795
Frais généraux	5.18	1 108 605	1 006 661	728 947
Charges liées aux paiements en actions	5.17	266 256	38 200	
Résultat opérationnel courant		**-5 227 237**	**-4 096 296**	**-1 498 803**
Autres produits opérationnels				
Autres charges opérationnelles				
Résultat opérationnel		**-5 227 237**	**-4 096 296**	**-1 498 803**
Produits de trésorerie et d'équivalents	5.19	11 525	28 272	13 789
Coût de l'endettement financier brut	5.19	30 768	17 668	24 137
Coût de l'endettement financier net		**-19 243**	**10 604**	**-10 347**
Autres produits financiers	5.19	330	977	571
Autres charges financières	5.19	428	1 086	1 107
Résultat courant avant impôt		**-5 246 578**	**-4 085 801**	**-1 509 687**
Charge d'impôt	5.20			
Résultat net		**-5 246 578**	**-4 085 801**	**-1 509 687**
Charges et produits comptabilisés directement en capitaux propres				
Résultat Global		**-5 246 578**	**-4 085 801**	**-1 509 687**
Résultat de base et dilué par action	5.22	**-3,42**	**-2,99**	**-1,68**

3. ETAT DES VARIATIONS DES CAPITAUX PROPRES

en €	CAPITAL	PRIMES LIES AU CAPITAL	RESERVES	RESULTAT	TOTAL
01-01-2009	**109 353**	**4 931 050**	**-4 324 472**		**715 932**
Augmentation de capital	1 050	64 400			65 450
Résultat de la période N				-1 509 687	-1 509 687
Emprunt Obligataire Convertible			2 656 392		2 656 392
31-12-2009	**110 403**	**4 995 450**	**-1 668 080**	**-1 509 687**	**1 928 087**
Affectation du résultat N-1			-1 509 687	1 509 687	
Augmentation de capital	119 918	10 590 751			10 710 669
Résultat de la période N				-4 085 801	-4 085 801
Paiements en actions			38 200		38 200
Emprunt Obligataire Convertible			-2 700 000		-2 700 000
31-12-2010	**230 321**	**15 586 201**	**-5 839 567**	**-4 085 801**	**5 891 155**
Affectation du résultat N-1			-4 085 801	4 085 801	
Augmentation de capital		14 700			14 700
Résultat de la période N				-5 246 578	-5 246 578
Paiements en actions			266 256		266 256
31-12-2011	**230 321**	**15 600 901**	**-9 659 112**	**-5 246 578**	**925 533**

4. TABLEAUX DE FLUX DE TRESORERIE

en €	Note	Période de 12 mois close le 31-12-2011	31-12-2010	31-12-2009
Résultat net		-5 246 578	-4 085 801	-1 509 687
Elimination des amortissements et provisions		197 616	161 283	203 540
Charges et produits calculés liés aux paiements en actions	5.17	266 256	38 200	
Autres charges et produits calculés		7 301	-12 769	-25 362
Charges et produits financiers		-11 525	-21 504	18 999
Quote part de subvention et cessions d'immobilisations			213	8 929
Capacité d'autofinancement		**-4 786 929**	**-3 920 378**	**-1 303 580**
Clients et comptes rattachés				23 539
Autres actifs courants	5.7	143 313	-578 230	176 121
Fournisseurs et comptes rattachés	5.14	-212 879	157 929	-410 589
Autres passifs courants		-16 731	161 749	-133 684
Variation du Besoin en fonds de roulement lié à l'activité		**-86 298**	**-258 552**	**-344 613**
Flux net de trésorerie lié aux activités opérationnelles		**-4 873 227**	**-4 178 930**	**-1 648 193**
Investissements de l'exercice		-60 023	-244 562	-96 900
Cessions d'immobilisations				
Variation des actifs financiers		-21 000	-19 000	
Autres actifs financiers (DAT)	5.8	5 026 546	-4 013 734	-1 012 751
Flux net de trésorerie lié aux activités d'investissement		**4 945 523**	**-4 277 296**	**-1 109 651**
Augmentation de capital	5.11	14 700	10 710 669	2 721 842
Nouveaux emprunts - Avances remboursables	5.12	343 648	164 489	440 746
Remboursements d'emprunts - Avances remboursables		-192 500	-2 865 258	-128 944
Intérêts financiers	5.19	11 525	11 629	-9 124
Flux net de trésorerie lié aux activités de financement		**177 373**	**8 021 528**	**3 024 520**
Flux de trésorerie nette		**249 669**	**-434 698**	**266 677**
Trésorerie à l'ouverture	5.10	648 867	1 083 564	816 887
Trésorerie à la clôture		898 523	648 867	1 083 564
Flux de trésorerie nette		**249 669**	**-434 698**	**266 677**

5. NOTES ANNEXES AUX ETATS FINANCIERS

5.1 La société

Créée en 2003, la société NANOBIOTIX SA est spécialisée dans la nanomédecine qui associe la nanotechnologie et la biologie moléculaire pour développer nanoXray™— une plateforme technologique prévue pour être "activée "et " désactivée " à l'extérieur du corps dans le but de traiter sélectivement une variété de cancers de manière sûre et non invasive.

5.2 Date de première application des IFRS

Bien que ne répondant pas aux conditions d'application du règlement n°1606/2002 du Conseil Européen adopté le 19 juillet 2002 (publication des comptes consolidés des sociétés cotées sur un marché réglementé, selon les normes IFRS — International Financial Reporting Standards — à compter des exercices ouverts 1er janvier 2005), Nanobiotix a choisi de fournir, sur une base volontaire, une information financière préparée selon le référentiel IFRS.

Les comptes présentés ci-dessous ont été préparés en application de la norme IFRS1 « Première adoption des Normes Internationales d'information financière ». Ces comptes constituent un jeu de comptes supplémentaire par rapport aux comptes sociaux historiques de la Société qui sont établis selon les principes comptables français.
La Société a considéré pour le seul besoin des informations financières que la date de transition est le 1er janvier 2009.

5.3 Principes et méthodes comptables

5.3.1 Base de préparation des états financiers

Ces comptes, arrêtés par le Directoire du 6 avril 2012, sont établis en conformité avec les IFRS telles qu'adoptées dans l'Union Européenne. Ils sont également conformes aux normes et interprétations adoptées par l'IASB à la même date. Ces dernières sont disponibles sur le site Internet de la Commission européenne :
http://ec.europa.eu/internal_market/accounting/ias/index_fr.htm
Ces comptes ne sont pas soumis à l'approbation de l'assemblée générale.

La norme IFRS 1 prévoit des exceptions à l'application rétrospective des normes IFRS à la date de transition ; celles retenues par la Société sont les suivantes :

- Concernant IAS 19 « Avantages au personnel», il a été choisi de comptabiliser en capitaux propres tous les écarts actuariels cumulés à la date de transition aux IFRS.
- L'option de réévaluation des immobilisations à leur juste valeur n'a pas été retenue à la date de transition.

Les états financiers sont présentés en euros.

Des arrondis sont faits pour le calcul de certaines données financières et autres informations contenues dans ces comptes. En conséquence, les chiffres indiqués sous forme de totaux dans certains tableaux peuvent ne pas être la somme exacte des chiffres qui les précèdent.

Le principe de continuité d'exploitation a été retenu par le Directoire compte tenu des éléments suivants:

- La situation déficitaire historique de la société s'explique par le caractère innovant des produits développés impliquant ainsi une phase de recherche et de développement de

plusieurs années. Au cours de l'exercice 2011, forte de ses données précliniques, la société est entrée dans une phase de test clinique de sa technologie ;

- La trésorerie disponible au 31 décembre 2011 de 0,9M€, les versements attendus à la suite du remboursement du CIR 2011 pour 1,1M€ et de l'obtention d'une aide remboursable OSEO de 1M€ euros notifiée à la société en novembre 2011, une augmentation de capital réalisée début mars 2012 pour un produit brut de 1M€, ainsi qu'une émission d'obligations remboursables en actions proposée à l'AG prévue le 26 avril 2012 pour un montant total de 2,5M€ devraient permettre à la société de couvrir ses besoins de trésorerie jusqu'à la fin du mois de septembre 2012.
- Afin de couvrir les besoins, le Directoire a d'ores et déjà pris les mesures suivantes pour assurer le financement nécessaire au-delà de septembre 2012 : (i) préparation d'une introduction en bourse des actions de la société sur le marché Euronext Paris avec une levée de fonds concomitante au premier semestre 2012, ces capitaux devant permettre à la société de poursuivre ses activités, (ii) poursuite d'une recherche d'investisseurs dans le cadre d'un placement privé au cas où les conditions de marché ne permettraient pas de réaliser l'introduction en bourse envisagée et (iii) poursuite d'une recherche en vue de conclure des accords industriels relatifs à l'utilisation des licences et brevets détenus par la société.

Les états financiers sont préparés selon la convention du coût historique, à l'exception des actifs financiers évalués à leur juste valeur. L'établissement des états financiers selon les principes IFRS nécessite d'effectuer des estimations et de formuler des hypothèses qui affectent les montants et les informations fournies dans les états financiers. Les résultats réels peuvent s'avérer sensiblement différents de ces estimations en fonction d'hypothèses ou de conditions différentes et le cas échéant, une analyse de sensibilité peut être mise en œuvre si elle présente un caractère significatif. Les principaux jugements et estimations sont décrits dans la note 5.3.17.

Les nouvelles normes, révisions et interprétations publiées d'application obligatoire à compter du 1er janvier 2011 sont sans effet significatif sur les comptes consolidés au 31 décembre 2011. Il s'agit des normes suivantes :

- L'ensemble des normes amendées dans le cadre de l'amélioration annuelle 2010 des IFRS,
- Amendement IAS 32, « Classement des émissions de droits »,
- Amendement IFRIC 14, « Paiement d'avance d'exigences de financement minimal »,
- IAS 24 révisée, « Information relative aux parties liées »,
- IFRIC 19, « Extinction de passifs financiers au moyen d'instruments de capitaux propres ».

Par ailleurs, la Société n'a pas appliqué de façon anticipée les dernières normes et interprétations publiées dont l'application ne sera obligatoire qu'au titre des exercices ouverts postérieurement au 1er janvier 2011. Il s'agit des normes et interprétations :

- IFRS 9, « instruments financiers »,
- Amendement IFRS 7, « informations à fournir : transferts d'actifs financiers »,
- Amendement IAS 12, « impôt différé : recouvrement des actifs sous-jacents »,
- IFRS 13, « évaluation à la juste valeur »,
- IFRS 10, « états financier consolidés »,
- IFRS 11, « partenariats »,
- IFRS 12, « informations à fournir sur les participations dans d'autres entités »,
- IAS 27 révisée, « états financiers individuels »,
- IAS 28 révisée, « participations dans des entreprises associées et des co-entreprises »,
- IAS 19 révisée, « Avantages au personnel »,
- Amendement IAS 1, « Présentation des autres éléments du résultat global »,
- Amendement IFRS 1 « Hyperinflation grave et suppression des dates d'application ferme pour les premiers adoptants »

- IFRIC 20 « Frais de déblaiement engagés pendant la phase de de production d'une mine à ciel ouvert ».

La direction prévoit que l'application de ces normes n'aura pas d'impact significatif sur les états financiers.

5.3.2 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.

5.3.2.1 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 :

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

En application de cette norme, la société a comptabilisé jusqu' au 31 décembre 2011 l'ensemble de ses dépenses de recherche et développement en charges. En effet, la société considère que la faisabilité technique de ses projets de développement n'est démontrée qu'au moment de la délivrance des autorisations nécessaires à la commercialisation de ses produits, qui correspond également au moment où la quasi totalité des frais de développement ont été engagés.

5.3.2.2. Brevets

Les coûts relatifs aux dépôts de brevets en cours de validité, engagés par la société jusqu'à l'obtention de ces derniers, sont comptabilisés en charges, en cohérence avec la position retenue pour la comptabilisation des frais de recherche et de développement.

5.3.2.3 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 de 1 an.

5.3.3 Immobilisations corporelles

Les immobilisations corporelles sont enregistrées à leur coût d'acquisition. 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 immobilisations corporelles sont amorties selon la méthode linéaire sur la durée de vie estimée des biens.

Les durées d'amortissement retenues sont les suivantes :

- Agencements de bureau : 9 à 10 ans,
- Matériel de laboratoire : 3 à 5 ans,
- Matériel de bureau et informatique : 3 ans
- Mobilier de bureau : 5 à 10 ans.

5.3.4 Actifs financiers

Les immobilisations financières comprennent les actifs disponibles à la vente, les actifs détenus jusqu'à leur échéance, les prêts et les créances et la trésorerie et équivalents de trésorerie.

L'évaluation et la comptabilisation des actifs et passifs financiers sont définies par la norme IAS 39 « Instruments financiers : comptabilisation et évaluation ».

5.3.4.1. Actifs disponibles à la vente

Les actifs disponibles à la vente comprennent principalement des valeurs mobilières ne répondant pas à la définition des autres catégories d'actifs financiers. Ils sont évalués à leur juste valeur et les variations de valeur sont enregistrées dans les capitaux propres.

La juste valeur correspond au prix de marché pour les titres cotés ou à une estimation de la valeur d'utilité pour les titres non cotés, déterminée en fonction des critères financiers les plus appropriés à la situation particulière de chaque titre. Lorsqu'il existe une indication objective de la dépréciation de ces titres, la perte cumulée qui a été comptabilisée en capitaux propres est constatée en résultat.

5.3.4.2. Actifs détenus jusqu'à leur échéance

Ces titres sont exclusivement des titres à revenus fixes ou déterminables et à échéances fixées, autres que les prêts et créances, et que la société a l'intention et la capacité de conserver jusqu'à l'échéance. Après leur comptabilisation initiale à leur juste valeur, ils sont évalués et comptabilisés au coût amorti selon la méthode du taux d'intérêt effectif (« TIE »).

Les actifs détenus jusqu'à leur échéance font l'objet d'un suivi d'indication objective de dépréciation. Un actif financier est déprécié si sa valeur comptable est supérieure à sa valeur recouvrable estimée lors des tests de dépréciation. La perte de valeur est enregistrée en compte de résultat.

5.3.4.3 Prêts et Créances

Cette catégorie inclut les créances rattachées à des participations, les autres prêts et créances et les créances commerciales.

Ces instruments sont initialement comptabilisés à la juste valeur puis au coût amorti calculé à l'aide du TIE. Les créances à court terme sans taux d'intérêt déclaré sont évaluées au montant de la facture d'origine à moins que l'application d'un taux d'intérêt implicite n'ait un effet significatif.

Pour les prêts et créances à taux variable, une réestimation périodique des flux de trésorerie, afin de traduire l'évolution des taux d'intérêt du marché, modifie le taux d'intérêt effectif et par conséquent la valorisation du prêt ou de la créance.

Les prêts et créances font l'objet d'un suivi d'indication objective de dépréciation. Un actif financier est déprécié si sa valeur comptable est supérieure à sa valeur recouvrable estimée lors

des tests de dépréciation. La perte de valeur est enregistrée en compte de résultat.

Les prêts et créances comprennent aussi les dépôts et cautionnements, classés au bilan en immobilisations financières.

5.3.4.4. Actifs à la juste valeur par le compte de résultat

Les actifs considérés comme détenus à des fins de transaction comprennent les actifs que la société a l'intention de revendre dans un terme proche afin de réaliser une plus-value, qui appartiennent à un portefeuille d'instruments financiers gérés ensemble et pour lequel il existe une pratique de cession à court terme. Les actifs de transaction peuvent aussi comprendre des actifs volontairement classés dans cette catégorie, indépendamment des critères énumérés ci-dessus (option « fair value »).

5.3.5. Valeur recouvrable des actifs non courants

Les actifs corporels et incorporels ayant une durée de vie déterminée sont soumis à un test de dépréciation lorsque la recouvrabilité de leur valeur comptable est mise en doute. Une perte de valeur est comptabilisée à concurrence de l'excédent de la valeur comptable sur la valeur recouvrable de l'actif. La valeur recouvrable d'un actif correspond à sa juste valeur diminuée des coûts de cession ou sa valeur d'utilité, si celle-ci est supérieure.

5.3.6 Trésorerie, équivalents de trésorerie et autres actifs financiers

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.

Les titres de placement à court terme facilement convertibles en un montant de trésorerie connu et soumis à un risque négligeable de changement de valeur sont comptabilisés en trésorerie et équivalent de trésorerie. Ils sont évalués à la juste valeur et les variations de valeur sont enregistrées en résultat financier.

Les titres de placement à court terme ne répondant pas aux caractéristiques énoncées ci-dessus ou comportant une pénalité de sortie anticipée rendant la rémunération moins avantageuse qu'un placement de trois mois maximum répondant à la définition d'un équivalent de trésorerie sont comptabilisés en Autres actifs financiers. (Se référer à la note 5.8)

5.3.7. Capital

Les actions ordinaires et de préférence sont classées dans les capitaux propres. Les coûts des opérations en capital directement attribuables à l'émission d'actions ou d'options nouvelles sont comptabilisés dans les capitaux propres en déduction des produits de l'émission.

5.3.8 Paiements fondés sur des actions

Depuis sa création, la société a mis en place plusieurs plans de rémunération dénoués en instruments de capitaux propres sous la forme d'options de souscription d'actions attribués à des salariés de la société.

La société a appliqué la norme IFRS 2 à l'ensemble des instruments de capitaux propres octroyés à des salariés depuis 2006.

En application de la norme IFRS 2, le coût des transactions réglées en instruments de capitaux propres est comptabilisé en charge en contrepartie d'une augmentation des capitaux propres sur la période au cours de laquelle les droits à bénéficier des instruments de capitaux propres sont acquis.

La juste valeur des options de souscription d'actions octroyées aux employés est déterminée par application du modèle Black-Scholes de valorisation d'options comme décrit en note 5.17.

5.3.9. Evaluation et comptabilisation des passifs financiers

5.3.9.1. Passifs financiers au coût amorti

Les emprunts et autres passifs financiers sont évalués initialement à la juste valeur puis au coût amorti, calculé à l'aide du taux d'intérêt effectif (« TIE »).

Les frais de transaction qui sont directement attribuables à l'acquisition ou à l'émission d'un passif financier viennent en diminution de ce passif financier. Ces frais sont ensuite amortis actuariellement sur la durée de vie du passif, sur la base du TIE. Le TIE est le taux qui égalise le flux attendu des sorties de trésorerie futures à la valeur nette comptable actuelle du passif financier afin d'en déduire son coût amorti.

5.3.9.2. Passifs à la juste valeur par le compte de résultat

Les passifs à la juste valeur par le compte de résultat sont évalués à leur juste valeur.

5.3.10. Subventions et 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 5.14.2.

Les subventions sont comptabilisées lorsqu'il existe une assurance raisonnable que :

- la société se conformera aux conditions attachées aux subventions et,
- les subventions seront reçues.

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. Se référer à la note 5.3.12.2.

Une subvention publique à recevoir soit en compensation de charges ou de pertes déjà encourues, soit à titre de soutien financier immédiat à la société sans coûts futurs liés, est comptabilisée en produits de l'exercice au cours duquel la créance devient acquise.

5.3.11. Provisions

5.3.11.1. - Provisions pour risques et charges

Les provisions pour risques et charges correspondent aux engagements résultant de litiges et risques divers, dont l'échéance et le montant sont incertains, auxquels la société peut être confrontée dans le cadre de ses activités.
Une provision est comptabilisée lorsque la société a une obligation juridique ou implicite envers un tiers résultant d'un évènement passé dont il est probable ou certain qu'elle provoquera une sortie de ressources au bénéfice de ce tiers, sans contrepartie au moins équivalente attendue de

celui-ci, et que les sorties futures de liquidités peuvent être estimées de manière fiable.
Le montant comptabilisé en provision est la meilleure estimation de la dépense nécessaire à l'extinction de l'obligation, actualisée si nécessaire à la date de clôture.

5.3.11.2. Engagement de retraite

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.

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.

5.3.12. Produits des activités ordinaires

5.3.12.1. Chiffre d'affaires

Le chiffre d'affaires de la société résulte de la vente de licences et des services associés telles que les formations des employés de la société cliente dans le cadre d'un transfert de technologie. Ces derniers sont comptabilisés à la réalisation des « milestones ».

Le chiffre d'affaires correspond à la juste valeur de la contrepartie reçue ou à recevoir au titre des licences ou des prestations vendues par la société. Le chiffre d'affaires figure net de la taxe sur la valeur ajoutée et des rabais et des remises.

La société comptabilise des produits lorsque le montant peut être évalué de façon fiable, qu'il est probable que les avantages économiques futurs bénéficieront à la société et que les critères spécifiques sont remplis pour l'activité de la société.

5.3.12.2. Autres produits

- Subventions : Depuis sa création, la société reçoit, en raison de son caractère innovant, un certain nombre d'aides ou subventions de l'Etat ou des collectivités publiques destinées à financer son fonctionnement ou des recrutements spécifiques. Les subventions sont comptabilisées en produits au fur et à mesure de l'engagement des charges associées et indépendamment des encaissements.
- Crédit d'impôt recherche : Des crédits d'impôt recherche sont octroyés aux entreprises par l'Etat français afin de les inciter à réaliser des recherches d'ordre technique et scientifique.

Les entreprises qui justifient des dépenses remplissant les critères requis (dépenses de recherche localisées en France ou, depuis le 1er janvier 2005, au sein de l'Union Européenne ou dans un autre Etat partie à l'accord sur l'Espace Economique Européen et ayant conclu avec la France une convention fiscale contenant une clause d'assistance administrative) bénéficient d'un crédit d'impôt qui peut être utilisé pour le paiement de l'impôt sur les sociétés dû au titre de l'exercice de réalisation des dépenses et des trois exercices suivants ou, le cas échéant, être remboursé pour sa part excédentaire. La société n'ayant pas payé d'impôt sur les sociétés depuis sa création, elle a reçu le remboursement par le Trésor Public du crédit d'impôt recherche des années 2009 et 2010 au cours de l'année suivant la clôture des exercices concernés. Comme pour les autres exercices, elle va demander le remboursement du crédit d'impôt recherche 2011. Le crédit d'impôt recherche restant à recevoir au titre de l'exercice 2011 s'élève à 1.122.597 €.

Ces financements sont comptabilisés en « Autres produits » sur l'exercice qui a enregistré les charges ou dépenses correspondantes.

5.3.13. Contrats de location

La société ne détient aucun contrat de location-financement au sens de la norme IAS 17.

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.

5.3.14. Impôt sur les bénéfices

Le Groupe est assujetti à l'impôt sur les bénéfices en France dans le cadre de ses activités.
Les impôts différés sont constatés selon la conception étendue et selon la méthode du report variable, pour toutes les différences temporelles 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'impôts différés correspondant principalement aux déficits reportables ne sont constatés que dans la mesure où il est probable qu'un bénéfice imposable futur sera disponible. Le Groupe doit faire appel à son jugement pour déterminer la probabilité de l'existence d'un bénéfice futur imposable. Compte tenu de son stade de développement, la société ne comptabilise pas les actifs nets d'impôts différés.

5.3.15 Information sectorielle

L'essentiel des coûts de recherche et développement et des frais généraux sont exposés en France.

Tous les actifs corporels de la société sont situés en France.

La répartition géographique du chiffre d'affaires enregistré au titre de l'exercice 2009 est la suivante:

- France : 94 K€ (Prestations de services)
- Malaisie : 1.805 K€ (Ventes de licences)

La société n'a pas réalisé de chiffre d'affaires au titre des exercices 2010 et 2011.

Pour les besoins de l'analyse géographique, la direction du Groupe alloue le chiffre d'affaires selon le lieu de la livraison des licences ou selon le lieu où la prestation de services est rendue.

Il est précisé que le CA présenté pour l'exercice 2009 a été réalisé avec un seul client.

5.3.16. 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 ».

5.3.17. Estimations et jugements comptables déterminants

Les estimations et les jugements, auxquels la direction procède dans la mise en œuvre des méthodes comptables décrites ci-avant, sont fondés sur les informations historiques et sur d'autres facteurs, notamment les anticipations d'événements futurs jugés raisonnables au vu des circonstances.

5.3.17.1 Valorisation des options de souscription d'actions

L'évaluation de la juste valeur des options de souscription d'actions octroyées à des employés est effectuée sur la base de modèles actuariels. Ces modèles requièrent l'utilisation par la société de certaines hypothèses de calcul telle que la volatilité attendue du titre.

5.3.17.2 Comptabilisation de l'impôt sur les sociétés

Le Groupe est assujetti à l'impôt sur les bénéfices en France dans le cadre de ses activités.
Les actifs d'impôts différés correspondant principalement aux déficits reportables ne sont constatés que dans la mesure où il est probable qu'un bénéfice imposable futur sera disponible.
Le Groupe doit faire appel à son jugement pour déterminer la probabilité de l'existence d'un bénéfice futur imposable.

5.4. Immobilisations incorporelles

L'évolution des immobilisations incorporelles s'analyse comme suit :

Immobilisations incorporelles en €	01-01-2009	Augmentations	Diminutions	31-12-2009
Licences	65 059			65 059
Logiciels	6 228	1 320		7 548
Total brut des immobilisations incorporelles	**71 287**	**1 320**		**72 607**
Licences	54 165	5 960		60 125
Logiciels	4 161	2 751		6 912
Total amortissements des immobilisations incorporelles	58 326	8 712		67 037
Total net des immobilsations incorporelles	**12 962**	**-7 392**		**5 570**

Immobilisations incorporelles en €	31-12-2009	Augmentations	Diminutions	31-12-2010
Licences	65 059			65 059
Logiciels	7 548	694		8 242
Total brut des immobilisations incorporelles	**72 607**	**694**		**73 301**
Licences	60 125	3 159		63 284
Logiciels	6 912	1 321		8 233
Total amortissements des immobilisations incorporelles	**67 037**	**4 479**		**71 517**
Total net des immobilsations incorporelles	**5 570**	**-3 785**		**1 785**

Immobilisations incorporelles en €	31-12-2010	Augmentations	Diminutions	31-12-2011
Licences	65 059			65 059
Logiciels	8 242	18 474		26 716
Total brut des immobilisations incorporelles	**73 301**	**18 474**		**91 775**
Licences	63 284	1 775		65 059
Logiciels	8 233	11 968		20 201
Total amortissements des immobilisations incorporelles	**71 517**	**13 743**		**85 260**
Total net des immobilsations incorporelles	**1 785**	**4 731**		**6 515**

En l'absence d'indices de perte de valeur au 31 décembre 2011, et conformément aux dispositions d'IAS 36, la société n'a pas procédé au test de perte de valeur sur les immobilisations incorporelles.

5.5. Immobilisations corporelles

L'évolution des immobilisations corporelles s'analyse comme suit :

Immobilisations corporelles en €	01-01-2009	Augmentations	Diminutions	31-12-2009
Agencements et installations	215 718			215 718
Matériels techniques	429 109	88 955	10 021	508 043
Matériel de bureau et informatique	161 171	6 625	2 012	165 784
Total brut des immobilisations corporelles	**805 998**	**95 580**	**12 033**	**889 545**
Agencements et installations	39 241	24 153		63 394
Matériels techniques	112 437	83 790	1 091	195 136
Matériel de bureau et informatique	63 824	29 308	2 012	91 120
Total amortissements des immobilisations corporelles	**215 502**	**137 251**	**3 103**	**349 650**
Total net des immobilisations corporelles	**590 495**	**-41 671**	**8 930**	**539 894**

Immobilisations corporelles en €	31-12-2009	Augmentations	Diminutions	31-12-2010
Agencements et installations	215 718			215 718
Matériels techniques	508 043	36 730		544 773
Matériel de bureau et informatique	165 784	207 138	22 162	350 760
Total brut des immobilisations corporelles	**889 545**	**243 868**	**22 162**	**1 111 251**
Agencements et installations	63 394	24 153		87 547
Matériels techniques	195 136	89 027		284 163
Matériel de bureau et informatique	91 120	32 526	21 949	101 697
Total amortissements des immobilisations corporelles	**349 650**	**145 706**	**21 949**	**473 407**
Total net des immobilisations corporelles	**539 894**	**98 162**	**213**	**637 844**

Immobilisations corporelles en €	31-12-2010	Augmentations	Diminutions	31-12-2011
Agencements et installations	215 718			215 718
Matériels techniques	544 773	27 751		572 524
Matériel de bureau et informatique	350 760	13 810		364 570
Total brut des immobilisations corporelles	**1 111 251**	**41 561**		**1 152 812**
Agencements et installations	87 547	24 163		111 710
Matériels techniques	284 163	92 248		376 411
Matériel de bureau et informatique	101 697	52 206		153 903
Total amortissements des immobilisations corporelles	**473 407**	**168 617**		**642 024**
Total net des immobilisations corporelles	**637 843**	**-127 056**		**510 787**

5.6. Immobilisations financières

Les actifs financiers non-courants sont principalement composés de dépôts de garantie versés dans le cadre du contrat de bail concernant les locaux parisiens de la société.

Immobilisations financières en €	01-01-2009	Augmentations	Diminutions	31-12-2009
Dépôts et cautionnements versés	23 162			23 162
Total brut des immobilisations financières	**23 162**			**23 162**

Immobilisations financières en €	31-12-2009	Augmentations	Diminutions	31-12-2010
Dépôts et cautionnements versés	23 162	19 000		42 162
Total brut des immobilisations financières	**23 162**	**19 000**		**42 162**

Immobilisations financières en €	31-12-2010	Augmentations	Diminutions	31-12-2011
Dépôts et cautionnements versés	42 162	21 000		63 162
Total brut des immobilisations financières	**42 162**	**21 000**		**63 162**

5.7. Autres actifs courants

Les autres actifs courants s'analysent comme suit :

Autres actifs courants en €	31-12-2011	31-12-2010	31-12-2009
Personnel et comptes rattachés	87	79	40
Crédit d'impôt recherche	1 122 597	943 362	680 002
Taxe sur la valeur ajoutée	171 780	395 214	116 208
Charges constatés d'avance	87 807	93 374	183 946
Subventions à recevoir	38 888	141 450	
Autres créances	13 173	4 166	19 218
Total des autres actifs courants	**1 434 331**	**1 577 644**	**999 414**

Les charges constatées d'avances correspondent essentiellement à des loyers et des primes d'assurance.

L'évolution du crédit d'impôt recherche au cours des trois derniers exercices se présente comme suit :

Créance à l'ouverture 01-01-2009	**781 954**
Produit	680 002
Paiement	-781 954
Créance à la clôture 31-12-2009	**680 002**
Produit	943 362
Paiement	-680 002
Créance à la clôture 31-12-2010	**943 362**
Produit	1 122 597
Paiement	-943 362
Créance à la clôture 31-12-2011	**1 122 597**

5.8 Autres actifs financiers

Les autres actifs financiers sont constitués aux clôtures 2009 et 2010 de dépôts à terme qui en raison des pénalités de sortie anticipée applicables en vertu des clauses contractuelles n'ont pas été retenus comme des équivalents de trésorerie. Il est précisé que la société n'a pas utilisé cette faculté de sortie anticipée.

Autres actifs financiers en €	31-12-2011	31-12-2010	31-12-2009
Comptes à terme		5 000 000	1 000 000
Intérêts courus sur comptes à terme		26 546	12 751
Total net		**5 026 546**	**1 012 751**

5.9 Instruments financiers inscrits au bilan et effet sur le résultat

Les normes comptables relatives aux instruments financiers ont été appliquées aux éléments ci-dessous :

Exercice Clos le 31 décembre 2011	Valeur au bilan	Juste valeur par résultat	Prêts et créances	Dette au coût amorti
Immobilisations financières	63 162		63 162	
Autres actifs courants	1 434 331		1 434 331	
Trésorerie et équivalents de trésorerie	898 523	898 523		
Total	**2 396 017**	**898 523**	**1 497 494**	**-**
Dettes financières - part non courante	526 766			526 766
Dettes financières - part courante	295 443			295 443
Dettes fournisseurs et comptes rattachés	399 822			399 822
Total	**1 222 031**	**-**	**-**	**1 222 031**

Exercice Clos le 31 décembre 2010	Valeur au bilan	Juste valeur par résultat	Prêts et créances	Dette au coût amorti
Immobilisations financières	42 162		42 162	
Autres actifs courants	1 577 644		1 577 644	
Autres actifs financiers	5 026 546	5 026 546		
Trésorerie et équivalents de trésorerie	648 867	648 867		
Total	**7 295 219**	**5 675 413**	**1 619 806**	**-**
Dettes financières - part non courante	473 899			473 899
Dettes financières - part courante	189 861			189 861
Dettes fournisseurs et comptes rattachés	612 701			612 701
Total	**1 276 461**	**-**	**-**	**1 276 461**

Exercice Clos le 31 décembre 2009	Valeur au bilan	Juste valeur par résultat	Prêts et créances	Dette au coût amorti
Immobilisations financières	23 162		23 162	
Autres actifs courants	999 414		999 414	
Autres actifs financiers	1 012 751	1 012 751		
Trésorerie et équivalents de trésorerie	1 083 564	1 083 564		
Total	**3 118 891**	**2 096 315**	**1 022 576**	**-**
Dettes financières - part non courante	500 317			500 317
Dettes financières - part courante	186 795			186 795
Dettes fournisseurs et comptes rattachés	454 772			454 772
Total	**1 141 885**	**-**	**-**	**1 141 885**

Juste valeur par résultat en €	Exercice clos le 31 décembre		
	2011	2010	2009
Pertes sur équivalents de trésorerie			
Coût de l'endettement financier brut	-30 768	-17 668	-24 137
Revenus sur équivalents de trésorerie	11 525	28 272	13 789
Total juste valeur par résultat	**-19 243**	**10 604**	**-10 347**

5.10. Trésorerie et équivalents de trésorerie

Les montants présentés en "Trésorerie et équivalents de trésorerie" sont constitués de dépôts bancaire à court-terme non rémunérés.
Ces dépôts respectent les conditions de classification en trésorerie et équivalent de trésorerie décrite dans la note 5.3.6.

5.11. Capital

5.11.1 Capital émis

Le capital social est fixé au 31 décembre 2011 à la somme de 230.321 euros. Il est divisé en 1.535.476 actions entièrement souscrites et libérées d'un montant nominal de 0,15 €.

Ce nombre s'entend hors BSA et BCE octroyés aux dirigeants, aux salariés ou aux membres du Conseil de surveillance.

Le tableau ci-dessous présente l'historique du capital de la société depuis sa création :

Date	Nature des Opérations	Capital	Prime d'émission *	Nombre d'actions créées	Nombre d'actions total	Valeur nominale	Capital social
4-mars-03	Constitution	7 500		1 000	1 000	7,50	7 500
27-mai-04	Emission en numéraire	29 303		3 907	4 907	7,50	36 803
27-mai-04	Emission en numéraire	968	19 028	129	5 036	7,50	37 770
27-mai-04	Emission en numéraire	1 208	48 799	161	5 197	7,50	38 978
27-mai-04	Emission en numéraire	15	1 485	2	5 199	7,50	38 993
27-mai-04	Emission en numéraire	165	19 835	22	5 221	7,50	39 158
27-mai-04	Emission en numéraire	968	119 028	129	5 350	7,50	40 125
27-mai-04	Division du nominal par 50			262 150	267 500	0,15	40 125
29-mars-05	Emission en numéraire d'ABSA P (BSA 04 et BSA 05)	6 863	318 004	45 756	313 256	0,15	46 988
2-nov.-05	Emission en numéraire d'ABSA P (BSA ratchet 07)	5 654	319 268	37 694	350 950	0,15	52 643
24-oct.-06	Emission d'ABSA P2 (BSA 10A)	3 232	198 214	21 545	372 495	0,15	55 874
24-oct.-06	Emission d'ABSA P2 (BSA 10B)	40 424	2 759 598	269 492	641 987	0,15	96 298
29-mai-08	Emission en numéraire actions ordinaires	1 122	96 990	7 478	649 465	0,15	97 420
29-mai-08	Emission en numéraire d'ABSA P3 (BSA 11)	11 433	988 573	76 220	725 685	0,15	108 853
11-juin-08	Exercice de BSA 02	201	10 798	1 338	727 023	0,15	109 053
11-juin-08	Exercice de BSA 09	300	18 400	2 000	729 023	0,15	109 353
15-juin-09	Exercice de BSA 09	1 050	64 400	7 000	736 023	0,15	110 403
26-mars-10	Exercice de BSA 01	260	14 010	1 736	737 759	0,15	110 664
26-mars-10	Exercice de BSA 02	401	21 595	2 676	740 435	0,15	111 065
13-avr.-10	Emission en numéraire ABSA P4' (BSA 13A)	30 868	2 669 070	205 788	946 223	0,15	141 933
13-avr.-10	Emission en numéraire ABSA P4 (BSA 13B/14)	87 670	8 094 882	584 468	1 530 691	0,15	229 604
15-juin-10	Emission en numéraire actions ordinaires	718	66 272	4 785	1 535 476	0,15	230 321

** Montant brut avant imputation des frais liés aux émissions.*

Il a été créé par la société quatre catégories d'actions de préférence: les actions P1 (anciennement dénommées « P »), les actions P2, les actions P3 et les actions P4 et P4'. Sauf disposition expresse, les droits des actions de préférence P1, P2, P3, P4 et P4' désignées conjointement sous le terme générique d'actions « P », sont similaires.

Les titulaires d'au moins 40.000 actions P, sans distinction de catégories, ont le droit individuel, une fois par an, de faire diligenter un audit technique, comptable, financier ou commercial et disposent d'un droit d'information renforcé, sans préjudice du droit d'information accordé par la loi et les statuts de la Société.

Les titulaires d'actions P bénéficient d'un droit préférentiel successif sur le produit de la vente des actions ou la répartition du boni de liquidation.
Enfin, les sociétés Cap Decisif, Amorçage Rhône Alpes, Matignon Investissement et Gestion, OTC Asset Management, Sudinnova et Masseran Gestion tous titulaires d'actions P ont chacun le droit de nommer un membre du conseil.

5.11.2. Titres donnant accès au capital

La société a émis les plans de bons de souscription d'actions (BSA) et les plans de Bons de souscription de Parts de créateurs d'Entreprises (BSPCE) suivants :

Type	Date de création	Prix d'exercice	Période de souscription	Notes	Total créé	Solde exerçable au 31-12-2009	31-12-2010	31-12-2011
Bons de souscription d'actions								
BSA 01	29-03-2005	8,22	01/05/2005 - 31/03/2010	a	3 336	1 600		
BSA 02	29-03-2005	8,22	01/04/2007 - 31/03/2010	b	5 352	1 338		
BSA 03	29-03-2005	8,22	01/04/2008 - 31/03/2010	c	5 349	5 349		
BSA09	24-10-2006	10,39	24/10/2008 - 31/12/2012	d	15 000	5 000	5 000	5 000
BSA 10A	24-10-2006	0,15	24/10/2008 - 09/10/2010	e	21 545	21 545		
BSA 10B	24-10-2006	0,15	24/10/2008 - 09/10/2010	e	269 492	269 492		
BSA 11	29-05-2008	0,15	29/05/2008 - 29/05/2012	e	76 220	76 220	76 220	76 220
BSA 12	13-04-2010	14,00	13/04/2010 - 31/12/2016	f	21 150			
BSA13A	13-04-2010	0,15	13/04/2010 - 12/04/2014	e	205 788		205 788	205 788
BSA 13B	13-04-2010	0,15	13/04/2010 - 12/04/2014	e	584 468		584 468	584 468
BSA 14	13-04-2010	0,15	13/04/2013 - 30/09/2013	g	584 468		584 468	584 468
BSA15	23-06-2011	14,00	23/06/2011 - 31/12/2016	h	13 500			10 500
BSA16	23-06-2011	14,00	23/06/2011 - 31/12/2016	i	7 000			7 000
Bons de souscriptions de parts de créateurs d'entreprise								
BCE 01	29-03-2005	8,22	avant le 31/03/2010	j	20 000	20 000		
BCE02	24-10-2006	10,39	avant le 31/12/2012	k	100 000	100 000	100 000	100 000
BCE03	24-10-2006	10,39	avant le 31/12/2012	l	20 000	14 383	14 383	14 383
BCE04	13-04-2010	14,00	avant le 31/12/2016	m	20 000		20 000	20 000
BCE05	13-04-2010	14,00	avant le 31/12/2016	n	77 361		77 361	77 361
BCE06	13-04-2010	14,00	avant le 31/12/2016	o	41 502		41 502	41 502
Total En Cours					**2 296 493**	**514 927**	**1 709 190**	**1 726 690**

a) BSA 01

La société a émis au cours de l'exercice 2005 un plans de bons de souscription d'actions BSA 01. Ces BSA 1 ont été émis au prix de 0,10 € conférant à leurs titulaires le droit de souscrire à 1 action nouvelle de la société pour un prix de souscription unitaire de 8,22 € pour un BSA1. Les BSA 01 pouvaient être exercés, en une ou plusieurs fois, du 1er mai 2005 au 31 mars 2010.

b) BSA 02

La société a émis au cours de l'exercice 2005 un plans de bons de souscription d'actions BSA 02. Ces BSA2 ont été émis au prix de 0,10 € conférant à leurs titulaires le droit de souscrire à 1 action nouvelle de la société pour un prix de souscription unitaire de 8,22 € pour un BSA 02 ;
Les BSA 02 pouvaient être exercés, en une ou plusieurs fois, du 1er avril 2007 au 31 mars 2010, sous réserve de deux conditions cumulatives liées d'une part, à la présence des titulaires ou au maintien de leur mandat et d'autre part, à un niveau de valorisation minimum en cas de survenance de certains événements juridiques.

c) BSA 03

La société a émis au cours de l'exercice 2005 un plans de bons de souscription d'actions BSA 03 conférant à leurs titulaires le droit de souscrire à 1 action nouvelle de la société pour un prix de souscription unitaire de 8,22 € à concurrence d'une action pour un BSA 03 ;
Les BSA 03 pouvaient être exercés, en une ou plusieurs fois, du 1er avril 2008 au 31 mars 2010, sous réserve que deux conditions cumulatives liées à la présence des bénéficiaires et à un niveau de valorisation minimum de la société. Aucun des ces BSA 03 n'a été exercé.

d) BSA 09

L'assemblée générale du 24/10/2006 a autorisé le Directoire à émettre un nombre maximum de 15.000 BSA 09 au prix de 0,10 € conférant à leurs titulaires le droit de souscrire 1 action ordinaire nouvelle de la société pour un prix de souscription unitaire de 10,39, à concurrence d'une action pour un BSA 09 au profit des membres du conseil de surveillance et d'indépendant.
Le directoire a procédé dans ce cadre à quatre attributions de BSA 09 portant sur un nombre total de 14 000 BSA 09 dont la période d'exercice court du du 1er avril 2008 au 31 décembre 2012, sous réserve d'une condition liée à une valorisation minimum de la société à l'occasion de certains évènements juridiques.
2000 BSA 09 ont été exercés en 2008 et 7000 l'ont été en 2009.

e) BSA10A, BSA10B, BSA11, BSA13A et BSA13B (Bons de souscriptions antidilutifs)

La société a émis à l'occasion d'augmentations de capital au cours des exercices 2005, 2006, 2008 et 2010 7 plans de bons de souscription d'actions "Weighted average ratchets", attachés à des actions de préférence.

Ces bons sont exerçables pendant 4 à 10 ans et deviennent automatiquement caducs en cas d'introduction en bourse de la société. Ils ne peuvent être exercés qu'en cas de survenance d'une augmentation de capital réservée au cours de laquelle seraient proposées des actions à un prix inférieur à celui de l'action auquel ils sont attachés.

L'analyse menée sur ces bons de souscription au regard d'IAS 32 a conclu à l'impossibilité de qualifier ces bons de souscription en instruments de capitaux propres étant donné la variabilité du nombre d'action exerçables et du montant de trésorerie remis en échange.

La valorisation de ces bons de souscriptions doit prendre en compte la probabilité de baisse de la valeur de l'action, la probabilité d'occurrence d'une augmentation de capital, ainsi que la probabilité d'occurrence d'une introduction en bourse.
Etant donné l'augmentation constante du cours de l'action de la société constatée lors des tours de financement intervenus depuis sa création, et la probabilité grandissante d'occurrence d'une introduction en bourse rendant l'ensemble de ces bons caducs, il a été considéré que la valeur de ces bons était proche de 0.
Aucun montant n'a donc été inscrit en passifs financiers au titre de ces instruments dérivés.

Les BSA 10A sont devenus caducs le 24 octobre 2010.
Les BSA 11 non exercés deviendront caducs à compter du 29 mai 2011.
Le BSA 13 A et B deviendront caducs à la plus rapprochée des dates suivantes : une introduction sur un marché réglementé ou le 12 avril 2014.

f) BSA 12

L'assemblée générale du 13/04/2010a autorisé, le Directoire à émettre un nombre global de 21.150 BSA 12 au prix de 0,10 € conférant à leurs titulaires le droit de souscrire à 1 action ordinaire nouvelle de la société pour un BSA12 au profit des membres du conseil de surveillance et d'indépendant sous réserve de conditions de vente des Titres de la Société ou d'accord avec un industriel
Aucun de ces BSA 12 n'a été effectivement souscrit.

g) BSA 14

La société a émis au cours de l'exercice 2010 un plans de bons de souscription d'actions BSA 14 pouvant être exercés à partir du 13 avril 2013 et jusqu'au 30 septembre 2013, si au 13 avril 2013 les deux conditions cumulatives suivantes sont satisfaites : constatation de l'échec d'un essai clinique et absence de conclusion d'un accord avec un Industriel ou de réalisation d'une vente des Titres de la Société.

h) BSA 15

L'assemblée générale du 23 juin 2011 a autorisé le Directoire à émettre un maximum de 13 500 BSA 15 pouvant être exercés par leur titulaires par tiers pour la première fois à partir du 1er janvier 2012, puis du 1er janvier 2013 et enfin du 1er janvier 2014 et jusqu'au 31 décembre 2016, au cours des périodes fixées par le Directoire; si au titre de chaque année civile qui précède l'ouverture de la période d'exercice, ils ont été présents à au moins ¾ des les réunions du conseil de surveillance pour les attributaires membres du conseil de surveillance ou si leur convention de conseil est demeuré en vigueur pour les attributaires qui ont conclu avec la

société un contrat de consultant.
Au 31 décembre 2011, seuls 10 500 BSA 15 avaient été effectivement souscrits.

i) BSA 16

Faisant usage de l'autorisation conférée par l'assemblée générale du 23 juin 2011, le Directoire a procédé en novembre 2011 à l'attribution d'un plan portant sur 7000 bons de souscription d'actions BSA 16 pouvant être exercés par leur titulaires jusqu'au 31 décembre 2016, au cours des périodes fixées par le Directoire en cas de survenance soit d'une vente de titres de la Société, soit de conclusion d'un accord avec un industriel générateur d'un apport de trésorerie minimum.

j) BCE 01

L'assemblée générale du 29 mars 2005 a procédé à l'attribution d'un plan de bons de créateurs d'entreprises, 20.000 BCE 01 conférant à leurs titulaires le droit de souscrire à 20.000 actions nouvelles de la société pour un prix de souscription unitaire de 8,22 €, à concurrence d'une action pour un BCE 01.
Les BCE 01 seront exerçables sous réserve que le Conseil de surveillance constate à la majorité des ¾ de ses membres la réalisation des deux conditions suivantes :

- Obtention d'une subvention et/ou contrat avec un industriel

1er cas : conclusion d'un contrat commercial d'un minimum de 50.000 € et obtention d'une subvention. La condition sera satisfaite si le montant cumulé d'une fois et demi le contrat et de la subvention est supérieur à 300.000 €.
2eme cas : Conclusion d'un contrat commercial supérieur à 230.000 €.
La condition sera satisfaite si le protocole d'accord est signé.

- Réalisation de l'une des deux conditions suivantes :

(i) Dépôt d'une demande brevet portant sur des nanoparticules activables par plusieurs champs en vue de générer un effet ou plusieurs effets thérapeutiques et/ou diagnostique).
(ii) Obtention des premiers Milestones du programme nanoXRay ;

Les BCE seront exerçables, en une ou plusieurs fois, à compter de ce jour et jusqu'au 31 mars 2010, par exception, les BCE ne seront plus exerçables dès lors que leur titulaire aura cédé l'ensemble des actions de la Société qu'il détient ;

k) BCE 02

L'assemblée générale du 24 octobre 2006 a procédé à l'attribution d'un plan de bons de créateurs d'entreprises BCE 02 portant sur un nombre global de 100.000 BCE 02 conférant à leurs titulaires le droit de souscrire à 100.000 actions nouvelles de la société.
L'échéance de la période d'exercice initialement fixée au 31 décembre 2012 a été reportée au 31 décembre 2016 sur décision de l'assemblée générale réunie le 13 avril 2010 qui a également porté le prix d'exercice de chacun des BCE 02 de 10,39 € à 14 €.

L'exercice possible des BCE 02 était le suivant :
10 avril 2008 à concurrence de 30 % des BCE 02 par attributaire ;
10 octobre 2008 à concurrence de 10 % de BCE 02 supplémentaire par attributaire ;
10 octobre 2009 à concurrence de 20 % de BCE 02 supplémentaire par attributaire ;
10 octobre 2010 à concurrence de 20 % de BCE 02 supplémentaire par attributaire ;
10 octobre 2011 pour la totalité des BCE 02 détenus par les attributaires.

Par exception en cas de cession et/ou d'introduction des titres de la société sur une de bourses de valeurs, les BCE deviendront immédiatement exerçables.

Dès lors que les BCE 02 seront exerçables conformément aux conditions ci-dessus, chaque BCE 02 donnera le droit à son titulaire de souscrire, un nombre "n" d'Actions ordinaires progressif, déterminé à partir du prix de cession final de l'intégralité des actions émises et à émettre.

l) BCE 03

L'assemblée générale réunie le 24 octobre 2006 a autorisé le Directoire à émettre un plan de bons de créateurs d'entreprises BCE 03 pouvant être exercés par leur titulaires jusqu'au 31 décembre 2012, s'ils sont présents dans la société, en qualité de salariés et ou de mandataire social à la date d'ouverture du droit à exercice des BCE 03.
Le directoire a fait usage de cette autorisation à 3 reprises et a ainsi procédé à l'émission de 14 383 BCE 03, le solde non attribué étant devenu caduc.

m) BCE 04

L'assemblée générale réunie le 13 avril 2010 a procédé à l'attribution de 20.000 BCE 04 (bons de créateurs d'entreprises) conférant à leurs titulaires le droit de souscrire à 20.000 actions nouvelles de la société au prix unitaire de 14 € au plus tard le 31 décembre 2016 ou à la date de l'introduction de la société sur un marché règlementé ou non.

n) BCE 05

L'assemblée générale réunie le 13 avril 20101 a autorisé le directoire à émettre un nombre global de 77.361 BCE 05 conférant à leurs titulaires le droit de souscrire à 77.361 actions nouvelles de la société au prix unitaire de 14 € et au plus tard le 31 décembre 2016, au cours des périodes fixées par le Directoire, si au jour de l'exercice (i) ils n'ont pas démissionné ou (ii) si leur contrat de travail ou leur mandat social n'ont pas été résiliés ou ne sont pas échus depuis plus de six mois ou dans l'éventualité d'un cumul leur contrat de travail et leur mandant social.
Les BCE 05 ne seront exerçables que sous réserve de l'une des conditions suivantes :
- le constat de la réussite d'un essai clinique.
- la cession des titres de la société avant le 13 avril 2013 et sous réserve d'un niveau de valorisation minimum par action. Si une vente devait intervenir avant le 13 avril 2013, et pour un prix par compris entre 14 € et la valorisation minimum par action prévue, chaque détenteur de BCE 05 pourra exercer la moitié des BCE 05 qu'il détient.

o) BCE 06

L'assemblée générale du 13 avril 2010 a procédé à l'attribution d'un un plans de bons de créateurs d'entreprises (BCE 06) portant sur un nombre global de 41.502 BCE 06 conférant à leurs titulaires le droit de souscrire à 41.502 actions nouvelles de la société au prix unitaire de 14 € au plus tard le 31 décembre 2016, si au jour de leur exercice (i) ils n'ont pas démissionné ou (ii) si leur contrat de travail ou leur mandat social n'ont pas été résiliés ou ne sont pas échus depuis plus de six mois ou dans l'éventualité d'un cumul leur contrat de travail et leur mandant social.
Les BCE 06 ne sont exerçables que sous réserve de la réalisation d'une vente des Titres de la Société à un niveau de valorisation minimale ou de la réalisation accord avec un industriel générant un apport de trésorerie minimum.

L'incidence sur l'état du résultat global des paiements fondés sur des actions est présentée en note 5.17.

5.12. Emprunts et dettes financières

Dettes financières	2 011	2 010	2 009
Avances remboursables OSEO - Non courant	526 766	473 899	500 317
Avances remboursables OSEO - Courant	295 382	**189 800**	98 602
Total des avances remboursables OSEO	***822 148***	***663 699***	***598 919***
Autres avances remboursables	61	61	65 258
Emprunt Obligataire - Part Dette			22 935
Total des dettes financières	**822 209**	**663 760**	**687 112**

5.12.1 Avances remboursables

Les avances conditionnées auprès des collectivités publiques font l'objet de contrats avec OSEO.

La Société bénéficie de trois contrats d'avances remboursables avec OSEO Innovation. Ces avances ne portent pas intérêt et sont remboursables à 100% (valeur nominale) en cas de succès technique et/ou commercial.

Dans le référentiel IFRS, le fait que l'avance remboursable ne supporte pas le paiement d'un intérêt annuel revient à considérer que la Société a bénéficié d'un prêt à taux zéro, soit plus favorable que les conditions de marché. La différence entre le montant de l'avance au coût historique et celui de l'avance actualisée au taux sans risque (OAT 10 ans) est considérée comme une subvention perçue de l'État. Ces subventions sont étalées sur la durée estimée des projets financés par ces avances.

L'octroi d'une 4ème avance remboursable a été notifié à la société en novembre 2011. Les principales conditions de cette avance sont décrites ci-dessous.

La part à plus d'un an des avances conditionnées est enregistrée en dettes financières - part non courante, tandis que la part à moins d'un an est enregistrée en dettes financières - part courante.

Le tableau ci-dessous présente le détail des dettes inscrites au bilan par type d'avance remboursable (montants en euros) :

	OSEO ANVAR	OSEO 1	OSEO 2	TOTAL
Solde au 01-01-2009	**276 596**			**276 596**
Versement brut		450 000		450 000
Impact de l'actualisation		-69 573		-69 573
Charges financières	7 438	14 458		21 896
Remboursement	-80 000			-80 000
Solde au 31-12-2009	**204 034**	**394 885**		**598 919**
Versement			150 000	150 000
Impact de l'actualisation			-9 180	-9 180
Charges financières sur dettes	5 081	15 122	3 757	23 960
Remboursement	-100 000			-100 000
Solde au 31-12-2010	**109 115**	**410 007**	**144 577**	**663 699**
Versement			350 000	350 000
Impact de l'actualisation			-29 819	-29 819
Charges financières sur dettes	885	14 422	15 460	30 768
Remboursement	-110 000	-45 000	-37 500	-192 500
Solde au 31-12-2011		**379 429**	**442 719**	**822 148**

Avance OSEO-ANVAR *:*

Le 10 juin 2004, OSEO-Anvar a accordé à NANOBIOTIX une aide à l'innovation remboursable « Programme Eureka » de 290.000€ pour un programme de recherche :

« Nanotobio ». Un contrat d'avance remboursable avec OSEO-Anvar a été signé.

Au cours de l'exercice 2005, NANOBIOTIX a reçu 230.000€ d'OSEO-Anvar sur les 290.000€ accordés. OSEO-Anvar a versé les 60.000€ restant de l'aide au cours de l'exercice 2008. Cette avance ne porte pas intérêt et est remboursable à 100% (valeur nominale) en cas de succès technique du projet.

Au cours de l'exercice 2011, comme prévu au contrat, la Société a remboursé la dernière échéance pour un montant total de 110.000 €.

Première avance OSEO *:* Le 3 mars 2009, OSEO a accordé à NANOBIOTIX une aide à l'innovation remboursable de 450.000 € pour le « *développement préclinique d'un nouvel outil thérapeutique issu des nanotechnologies pour le traitement des cancers* », intégralement versée au cours de l'exercice 2009.

Au cours de l'exercice 2011, comme prévu au contrat, la Société a remboursé les deux premières échéances pour un montant total de 45.000 €.

Nonobstant l'échec ou le succès du programme, la Société s'est engagée à rembourser une somme forfaitaire de 90.000 € versée en quatre parts égales de 22.500 € chaque fin de trimestre à compter du 30 juin 2011.

Deuxième avance OSEO *:* Le 16 mars 2010, OSEO a accordé à NANOBIOTIX une deuxième aide à l'innovation remboursable de 500.000 euros en janvier 2010 pour le « *développement préclinique d'un nouvel outil thérapeutique issu des nanotechnologies pour le traitement des cancers : fin des essais précliniques, production de lots aux normes GMP* ».

Les montants encaissés se sont élevés à 150.000 € en 2010, le solde soit 350.000 € ayant été intégralement perçu en 2011.

Au cours de l'exercice 2011, la Société a remboursé la première échéance prévue au contrat pour un montant total de 37.500 €.

Nonobstant l'échec ou le succès du programme, la Société s'est engagée à rembourser une somme forfaitaire de 150.000 € versée en quatre parts égales de 37.500 € chaque fin de trimestre à compter du 30 septembre 2011.

Troisième avance OSEO *:* le 3 novembre 2011, NANOBIOTIX s'est vu notifier par OSEO, l'octroi d'une troisième aide à l'innovation remboursable de 1.000.000 € pour le programme d'innovation suivant: «*Essai clinique de phase 1, ouvert, monobras, évaluant la tolérance et la faisabilité de l'implémentation intra tumorale par injection du produit NBTXR3 – ou d'un de ses dérivés – activé par radiothérapie externe chez des patients ayant un sarcome des tissus mous des membres* », conditionnée par une augmentation des fonds propre en numéraire d'au moins 1 000 000 € soit sous forme d'augmentation de capital, soit d'obligations convertibles ou d'apport en comptes courants d'associés bloqués jusqu'au 31 décembre 2013.

L'augmentation de capital requise a été réalisée en mars 2012 et devrait permettre d'obtenir l'encaissement de l'intégralité de l'aide, soit 1 000 000 €.

Le remboursement de cette aide à l'innovation sera effectué par prélèvement trimestriel selon l'échéancier présenté ci-dessous.

En raison de la nature des travaux prévus au programme aidé, le remboursement forfaitaire sera

au minimum de 250.000 € remboursable par prélèvement trimestriel d'un montant de 15.625 € selon le même échéancier.

Les échéanciers de remboursement de ces avances se présentent de la manière suivante:

	OSEO ANVAR	OSEO 1	OSEO 2	OSEO 3	TOTAL
2 009	80 000				80 000
2 010	100 000				100 000
2 011	110 000	67 500	75 000		252 500
2 012		142 500	150 000		292 500
2 013		190 000	175 000		365 000
2 014		50 000	100 000	250 000	400 000
2 015				250 000	250 000
2 016				250 000	250 000
2 017				250 000	250 000
Total des remboursements	110 000	450 000	500 000	1 000 000	2 060 000

5.12.2. Emprunt obligataire

Conformément aux dispositions prévues par l'IAS 32, les instruments composés émis par l'entreprise font l'objet d'une analyse spécifique. Lorsque l'instrument comprend une composante « Dettes » et une composante « Capitaux propres », le montant nominal de l'emprunt fait l'objet d'une décomposition entre la valeur actuelle de la dette déterminée sur la base d'un taux de marché reflétant une rémunération sans composante capitaux propres et la composante capitaux propres, obtenue par différence. La composante dette fait l'objet d'un amortissement selon la méthode du coût amorti.

Un contrat d'émission d'obligations convertibles en actions a été conclu en date du 10 mars 2009, pour un montant nominal de 2.700K€, rémunéré semestriellement sur la base de l'Euribor 6 mois. Selon les clauses de ce contrat d'émission, l'emprunt devient automatiquement remboursable entre la date d'émission et le 30 juin 2010 en cas de réalisation d'une émission de titres donnant accès au capital réservée à des tiers non actionnaires. En l'absence d'une telle émission de titres avant le 30 juin 2010, les obligations sont automatiquement converties en actions de préférence P3 à bons de souscription 2011 (ABSA11) selon un rapport d'échange défini.

L'engagement de remboursement a été considéré comme un événement maîtrisé par la société, puisque conditionné par la réalisation d'une émission de titre soumise à l'approbation de l'assemblée générale. Il a donc été considéré que seul le paiement d'intérêt correspondait à la définition d'un passif financier au sens d'IAS 32.

La valeur nominale de l'emprunt a donc fait l'objet à la date d'émission d'une décomposition qui a conduit à déterminer la valeur de sa composante dette à 44 K€, correspondant à la somme des flux actualisés des intérêts à verser.
La part capitaux propres a été évaluée conformément à la norme IAS 32 par différence entre la valeur nominale de l'emprunt et la valeur de sa composante dette, soit 2.656 K€.

Une augmentation de capital réservée ayant été réalisée le 13 avril 2010 par la société, les obligations ont été remboursées à cette date pour un montant de 2,7M€ par compensation avec une créance du même montant née de la souscription des obligataires à cette augmentation de capital.

5.13 Provisions

5.13.1. Provisions – Part non courante

en €	01-01-2009	Dotations	Reprises	31-12-2009
Indemnités de départ à la retraite	10 842	10 925		21 767
Total Provision part non courante	**10 842**	**10 925**		**21 767**

en €	31-12-2009	Augmentations	Diminutions	31-12-2010
Indemnités de départ à la retraite	21 767	9 385		31 152
Total Provision part non courante	**21 767**	**9 385**		**31 152**

en €	31-12-2010	Augmentations	Diminutions	31-12-2011
Indemnités de départ à la retraite	31 152	15 256		46 408
Total Provision part non courante	**31 152**	**15 256**		**46 408**

Les hypothèses retenues pour la détermination des indemnités de fin de carrière sont les suivantes :

Date d'évaluation	31-12-2011	31-12-2010	31-12-2009
Modalités de départ à la retraite	*Pour l'ensemble des salariés* : départ volontaire à 62 ans	*Pour l'ensemble des salariés* : départ volontaire à 62 ans	*Pour l'ensemble des salariés* : départ volontaire à 62 ans
Taux de charges sociales	43 %	43 %	43 %
Taux d'actualisation	2,60 %	3,33 %	3,48 %
Tables de mortalité	Table réglementaire TV 88/90	Table réglementaire TV 88/90	Table réglementaire TV 88/90
Taux d'augmentation des salaires (inflation incluse)	7%	7%	7%
Taux de rotation	Taux moyen de 5% constant	Taux moyen de 5% constant	Taux moyen de 5% constant

Les droits accordés aux salariés de la société sont définis par la convention collective de la Pharmacie (Fabrication et commerce des produits à usage pharmaceutique) - Cadres et TAM.

5.13.2. Provisions – Part courante

en €	01-01-2009	Dotations	Reprises	31-12-2009
Provision pour litige		46 652		46 652
Total Provision part courante		**46 652**		**46 652**

en €	31-12-2009	Augmentations	Diminutions	31-12-2010
Provision pour litige	46 652	48 365	46 652	48 365
Total Provision part courante	**46 652**	**48 365**	**46 652**	**48 365**

en €	31-12-2010	Augmentations	Diminutions	31-12-2011
Provision pour litige	48 365			48 365
Total Provision part courante	**48 365**			**48 365**

Au 31 décembre 2011, la provision pour litige ne concerne qu'un seul litige prud'homal en attente de jugement.

5.14. Dettes fournisseurs et autres passifs courants

5.14.1. Fournisseurs et comptes rattachés

Fournisseurs et comptes rattachés en €	31-12-2011	31-12-2010	31-12-2009
Fournisseurs et comptes rattachés	399 822	612 701	454 772
Total	**399 822**	**612 701**	**454 772**

Aucune actualisation n'a été pratiquée sur ce poste dans la mesure où les montants ne représentaient pas d'antériorité supérieure à un an à la fin de chaque période concernée.

5.14.2. Autres passifs courants

Autres dettes en €	31-12-2011	31-12-2010	31-12-2009
Dettes fiscales	1 728	47 226	29 701
Dettes sociales	597 445	460 287	320 519
Autres dettes	71 808	180 200	175 744
Total des autres dettes	**670 982**	**687 713**	**525 964**

Les dettes sociales sont relatives aux charges sociales et congés à payer.

5.15. Produits des activités ordinaires et coûts des ventes

5.15.1. Chiffres d'affaires et autres produits

Produits des activités ordinaires en €	Période de 12 mois close le 31-12-2011	31-12-2010	31-12-2009
Cession de licence			1 804 742
Prestations de services			93 538
Chiffre d'affaires			**1 898 280**
Subventions	237 717	191 492	189 726
Crédit d'impôt recherche	1 122 597	943 362	680 002
Autres produits de l'activité	**1 360 314**	**1 134 854**	**869 728**
Total des produits des activités ordinaires	**1 360 314**	**1 134 854**	**2 768 007**

Le chiffre d'affaires présenté au titre de l'exercice 2009 est relatif à la rémunération d'une cession de licences et du transfert de technologie relatif à cette licence. Ce transfert de technologie s'est matérialisé essentiellement par la formation du personnel du client à l'utilisation de la technologie transférée.

Ce contrat, conclu avec une société Malaisienne le 20 novembre 2007, portait sur le transfert d'une partie de la technologie détenue par Nanobiotix, pour une rémunération totale de 3M€.
Le paiement de cette somme a été divisé selon les termes du contrat en un paiement up-front de 0,5M€, et en 3 règlements de 0,9M€, 0,8M€ et 0,8M€ lors de l'atteinte de milestones techniques portant sur la capacité du cessionnaire à réaliser lui-même la synthèse de différents types de nanoparticules.

Nanobiotix a considéré que le paiement up-front, constituant un droit d'accès à la technologie, ne pouvait être comptabilisé en chiffre d'affaires à la date de sa facturation, étant donné que le remboursement ce montant pouvait être demandé en cas d'échec du transfert de technologie. L'accès du client à la technologie vendue se matérialisant par la réalisation des 3 milestones techniques, le produit relatif au paiement up-front de 0,5M€ a été reconnu au rythme de la réalisation de ces milestones.

La part du revenu global du contrat correspondant à la formation du personnel du client a été présentée sur la ligne "Prestations de services" du tableau ci-dessus.

5.15.2. Coût des ventes

Le coût des ventes est constitué par les coûts de « licensing in », constitué des redevances que doit payer la société pour avoir le droit d'exploiter les licences de brevets concédées par des partenaires (redevances proportionnelles au chiffre d'affaires réalisé, utilisant ces brevets).

5.16. Charges de personnel

	Période de 12 mois close le		
en €	31-12-2011	31-12-2010	31-12-2009
Salaires	1 717 665	1 382 617	1 125 719
Charges sociales	774 246	321 493	220 603
Paiements en actions	266 256	38 200	
Engagements de retraite	15 256	9 385	10 925
Total charges du personnel	**2 773 423**	**1 751 694**	**1 357 247**

5.17. Paiements fondés sur des actions

Des options sur actions ont été attribuées aux dirigeants, à certains salariés, ainsi qu'aux membres du conseil de surveillance sous forme de Bons de Souscription d'Actions ou de Bons Créateurs d'Entreprise. Le prix d'exercice des options octroyées est égal au prix de marché des actions à la date d'approbation des plans. La levée des options est subordonnée à des conditions de performance. La société n'est tenue par aucune obligation contractuelle ou implicite de régler les options en numéraire.

Le nombre d'options en vie au 31 décembre 2009, 31 décembre 2010 et 31 décembre 2011 et leurs principales caractéristiques sont détaillés ci-après :

	BSA 09	BSA 09	BSA 09	BSA 09	BSA 15
Type d'options	souscription	souscription	souscription	souscription	souscription
Nb d'options	2 000	3 429	2 000	6 571	13 500
Date de souscription	07/07/2007	03/10/2007	07/05/2007	11/03/2008	03/10/2011
Année d'expiration	31/12/2012	31/12/2012	31/12/2012	31/12/2012	31/12/2016
Période d'exercice	2,46	2,34	2,55	2,12	0,34
Nombre d'options au 31/12/2009	0	3 000	2 000	0	0
Nombre d'options au 31/12/2010	0	3 000	2 000	0	0
Nombre d'options au 31/12/2011	0	3 000	2 000	0	10 500
Au 31/12/2009	**BSA 09**	**BSA 09**	**BSA 09**	**BSA 09**	**BSA 15**
Exercées	2 000	429		6 571	
31/12/2009	2 000	429	0	6 571	0
En circulation	**0**	**3 000**	**2 000**	**0**	**13 500**
Maturité résiduelle au 31/12/09	-	0,06	-	0,29	
Maturité résiduelle au 31/12/10					
Maturité résiduelle au 31/12/11					0,09

	BCE 02	BCE 03	BCE 03	BCE 03	BCE 04	BCE 05
Type d'options	souscription	souscription	souscription	souscription	souscription	souscription
Nb d'options	100 000	293	13 190	900	20 000	77 361
Date de souscription	24/10/2006	18/01/2007	11/03/2008	18/04/2008	13/04/2010	13/09/2011
Année d'expiration	31/12/2016	31/12/2012	31/12/2012	31/12/2012	31/12/2016	31/12/2016
Période d'exercice	5,09	2,70	2,12	2,07	1,08	1,40
Nombre d'options au 31/12/2009	100 000	293	13 190	900	0	0
Nombre d'options au 31/12/2010	100 000	293	13 190	900	20 000	77 361
Nombre d'options au 31/12/2011	100 000	293	13 190	900	20 000	77 361
Au 31/12/2009	**BCE 02**	**BCE 03**	**BCE 03**	**BCE 03**	**BCE 04**	**BCE 05**
Exercées						
	0		0		0	0
En circulation	**100 000**		**14 383**		**20 000**	**77 361**
Maturité résiduelle au 31/12/2009	1,86		0,29	0,34		
Maturité résiduelle au 31/12/2010	0,86				0,35	
Maturité résiduelle au 31/12/2011						1,10

La juste valeur des options a été déterminée à l'aide du modèle d'évaluation Black & Scholes. Les modalités d'évaluation retenues pour estimer la juste valeur des options sont précisées ci-après :

- Le prix de l'action à la date d'attribution est égal au prix d'exercice ;
- Le taux sans risque est déterminé à partir de la durée de vie moyenne des instruments ;
- La volatilité a été déterminée sur la base d'un échantillon de sociétés cotées du secteur des biotechnologies, à la date de souscription des instruments et sur une période équivalente à la durée de vie de l'option ;

Les paramètres retenus pour les estimations et les valorisations des plans sont détaillés ci-après :

	BSA 09	BSA 09	BSA 09	BSA 09	BSA 15	BCE 02	BCE 03	BCE 03	BCE 03	BCE 04	BCE 05
Prix de l'action	10,39	10,39	10,39	10,39	14,00	10,39	10,39	10,39	10,39	14,00	14,00
Prix d'exercice	10,39	10,39	10,39	10,39	14,00	10,39	10,39	10,39	10,39	14,00	14,00
Maturité de l'option	2,46	2,34	2,55	2,12	0,34	5,09	2,70	2,12	2,07	1,08	1,40
Taux sans risque	4,53%	4,06%	4,19%	3,13%	0,40%	3,77%	3,97%	3,13%	3,68%	0,71%	0,56%
Volatilité	46,47%	46,79%	45,62%	45,41%	47,61%	41,51%	45,40%	45,31%	45,38%	32,20%	49,01%
Valeur du plan	**6 739**	**11 180**	**6 694**	**19 373**	**16 381**	**7 191**	**1 000**	**38 817**	**2 659**	**38 101**	**250 103**

Les conditions de performance sur l'ensemble des plans ont été intégrées de la manière suivante :

- Les conditions de performance non liées au marché ont fait l'objet d'une analyse permettant de déterminer la date d'exercice probable de l'option ;
- Les conditions de performance liées au marché ont été directement intégrées dans la détermination de la juste valeur des instruments ;

Le plan BCE 02 a été adopté par l'Assemblée Générale Extraordinaire du 24 octobre 2006. L'acquisition des droits à exercice est établie par tranches sur la période du 24 avril 2008 au 24 octobre 2011 :

- Au 24 avril 2008, à concurrence de 30% des BCE 02 par titulaire ;
- Au 24 octobre 2008, à concurrence de 10% de BCE 02 supplémentaire par titulaire ;
- Au 24 octobre 2009, à concurrence de 20% de BCE 02 supplémentaire par titulaire ;
- Au 24 octobre 2010, à concurrence de 20% de BCE 02 supplémentaire par titulaire ;
- Au 24 octobre 2011, pour la totalité des BCE 02 détenus par chaque titulaire.

Le nombre d'actions remises à chaque titulaire est variable en fonction de la valorisation de la société à la date d'exercice :

- Une valorisation unitaire du titre inférieure à 72,73 € ne donnent pas droit à la souscription d'actions nouvelles ;
- Une valorisation unitaire du titre à 103,90 € donnent droit à la souscription d'actions nouvelles représentant 10% du capital ;
- Une valorisation unitaire du titre à 1039 € donnent droit à la souscription d'actions nouvelles représentant 30% du capital ;
- Entre ces intervalles, le nombre d'actions nouvelles est déterminé par une extrapolation linéaire.

En date du 13 avril 2010, l'Assemblée Générale des actionnaires a étendu la période d'exercice

des BCE 02 au 31 décembre 2016 et modifié le prix de souscription à 14€.

La comptabilisation des charges associées aux plans a fait l'objet d'un étalement sur les périodes pendant lesquelles les services seront rendus. Les charges annuelles comptabilisées sont précisées ci-après :

Exercices	Charges
2009	-
2010	38 200
2011	266 300

5.18. Détail des charges par fonction

5.18.1. Recherche et développement

	Période de 12 mois close le		
en €	31-12-2011	31-12-2010	31-12-2009
Achats et sous-traitance	3 103 821	2 787 972	2 158 533
Charges de personnel	1 986 250	1 285 717	1 170 977
Amortissements et provisions	122 620	112 601	113 285
Total des charges de recherche et développement	**5 212 691**	**4 186 290**	**3 442 795**

5.18.2. Frais généraux

	Période de 12 mois close le		
en €	31-12-2011	31-12-2010	31-12-2009
Locations, honoraires et autres charges	512 540	534 960	429 129
Charges de personnel	521 079	431 672	209 563
Amortissements et provisions	74 986	40 028	90 255
Total des frais généraux	**1 108 605**	**1 006 661**	**728 947**

5.19 Produits et charges financiers

	Période de 12 mois close le		
en €	31-12-2011	31-12-2010	31-12-2009
Pertes de change	-428	-1 086	-1 107
Charges d'intérêts	-30 768	-17 668	-24 137
Total des charges financières	**-31 196**	**-18 754**	**-25 244**
Revenus sur équivalents de trésorerie	11 525	28 272	13 789
Gains de change	330	977	571
Total des produits financiers	**11 855**	**29 249**	**14 360**
Total des produits et charges financiers	**-19 341**	**10 495**	**-10 884**

Les charges d'intérêt correspondent principalement retraitement réalisé sur les avances remboursables, comme décrit en note 5.12.1.

5.20 Charge d'impôt

Selon la législation en vigueur, la Société dispose de déficits fiscaux indéfiniment reportables pour un montant total de 19.358.183 €.
En France, l'imputation de ces déficits est plafonnée à 60% du bénéfice imposable de l'exercice, cette limitation est applicable à la fraction des bénéfices qui excède 1 million d'euros. Le solde non utilisé du déficit reste reportable sur les exercices suivants, et est imputable dans les mêmes conditions sans limitation dans le temps.

La base active d'imposition différée nette des différences temporaires passives n'a pas été activée par prudence, en application des principes décrits en note 5.3.14.

La réconciliation entre la charge d'impôt théorique et la charge d'impôt réelle se présente de la manière suivante:

	Période de 12 mois close le		
	31-12-2011	**31-12-2010**	**31-12-2009**
Résultat net	- 5 246 578	- 4 085 801	- 1 509 687
Charge d'impôt effective	-	-	-
Résultat courant avant impôt	**- 5 246 578**	**- 4 085 801**	**- 1 509 687**
Taux d'impôt théorique	***33,33%***	***33,33%***	***33,33%***
Charge d'impôt théorique	- 1 748 684	- 1 361 798	- 503 179
Décalages d'imposition:			
- Autres différences permanentes	-	- 80 466	- 25 616
- IDR	5 085	3 128	3 642
- Paiements en actions	88 752	12 733	-
- ID non comptabilisés sur différences temporaires	- 26 757	12 126	- 84 869
- Autres produits non imposables (CIR)	- 374 199	- 314 454	- 226 667
- Pertes fiscales non activées	2 055 803	1 728 730	836 689
Charge d'impôt effective			
Taux d'impôt effectif	***0%***	***0%***	***0%***

5.21. Engagements

Pour son siège social, la société a deux contrats de location. Ces baux immobiliers sont consentis pour une durée de neuf années entières et consécutives avec la possibilité pour la société de donner congé des baux tous les trois ans uniquement.

Le montant des loyers et charges futurs s'analyse comme suit au 31 décembre 2011 :

- à un an au plus : 220.722 €
- à plus d'un an et à cinq ans au plus : 24.159 €.

Le montant des loyers comptabilisé en charges au cours de l'exercice clos le 31 décembre 2011 s'élève à 220.720 €.

5.22. Relations avec les parties liées

Les rémunérations présentées ci-après, octroyées aux membres du directoire et du conseil de surveillance de la société, ont été comptabilisées en charges au cours des exercices présentés :

en €	Période de 12 mois close le 31-12-2011	31-12-2010	31-12-2009
Rémunérations et avantages en nature	430 571	423 891	365 160
Paiements en actions	201 825	38 101	
Honoraires de conseil et mandat	34 400	51 420	44 812
Total	**666 796**	**513 412**	**409 972**

Les modalités d'évaluation des paiements fondés sur des actions sont présentées en note 5.17.

5.23. Résultat par action

Le résultat de base par action est calculé en divisant le résultat net revenant aux actionnaires de la société par le nombre moyen pondéré d'actions ordinaires et de préférence en circulation au cours de l'exercice.

en €	Période de 12 mois close le 31-12-2011	31-12-2010	31-12-2009
Résultat net	-5 246 578	-4 085 801	-1 509 687
Nombre moyen pondéré d'actions en circulation *	1 535 476	1 367 340	899 725
Résultat net par action	**-3,42**	**-2,99**	**-1,68**

** Ce nombre moyen pondéré d'actions prend en compte les actions pouvant résulter de la conversion des obligations convertibles, et ce dès l'émission de ces dernières.*

Les instruments donnant droit au capital de façon différée (BSA, BCE) sont considérés comme anti dilutifs car ils induisent une augmentation du résultat par action. Ces instruments sont présentés de manière détaillée en Note 5.11.2. Ainsi, le résultat dilué par action est identique au résultat de base par action.

5.24. Gestion des risques financiers

Les risques principaux auxquels la société est exposée sont le risque de liquidité, de change, de taux d'intérêt et de crédit.

Les principaux instruments financiers de la société sont constitués de trésorerie. L'objectif de la gestion de ces instruments est de permettre le financement des activités de la société. La politique de la société est de ne pas souscrire d'instruments financiers à des fins de spéculation. La société n'utilise pas d'instrument financier dérivé.

5.24.1. Risque de liquidité

Les prévisionnels de trésorerie sont réalisés par la direction financière. Sur la base de ces prévisions régulièrement mises à jour, la direction de la Société suit ses besoins de trésorerie afin de s'assurer que la trésorerie à disposition permet de couvrir les besoins opérationnels.
Ces prévisionnels prennent en compte les plans de financement de la Société. Le surplus de trésorerie de la Société est placé sur des dépôts à terme ou des valeurs mobilières de placement en choisissant des instruments à maturité appropriée ou présentant une liquidité suffisante afin d'assurer la flexibilité déterminée dans les prévisionnels mentionnés ci-dessus.
Se référer à la note 5.3.6.

5.24.2. Risque de change

L'exposition de la Société au risque de change résulte uniquement de relations commerciales avec des clients et des fournisseurs situés hors de la zone euro.

La société n'a pas pris, à son stade de développement, de disposition de couverture afin de protéger son activité contre les fluctuations des taux de changes. En revanche, la société ne peut exclure qu'une augmentation importante de son activité ne la contraigne à une plus grande exposition au risque de change. La société envisagera alors de recourir à une politique adaptée de couverture de ces risques.
En cas de variation de cette parité de + 10 % ou de - 10 %, la société estime, pour l'exercice clos le 31 décembre 2011, que l'impact serait non significatif.

5.24.3. Risque de crédit

Le risque de crédit provient de la trésorerie et des équivalents de trésorerie, des instruments financiers dérivés et des dépôts auprès des banques et des institutions financières, ainsi que des expositions liées au crédit clients, notamment les créances non réglées et les transactions engagées.

Le risque de crédit lié à la trésorerie, aux équivalents de trésorerie et aux instruments financiers courants n'est pas significatif en regard de la qualité des institutions financières cocontractantes.

Le risque de crédit lié aux créances est limité en raison, d'une part, de la faiblesse de l'encours client au 31 décembre 2011 (10.306 €), et, d'autre part, de la qualité de la signature de la collectivité publique pour les autres créances.

5.24.4. Risque de taux d'intérêt

L'exposition de la Société au risque de taux d'intérêt concerne principalement les titres de placement. Ceux-ci sont composés de comptes à terme. Les variations de taux d'intérêt ont une incidence directe sur le taux de rémunération de ces placements et les flux de trésorerie générés.

La Société n'a aucune dette à taux variable. Les flux de remboursement de ses dettes ne sont pas soumis à un risque de taux.

A ce jour, la Société n'a pas contracté d'emprunts auprès d'établissements de crédit et n'est donc que très faiblement exposée au risque de taux d'intérêt.

5.25 Juste valeur

La juste valeur d'instruments financiers négociés sur un marché actif, tels que les titres disponibles à la vente, est fondée sur le prix de marché à la date de clôture. Les prix de marché utilisés pour les actifs financiers détenus par la Société sont les cours acheteurs en vigueur sur le marché à la date d'évaluation.

La valeur nominale, diminuée des provisions pour dépréciation, des créances et dettes courantes est présumée avoisiner la juste valeur de ces éléments.

5.26. Evénements postérieurs à la clôture

La société a réalisé une augmentation de capital début mars 2012 pour un produit brut de 999.600 euros.

5.27. Information sur la transition IFRS

Conformément au §28 du règlement (CE) N°1136/2009 de la Commission Européenne du 25 novembre 2009, il convient de préciser que la société n'a jamais publié de comptes consolidés

depuis sa création, la société n'ayant pas de filiale.

La Société a considéré pour le seul besoin des informations financières que la date de transition a été le 1/1/2009 et a réalisé son premier jeu de compte en normes IFRS au 31/12/2011.

5.28. Rapprochement entre les normes IFRS et les comptes sociaux français

Les états financiers de la Société préparés selon les normes internationales d'informations financières (International Financial Reporting Standards – IFRS) diffèrent sur certains points de ceux établis selon les principes comptables français, référentiel applicable compte tenu de la domiciliation de la Société, et de la nature des comptes légaux de la Société. Les principales différences sont présentées dans les tableaux suivants :

Tableau de passage du résultat net social au résultat net IFRS (en euros) :

	Note	2011	2010	2009
Résultat net social		-5 045 336	-4 245 773	-1 829 544
Paiements en actions				
Charge comptabilisée	**a)**	- 266 256	- 38 200	
Engagements de retraite				
Charge comptabilisée	**b)**	- 15 256	- 9 385	- 10 925
Emprunt Obligataire Convertible				
Diminution de la charge financière	**c)**		13 060	30 548
Frais d'augmentation de capital				
Diminution des charges	**d)**		228 337	46 300
Traitement du contrat Malaisien				
Impacts chiffre d'affaires et coûts des ventes	**e)**			301 545
Autres retraitements	**f)**	80 272	- 33 840	- 47 611
Résultat net IFRS		-5 246 576	-4 085 801	-1 509 687

Tableau de passage des capitaux propres sociaux aux capitaux propres IFRS (en euros) :

	Note	2011	2010	2009	01-01-2009
Capitaux propres sociaux		**991 161**	**6 021 797**	**- 717 736**	**1 046 358**
Engagements de retraite					
Engagement à la clôture	**b)**	- 46 408	- 31 152	- 21 767	- 10 842
Emprunt obligataire Convertible					
Part capitaux propres	**c)**			2 686 940	
Frais d'augmentation de capital					
Imputation aux primes liées au capital	**d)**			46 300	
Traitement du contrat Malaisien	**e)**				- 301 545
Impacts chiffre d'affaires et coûts des ventes					
Autres retraitements	**f)**	- 19 218	- 99 490	- 65 650	- 18 039
Capitaux propres IFRS		**925 533**	**5 891 155**	**1 928 087**	**715 932**

a) La Société a appliqué la norme IFRS 2 « Paiement fondés sur des actions » à l'ensemble des instruments de capitaux propres octroyés à des salariés depuis 2006. Une charge est comptabilisée en contrepartie d'une augmentation des réserves. Cf note 5.17.

b) En application de la norme IAS 19, la Société comptabilise les provisions d'engagement de retraite en charge de personnel. A ce titre et au regard des méthodes comptables retenues par la Société telles que décrites en note 5.3.11.2, la variation de l'engagement entre l'ouverture et la clôture d'un exercice est intégralement comptabilisée en charge.

c) Le retraitement relatif à l'emprunt obligataire convertible est décrit en note 5.12.2.

d) Nanobiotix a choisi de comptabiliser dans ses comptes sociaux établis selon le référentiel français les frais d'augmentation de capital intégralement en charges.

Dans les comptes établis selon le référentiel IFRS, et en conformité avec la norme IAS 32, ces frais ont été comptabilisés en déduction des primes liées au capital.

e) Ce retraitement est relatif à l'étalement du paiement up-front prévu dans le contrat décrit en note 5.15.1, ainsi qu'à l'étalement des coûts de licensing-in associés, présentés sur la ligne "Coûts des ventes" de l'état du résultat global.

f) Les autres retraitements sont principalement composés des impacts liés au traitement des avances remboursables (note 5.15.2) conformément à l'application de la norme IAS 20, et de l'étalement d'une subvention obtenue en 2008 par la Société.

20.3.2 Comptes annuels de la Société relatifs aux exercices clos les 31 décembre 2011, 2010 et 2009.

20.3.2.1 *Comptes annuels de Nanobiotix SA relatif à l'exercice clos le 31 décembre 2011*

BILAN

ACTIF	31/12/11			31/12/10
	Brut	Amortissements et dépréciations	Net	Net
Capital souscrit non appelé (I)				
IMMOBILISATIONS INCORPORELLES				
Frais d'établissement				
Frais de développement				
Concessions, Brevets et droits similaires	91 775	85 260	6 515	1 785
Fonds commercial (1)				
Autres immobilisations incorporelles				
Avances et acomptes				
IMMOBILISATIONS CORPORELLES				
Terrains				
Constructions	215 718	111 701	104 017	128 170
Installations techniques, Matériel et outillage	572 511	376 410	196 101	260 610
Autres immobilisations corporelles	364 571	153 902	210 669	249 064
Immobilisations en cours				
Avances et acomptes				
IMMOBILISATIONS FINANCIERES (2)				
Participations mises en équivalence				
Autres participations				
Créances rattachées à des participations				
Autres titres immobilisés				
Prêts				
Autres immobilisations financières	63 162		63 162	42 162
TOTAL II	**1 307 738**	**727 273**	**580 464**	**681 791**
STOCKS ET EN COURS				
Matières premières, approvisionnements				
En-cours de production de biens				
En-cours de production de services				
Produits intermédiaires et finis				
Marchandises				
Avances et acomptes versés sur commandes				
CREANCES (3)				
Clients et Comptes rattachés	10 306		10 306	
Autres créances	1 336 218		1 336 218	1 485 184
Capital souscrit - appelé, non versé				
Valeurs mobilières de placement				
Disponibilités	898 523		898 523	5 675 413
Charges constatées d'avance (3)	87 807		87 807	92 460
TOTAL III	**2 332 855**		**2 332 855**	**7 253 057**
Frais d'émission d'emprunt à étaler (IV)				
Primes de remboursement des obligations (V)	- 61		- 61	- 61
Écarts de conversion actif (VI)				
TOTAL GENERAL (I+II+III+IV+V+VI)	**3 640 531**	**727 273**	**2 913 258**	**7 934 786**
	(1) Dont droit au bail			
	(2) Dont à moins d'un an		63 162	
	(3) Dont à plus d'un an			

PASSIF	31/12/11	31/12/10
	Net	Net
CAPITAUX PROPRES		
Capital (dont versé: 230 321)	230 321	230 321
Primes d'émission, de fusion, d'apport	15 878 338	15 863 638
Écarts de réévaluation		
RESERVES		
- Réserve légale		
- Réserves statutaires ou contractuelles		
- Réserves réglementées		
- Autres réserves		
Report à nouveau	- 10 072 163	- 5 826 390
RESULTAT DE L'EXERCICE (bénéfice ou perte)	- 5 045 336	- 4 245 773
Subventions d'investissement		
Provisions réglementées		
TOTAL I	**991 161**	**6 021 797**
AUTRES FONDS PROPRES		
Produit des émissions de titres participatifs		
Avances conditionnées		
TOTAL II		
PROVISIONS		
Provisions pour risques	48 365	48 365
Provisions pour charges		
TOTAL III	**48 365**	**48 365**
DETTES FINANCIERES		
Emprunts obligataires convertibles		
Autres emprunts obligataires		
Emprunts auprès d'établissements crédit		
Concours bancaires courants	2 498	2 058
Emprunts et dettes financières diverses	867 500	710 000
Avances & acomptes reçus sur commandes en cours		
DETTES D'EXPLOITATION		
Dettes fournisseurs et comptes rattachés	403 322	612 702
Dettes fiscales et sociales	599 172	507 513
Dettes sur immobilisations et comptes rattachés		
Autres dettes	1 250	32 351
Produits constatés d'avance (1)		
TOTAL IV	**1 873 732**	**1 864 624**
Ecart de conversion passif (V)		
TOTAL GENERAL (I+II+III+IV+V)	**2 913 258**	**7 934 786**
(1) Dettes et produits constatés d'avance à moins d'un an	*1 358 732*	*1 714 624*

COMPTE DE RESULTAT

En €	31/12/11			31/12/10
	France	Export	Total	Total
PRODUITS D'EXPLOITATION (1)				
Ventes de marchandises				
Production vendue de Biens				
Production vendue de Services	9 818		9 818	
CHIFFRE D'AFFAIRES NET	**9 818**		**9 818**	
Production stockée				
Production immobilisée				
Subventions d'exploitation			103 180	199 500
Reprises sur dépréciations, provisions (et amortissements) et transferts de charges			23 435	55 306
Autres produits			62	19
TOTAL DES PRODUITS D'EXPLOITATION (I)			**136 495**	**254 825**
CHARGES D'EXPLOITATION (2)				
Achat de marchandises				
Variation de stocks (marchandises)				
Achats de matières premières et autres approvisionnements			136 020	188 328
Variation de stocks (matières premières et autres approvisionnements)				
Autres achats et charges externes *			3 479 542	3 347 256
Impôts, taxes et versements assimilés			15 418	13 280
Salaires et traitements			1 717 665	1 382 617
Charges sociales			774 246	321 493
Dotations aux amortissements et dépréciations				
Sur immobilisations: dotations aux amortissements			182 350	150 185
Sur immobilisations: dotations aux dépréciations				
Sur actif circulant: dotations aux dépréciations				
Dotations aux provisions				48 365
Autres charges			3 881	50
TOTAL DES CHARGES D'EXPLOITATION (II)			**6 309 122**	**5 451 573**
RESULTAT D'EXPLOITATION (I-II)			**- 6 172 626**	**- 5 196 748**
Quote-part sur opérations faites en commun				
Bénéfice attribué ou perte transférée (III)				
Perte supportée ou bénéfice transféré (IV)				
Produits financiers				
Produits financiers de participations (3)				
Produits des autres valeurs mobilières et créances de actif immobilisé (3)				
Autres intérêts et produits assimilés (3)			11 525	28 272
Reprises sur dépréciations et provisions, transfert de charges				
Différences positives de change			330	977
Produits nets sur cessions de valeurs mobilièresde placement				
TOTAL V			**11 855**	**29 249**
Charges financières				
Dotations aux amortissements, dépréciations et provisions				
Intérêts et charges assimilées (4)				6 768
Différences négatives de change			428	1 086
Charges nettes sur cessions de valeurs mobilières de placement				
TOTAL VI			**428**	**7 854**
RESULTAT FINANCIER (V-VI)			**11 427**	**21 395**
RESULTAT COURANT AVANT IMPOT (I-II+III-IV+V-VI)			**- 6 161 199**	**- 5 175 353**

RESULTAT COURANT AVANT IMPOT (I-II+III-IV+V-VI)	**- 6 161 199**	**- 5 175 353**
Produits exceptionnels		
Produits exceptionnels sur opérations de gestion		1 854
Produits exceptionnels sur opérations en capital		
Reprises sur dépréciations et provisions, transfert de charges		
TOTAL VII		**1 854**
Charges exceptionnelles		
Charges exceptionnelles sur opérations de gestion	6 734	15 423
Charges exceptionnelles sur opérations en capital		213
Dotations aux amortissements, dépréciations et provisions		
TOTAL VIII	**6 734**	**15 635**
RESULTAT EXCEPTIONNEL (VII-VIII)	**- 6 734**	**- 13 782**
Participation des salariés aux résultats de l'entreprise (IX)		
Impôts sur les bénéfices (X)	- 1 122 597	- 943 362
Total des produits (I+III+V+VII)	**148 351**	**285 928**
Total des charges (II+IV+VI+VIII+IX+X)	**5 193 687**	**4 531 701**
BENEFICE OU PERTE (total des produits - total des charges)	**- 5 045 336**	**- 4 245 773**

** Y compris*

- Redevances de crédit-bail mobilier

- Redevances de crédit-bail imobilier

(3) Dont produits concernant les entreprises liées

(4) Dont intérêts concernant les entreprises liées

ANNEXE

NOTES ANNEXES AUX COMPTES AU 31 DECEMBRE 2011

Annexe au bilan avant répartition de l'exercice, dont le total est de 2 913 257,55 Euros et au compte de résultat de l'exercice présenté sous forme de liste, dont le chiffre d'affaires est de 9 818,00 Euros et dégageant un déficit de 5 045 336,43 Euros.

L'exercice a une durée de 12 mois, couvrant la période du 01/01/2011 au 31/12/2011.

Les notes et les tableaux présentés ci-après, font partie intégrante des comptes annuels.

FAITS CARACTERISTIQUES DE L'EXERCICE
(Code de Commerce Art. R 123-196 3°)

Depuis le 31 décembre 2010, la société NANOBIOTIX ne bénéficie plus du statut de Jeune Entreprise Innovante.

Le 16 mars 2010, il a été notifié par OSEO à la société NANOBIOTIX, l'attribution d'une avance remboursable de 500.000 € au titre du développement préclinique d'un nouvel outil thérapeutique issu des nanotechnologies pour le traitement des cancers. 150 000 € ont été versés sur l'exercice 2010, le solde soit 350 000 € a été versé en avril 2011.
Cette avance remboursable selon un échéancier prévu au contrat a fait l'objet d'un remboursement sur l'année 2011 de 37 500 €.
Le remboursement annuel 2012 sur l'ensemble des avances remboursables s'élève à 352.500 €.

En juin 2008, une subvention publique a été attribuée par l'Union Européenne (SONODRUGS) à la société NANOBIOTIX pour un montant total de 738.000 €. A la clôture de l'exercice, la société a perçu 464 042 €.

Concernant l'affaire au Conseil des Prud'hommes instruite courant 2010 et concernant la requalification d'un contrat à durée déterminée d'un ancien salarié pour laquelle la partie adverse demandait la somme de 96 730 €, la provision à hauteur de 50% de cette somme a été maintenue en comptabilité à la clôture de l'exercice. La procédure est toujours en cours et n'a pas fait l'objet d'aucune décision.

Au cours de l'exercice, l'Assemblée Générale Extraordinaire du 23 juin 2011 a pris les décisions suivantes :

- Délégation d'émission de 13 500 Bons de Souscriptions Autonomes 15,
- Délégation d'émission de 7 000 Bons de Souscriptions Autonomes 16,
- Délégation au Directoire d'augmenter le capital social d'un montant maximum de 150 € par émission d'actions ordinaires nouvelles aux salariés de la société dans le cadre d'un plan d'épargne entreprise. La durée de validité de cette délégation est de un an.

Par ailleurs, en date du 3 octobre 2011, 10 500 BSA 15 ont fait l'objet d'une souscription par deux titulaires.

Le capital social, à la clôture de l'exercice est constitué de 1.536.476 actions de 0,15 €de nominal et s'établit donc à 230.321,40 € nonobstant 15.857.609,53 € de prime d'émission.

Suite à ces opérations et en reprenant les émissions des exercices antérieurs, les titres émis par NANOBIOTIX et restant à exercer au 31 décembre 2011 sont inventoriés, au sein du tableau reproduit aux pages suivantes.

VALEURS MOBILIERES DONNANT ACCES AU CAPITAL EMIS PAR NANOBIOTIX ET RESTANT A EXERCER AU 31 DECEMBRE 2011

Valeurs mobilières restant en circulation	Solde d'actions à exercer correspondant	Prix de souscription de l'action	Prix de souscription des valeurs mobilères	Période de souscription	Commentaires
BSA 01: 1 600 BSA attribués par AGE du 29/03/2005	0	8,22 €	0,10 €	Du 1er mai 2005 au 31 mars 2010 (ou introduction sur le marché réglementé)	Solde non exercé donc caducs au 31/12/2010
BSA 02: 1 338 BSA attribués par AGE du 29/03/2005	0	8,22 €	0,10 €	Du 1er avril 2007 au 31 mars 2010 (ou introduction sur le marché réglementé)	Solde non exercé donc caducs au 31/12/2010
BSA 03: 5 349 BSA attribués par AGE du 29/03/2005	0	8,22 €	0,10 €	Du 1er avril 2008 au 31 mars 2010 (ou introduction sur le marché réglementé)	Solde non exercé donc caducs au 31/12/2010
BCE 01: 20 000 BCE attribués gratuitement par AGE du 29/03/2005	0	8,22 €	gratuit	Jusqu'au 31 mars 2010	Solde non exercé (20 000 BCE 01) devenu caduc le 31/12/2010
BCE 02: 100 000 BCE attribués gratuitement par AGE du 24/10/2006	100 000	14,00 €	gratuit	Avenant à l'AGE du 24/10/2006: du 24 avril 2008 au 31 décembre 2016 selon avenant AG du 13/04/2010 ou immédiatement en cas d'adminssion sur une bourse de valeurs	
BCE 03: 14 383 attribués par AGE du 24/10/2006	14 383	10,39 €	gratuit	Jusqu'au 31 décembre 2012, ou immédiatement en cas d'admission sur une bourse de valeurs	
BSA 09: 14 000 BSA attribués par AGE du 24/10/2006 dont 9 000 exercés	5 000	10,39 €	1,04 €	Jusqu'au 31 décembre 2012, ou immédiatement en cas d'admission sur une bourse de valeurs	
BSA 10A: 21 545 BSA rattachés aux actions P2, suite à AGE du 24/10/2006	0	9,35 €	9,35 €	Jusqu'au 24 octobre 2010	Solde non exercé (21 545 BSA 10A)devenu caduc au 31/12/2010
BSA 10B: 269 492 BSA rattachés aux actions P2, souscrites suite à AGE du 24/10/2006	0	10,39 €	NC	jusqu'au 24 octobre 2010	Solde non exercé (269 492 BSA 10B)devenu caduc au 31/12/2010
BSA 11: 76 220 BSA rattachés aux actions P3, souscrites suite à AGE du 29/05/2008	76 220	13,12 €	NC	jusqu'au 29 mai 2012	
BCE 04: 20 000 BCE attribués gratuitement par AG du 13/04/2010	20 000	14,00 €	gratuit	Jusqu'au 31 décemebre 2016 ou introduction sur un marché règlemenété ou cession de la totalité des titres à un tiers acquéreur (-- actions ordinaires)	
BCE 05: 77 361 BCE attribués gratuitement par AGE du 13/04/2010	77 361	14,00 €	gratuit	Jusqu'au 31 décembre 2016 si réussite essai clinique et condition valeur revente avant le 13 avril 2013 (-- actions ordinaires)	
BCE 06: 41 502 BCE attribués gratuitement par AGE du 13/04/2010	41 502	14,00 €	gratuit	Jusqu'au 31 décembre 2016 avec conclusion d'un accord avec un industriel (-- actions ordinaires)	
BSA 12: 21 150 BSA attribués par AGE du 13/04/2010	0	14,00 €	1,40 €	jusqu'au 31 décembre 2016 si accord avec un industriel (-- actions ordinaires)	Non souscrits au 31/12/2011
BSA 13A: 205 788 BSA rattachés aux actions P4' souscrites suite à l'AGE du [illegible]	205 788	13,12 €	NC	Jusqu'au 12 avril 2014 ou introduction sur un marché réglementé (-- actions P4')	
BSA 13B: 584 468 BSA rattachés aux actions P4 souscrites suite l'AGE du [illegible]	584 468	14,00 €	NC	Jusqu'au 12 avril 2014 ou introduction sur un marché réglementé (-- actions P4)	
BSA 14: 584 468 BSA rattachés aux actions P4 souscrites suite à l'AGE du 13/04/2010	584 468	14,00 €	0,15 €	Jusqu'au 30 septembre 2013 si essai clinique non réussi et pas d'accord industriel, ou introduction sur le marché réglementé (-actions P4)	
BSA 15: 13 500 BSA attribués par AGE du 23/06/2011	10 500	14,00 €	1,40 €	Jusqu'au 31 décembre 2016 ou introduction sur un marché règlemenété ou cession de la totalité des titres à un tiers acquéreur (--actions ordinaires)	10 500 ont été souscrits au 31/12/2011
BSA 16: 7 000 BSA 16 attribués par AGE du 23/06/2011	7 000	14,00 €	1,40 €	Jusqu'au 31 décembre 2016 si vente des titres de la société ou accord avec un industriel (-- actions ordinaires)	

NC: Prix de souscription des valeurs mobilières inclus dans l'opération, non individualisable

EVENEMENTS SIGNIFICATIFS POSTERIEURS A LA CLOTURE

Une augmentation de capital portant sur un produit brut de près d'1 M€ a été réalisée en mars 2012.
La trésorerie disponible au 31 décembre 2011 de 0,9M€, les versements attendus à la suite du remboursement du CIR 2011 pour 1,1M€ et de l'obtention d'une aide remboursable OSEO de 1M€ euros notifiée à la société en novembre 2011, de l'augmentation de capital mentionnée ci-dessus ainsi qu'une émission d'ORA d'un maximum de 2,5 M€ soumise à l'autorisation d'une prochaine assemblée générale devant se réunir le 4 mai 2012, devraient permettre à la société de couvrir ses besoins jusqu'à fin septembre 2012

Afin de couvrir les besoins, le Directoire a d'ores et déjà pris les mesures suivantes pour assurer le financement nécessaire au-delà de septembre 2012 : (i) préparation d'une introduction en bourse des actions de la société sur le marché Euronext Paris avec une levée de fonds concomitante au premier semestre 2012, ces capitaux devant permettre à la société de poursuivre ses activités, (ii) poursuite d'une recherche d'investisseurs dans le cadre d'un placement privé au cas où les conditions de marché ne permettraient pas de réaliser l'introduction en bourse envisagée et (iii) poursuite d'une recherche en vue de conclure des accords industriels relatifs à l'utilisation des licences et brevets détenus par la société.

REGLES ET METHODES COMPTABLES

(Code du Commerce – Art. R 123-196 1° et 2° ; PCG Art. 531-1/1)

Principes et conventions générales

Les états financiers ont été établis en conformité avec :

- Le PCG 1999 approuvé par arrêté ministériel du 22 juin 1999,
- Les articles 120-1 et suivants du Plan Comptable Général 2005,
- La loi n° 83 353 du 30 avril 1983,
- Le décret 83 1020 du 29 novembre 1983,
- Les règlements CRC relatifs à la réécriture du plan comptable général 2005 applicables à la clôture de l'exercice :
  - 99-09 relatif aux changements de méthodes comptables,
  - 2000-06 relatif aux passifs,
  - 2002-10 et 2003-07 relatifs à l'amortissement et la dépréciation des actifs,
  - 2004-06 relatif à la définition, la comptabilisation et l'évaluation des actifs.

Les conventions générales ont été appliquées, dans le respect du principe de prudence, conformément aux hypothèses de bases :

- Continuité de l'exploitation,
- Permanence des méthodes comptables d'un exercice à l'autre,
- Indépendance des exercices,

Et conformément aux règles générales d'établissement et de présentation des comptes annuels.

Permanence des méthodes

Les méthodes d'évaluation retenues pour cet exercice n'ont pas été modifiées par rapport à l'exercice précédent.

Information générales complémentaires

Correction d'erreur

La subvention européenne SONODRUGS octroyée à la société NANOBIOTIX couvre la période du 01/11/2008 au 31/10/2012.
Cette subvention a été étalée sur les résultats de la période au prorata temporis. A compter de 2011, elle a été prise en résultat en proportion des dépenses afférentes, ce qui constitue une correction d'erreur.
La méthode a été appliquée de manière rétrospective conduisant à opérer une régularisation dans les comptes 2011 pour les exercices antérieurs d'un montant de -87 573 € (ce montant vient en moins des subventions inscrites en compte de résultat de l'exercice 2011).

Engagements hors bilan :

Dans le cadre du contrat de concession signé entre NANOBIOTIX et la société de biotechnologie Malaisienne en 2007, les engagements suivants existent :

- Engagement consenti par NANOBIOTIX : la société NANOBIOTIX s'est engagée à maintenir les brevets concernés sur une durée de 25 ans.

- Engagements consentis envers NANOBIOTIX : la société de biotechnologie Malaisienne s'est engagée à exploiter les brevets concernés : deux projets doivent être initiés annuellement pendant quatre ans. Des royalties devront être payées à NANOBIOTIX à partir de 2013 sur la base de ces projets.

La société NANOBIOTIX s'est vu octroyer par OSEO en date du 3 novembre 2011 une avance remboursable d'un montant de 1.000.000 € qui sera encaissé courant 2012, à l'issue de l'augmentation de capital visée ci-avant (évènements postérieurs à la clôture).

COMPLEMENT D'INFORMATIONS RELATIF AU BILAN

Etat des immobilisations

	Valeur brute début d'exercice	Augmentations		Diminutions		Valeur brute en fin d'exercice	Réévaluation Valeur d'origine fin exercice
		Réévaluations	Acquisitions	Poste à poste	Cessions		
Autres postes d'immobilisations incorporelles **TOTAL**	**73 301**		**18 474**			**91 775**	**91 775**
Installations générales agencements aménagements des constructions	215 718					215 718	215 718
Intallations techniques, Matériel et outillage industriel	544 772		27 739			572 511	572 511
Installations générales agencements et aménagements divers	139 299					139 299	139 299
Matériel de bureau et informatique, Mobilier	211 461		13 810			225 271	225 271
TOTAL	**1 111 251**		**41 549**			**1 152 800**	**1 152 800**
Prêts, autres immobilisations financières	42 162		21 000			63 162	63 162
TOTAL	**42 162**		**21 000**			**63 162**	**63 162**
TOTAL GENERAL	**1 226 714**		**81 023**			**1 307 738**	**1 307 738**

Etat des amortissements

Situations et mouvements de l'exercice	Montant début d'exercice	Dotations de l'exercice		Diminutions Reprises	Montant fin d'exercice
Autres immobilisations incorporelles **TOTAL**	**71 517**	**13 743**			**85 260**
Installations générales agencements aménagements constr.	87 548	24 153			111 701
Intallations techniques, Matériel et outillage industriel	284 163	92 248			376 410
Installations générales agencements et aménagements divers	10 364	13 937			24 300
Matériel de bureau et informatique, Mobilier	91 333	38 269			129 602
TOTAL	**473 407**	**168 606**			**642 014**
TOTAL GENERAL	**544 924**	**182 350**			**727 273**

Ventilation des dotations de l'exercice	Amortissements linéaires	Amortissements dégressifs	Amortissements exceptionnels	Amortissements dérogatoires	
				Dotations	Reprises
Autres immob. incorporelles **TOTAL**	**13 743**				
Instal.générales agenc. aménag. constr.	24 153				
Instal. techniques matériel outillage indus.	92 248				
Instal. générales agenc.aménag.divers	13 937				
Matériel de bureau informatique mobilier	38 269				
TOTAL	**168 606**				
TOTAL GENERAL	**182 350**				

Mouvements de l'exercice affectant les charges réparties sur plusieurs exercices	Montant net début d'exercice	Augmentations	Diminutions aux amortissements	Montant net fin d'exercice
Primes de remboursement des obligations **TOTA**	**-61**			**-61**

Etat des provisions

Provisions pour risques et charges	Montant début d'exercice	Augmentations Dotations	Diminutions Montants utilisés	Diminutions Montants non utilisés	Montant fin d'exercice
Autres provisions pour risques et charges	48 365				48 365
TOTAL	**48 365**				**48 365**
TOTAL GENERAL	**48 365**				**48 365**

Etat des échéances des créances et dettes

Etat des créances	Montant brut	A 1an au plus	A plus d'1 an
Autres immobilisations financières	63 162	63 162	
Autres créances clients	10 306	10 306	
Sécurité sociale et autres organismes sociaux	87	87	
Impôts sur les bénéfices	1 122 597	1 122 597	
Taxe sur la valeur ajoutée	171 780	171 780	
Groupe et associés	69	69	
Débiteurs divers	41 685	41 685	
Charges constatées d'avance	87 807	87 807	
TOTAL	**1 497 493**	**1 497 493**	

Etat des dettes	Montant brut	A 1 an au plus	De 1 à 5 ans	A plus de 5 ans
Emprunts et dettes ets crédit à 1 an maximum à l'origine	2 489	2 489		
Emprunts et dettes financières divers	867 500	352 500	515 000	
Fournisseurs et comptes rattachés	403 322	403 322		
Personnel et comptes rattachés	332 133	332 133		
Sécurité sociale et autres organismes sociaux	265 310	265 310		
Taxe sur la valeur ajoutée	1 728	1 728		
Autres dettes	1 250	1 250		
TOTAL	**1 873 732**	**1 358 732**	**515 000**	
Emprunts souscrits en cours d'exercice	350 000			
Emprunts remboursés en cours d'exercice	192 500			

Le poste « Emprunts et dettes financières » est exclusivement relatifs à trois aides remboursables OSEO-Anvar et OSEO.

Le 10 juin 2004, OSEO-Anvar a accordé à NANOBIOTIX une aide à l'innovation remboursable « Programme Eureka » de 290.000€ pour un programme de recherche : « Nanotobio ». Un contrat d'avance remboursable avec OSEO-Anvar a été signé.

Au cours de l'exercice 2005, NANOBIOTIX a reçu 230.000€ d'OSEO-Anvar sur les 290.000€ accordés. OSEO-Anvar a versé les 60.000€ restant de l'aide au cours de l'exercice 2008. Cette avance ne porte pas intérêt et est remboursable à 100% (valeur nominale) en cas de succès technique du projet.

Au cours de l'exercice 2011, comme prévu au contrat, la Société a remboursé la dernière échéance pour un montant total de 110.000 €.

Première avance OSEO *:* Le 3 mars 2009, OSEO a accordé à NANOBIOTIX une aide à l'innovation remboursable de 450.000 € pour le « *développement préclinique d'un nouvel outil thérapeutique issu des nanotechnologies pour le traitement des cancers* », intégralement versée au cours de l'exercice 2009.

Au cours de l'exercice 2011, comme prévu au contrat, la Société a remboursé les deux premières échéances pour un montant total de 45.000 €.

Nonobstant l'échec ou le succès du programme, la Société s'est engagée à rembourser une somme forfaitaire de 90.000 € versée en quatre parts égales de 22.500 € chaque fin de trimestre à compter du 30 juin 2011.

Deuxième avance OSEO *:* Le 16 mars 2010, OSEO a accordé à NANOBIOTIX une deuxième aide à l'innovation remboursable de 500.000 euros en janvier 2010 pour le « *développement*

préclinique d'un nouvel outil thérapeutique issu des nanotechnologies pour le traitement des cancers : fin des essais précliniques, production de lots aux normes GMP ».

Les montants encaissés se sont élevés à 150.000 € en 2010, le solde soit 350.000 € ayant été intégralement perçu en 2011.

Au cours de l'exercice 2011, la Société a remboursé la première échéance prévue au contrat pour un montant total de 37.500 €.

Nonobstant l'échec ou le succès du programme, la Société s'est engagée à rembourser une somme forfaitaire de 150.000 € versée en quatre parts égales de 37.500 € chaque fin de trimestre à compter du 30 septembre 2011.

Troisième avance OSEO *:* le 3 novembre 2011, NANOBIOTIX s'est vu notifier par OSEO, l'octroi d'une troisième aide à l'innovation remboursable de 1.000.000 € pour le programme d'innovation suivant: «*Essai clinique de phase 1, ouvert, monobras, évaluant la tolérance et la faisabilité de l'implémentation intra tumorale par injection du produit NBTXR3 – ou d'un de ses dérivés – activé par radiothérapie externe chez des patients ayant un sarcome des tissus mous des membres »,* conditionnée par une augmentation des fonds propre en numéraire d'au moins 1 000 000 € soit sous forme d'augmentation de capital, soit d'obligations convertibles ou d'apport en comptes courants d'associés bloqués jusqu'au 31 décembre 2013.

L'augmentation de capital requise a été réalisée en mars 2012 et devrait permettre d'obtenir l'encaissement de l'intégralité de l'aide, soit 1 000 000 €.

Le remboursement de cette aide à l'innovation sera effectué par prélèvement trimestriel selon l'échéancier présenté ci-dessous.

En raison de la nature des travaux prévus au programme aidé, le remboursement forfaitaire sera au minimum de 250.000 € remboursable par prélèvement trimestriel d'un montant de 15.625 € selon le même échéancier.

Les échéanciers de remboursement de ces avances se présentent de la manière suivante:

	OSEO ANVAR	OSEO 1	OSEO 2	OSEO 3	TOTAL
2 009	80 000				80 000
2 010	100 000				100 000
2 011	110 000	67 500	75 000		252 500
2 012		142 500	150 000		292 500
2 013		190 000	175 000		365 000
2 014		50 000	100 000	250 000	400 000
2 015				250 000	250 000
2 016				250 000	250 000
2 017				250 000	250 000
Total des remboursements	110 000	450 000	500 000	1 000 000	2 060 000

Au 31 décembre, le montant de 867.500 euros se décompose comme suit :

- ✓ Montant à rembourser relatif à la 1ère aide remboursable OSEO : 405.000 euros ;
- ✓ Montant à rembourser relatif à la 2ème aide remboursable OSEO : 462 500 euros.

Frais de recherche appliquée et de développement

(PCG Art. 531-2/2.1)

Il a été décidé de ne pas activer les dépenses de recherche et de développement supportées par la société NANOBIOTIX.

Les travaux correspondent à ceux de phases pré-cliniques, ainsi qu'à une étude clinique démarrée à l'institut Gustave Roussy courant 2ème semestre 2011, telles que définies dans le processus de mise au point de produits ou molécules pharmaceutiques.

La société considère que la faisabilité technique de ses projets de développement n'est démontrée qu'au moment de la délivrance des autorisations nécessaires à la commercialisation de ses produits, qui correspond également au moment où la quasi totalité des frais de développement ont été engagés.

Les frais de recherche et de développement exposés au titre de l'exercice 2011, déduction faite des subventions d'exploitation reprises en compte de résultat, s'élèvent à 3.742 K€.

La société bénéficie du Crédit Impôt Recherche dont le montant calculé pour l'exercice 2011 est de 1.122.597 €.

Au 31 décembre 2011, le montant cumulé des CIR s'élève à 3.527.915 €.

Evaluation des immobilisations corporelles
(Code de commerce Art. R 123-196 1°)

Les immobilisations sont évaluées à leur coût d'acquisition (prix d'achat et frais accessoires).

Evaluation des amortissements
(Code de commerce Art. R 123-196 2°)

Les méthodes et les durées d'amortissement retenues ont été les suivantes :

Catégorie	Mode	Durée
Licences et brevets acquis	Linéaire	5 ans
Licences informatiques	Linéaire	1 an
Agencements de bureau	Linéaire	9 à 10 ans
Matériels de laboratoire	Linéaire	3 à 5 ans
Matériel de bureau et info	Linéaire	3 ans
Mobilier	Linéaire	5 à 10 ans

Evaluation des créances et des dettes
(Code de commerce Art. R 123-196)

Les créances et dettes ont été évaluées pour leur valeur nominale.

Dépréciation des créances
(PCG Art. 531-2/3)

Les créances ont, le cas échéant, été dépréciées par voie de provision pour tenir compte des difficultés de recouvrement auxquelles elles étaient susceptibles de donner lieu.

Disponibilités en Euros
(Code de commerce Art. R 123-196 1° et 2°)

Les liquidités disponibles en banque ont été évaluées pour leur valeur nominale. Figure dans ce poste le seul compte courant ouvert auprès de la banque HSBC.

Disponibilités en devises

(PCG Art. 342-7)

Les charges et produits en devises sont enregistrés pour leur contre –valeur à la date de l'opération. Les dettes, créances, disponibilités en devises figurent au bilan pour leur contre-valeur au cours de fin d'exercice. La différence résultant de l'actualisation des dettes et des créances en devises à ce dernier cours est portée au bilan en « écart de conversion ».

Les pertes latentes de change non compensées font l'objet d'une provision pour risque en totalité ou partiellement.

Produits à recevoir

(Code de commerce Art. R 123-196)

Montant des produits à recevoir inclus dans les postes suivants du bilan	Montant
Autres créances	364
Total	**364**

Charges à payer

(Code de commerce Art. R 123-196)

Montant des charges à payer incluses dans les postes suivants du bilan	Montant
Dettes fournisseurs et compte rattachés	160 136
Dettes fiscales et sociales	350 712
Total	**510 848**

Charges et produits constatés d'avance

(Code de commerce Art. R 123-196)

Charges et produits constatés d'avance	Montant
Charges d'exploitation	87 807
Total	**87 807**

COMPLEMENTS D'INFORMATIONS RELATIF AU COMPTE DE RESULTAT

Rémunération des dirigeants

(Code de commerce Art. R 123-196 ; PCG Art.531-3, 532-11, 532-12)

Rémunérations allouées aux membres	Montant
des organes de direction ou de gérance	430 571
Total	430 571

Ce montant concerne la rémunération de trois personnes.

Effectif moyen

(Code de commerce Art. R 123-198 ; PCG Art. 531-3)

	Personnel salarié	Personnel mis à disposition de l'entreprise
Cadres	26	
Employés	6	
Total	**32**	

Charges et produits financiers concernant les entreprises liées
(Code de commerce Art. R 127-197 ; PCG Art.531-2 et Art. 532-12)

Néant.

ENGAGEMENTS FINANCIERS ET AUTRES INFORMATIONS

Engagements financiers
(Code de commerce Art. R 123-196; PCG Art. 531-2/9)

Engagements donnés

Les engagements donnés s'élèvent à 244 881 euros et sont relatifs aux deux baux commerciaux relatifs au siège social (5ème étage et 3ème étage) dont le renouvellement triennal interviendra respectivement au 15 mai 2013 et au 1er janvier 2013.

Engagements reçus

Néant.

Engagement en matière de pensions et retraites
(Code de commerce Art. R 123-197 ; PCG Art. 531-2/9, Art 532-12)

La société n'a signé aucun accord particulier en matière d'engagements de retraite. Ces derniers se limitent donc à l'indemnité conventionnelle de départ à la retraite.
Aucune provision pour charge n'a été comptabilisée au titre de cet exercice. Sur la base des hypothèses décrites dans le tableau ci-dessous, les engagements retraites sont estimés à 46 408 euros.

Les hypothèses retenues pour la détermination des indemnités de fin de carrière sont les suivantes :

Date d'évaluation	31-12-2011	31-12-2010	31-12-2009
Modalités de départ à la retraite	*Pour l'ensemble des salariés* : départ volontaire à 62 ans	*Pour l'ensemble des salariés* : départ volontaire à 62 ans	*Pour l'ensemble des salariés* : départ volontaire à 62 ans
Taux de charges sociales	43 %	43 %	43 %
Taux d'actualisation	2,60 %	3,33 %	3,48 %
Tables de mortalité	Table réglementaire TV 88/90	Table réglementaire TV 88/90	Table réglementaire TV 88/90
Taux d'augmentation des salaires (inflation incluse)	7%	7%	7%
Taux de rotation	Taux moyen de 5% constant	Taux moyen de 5% constant	Taux moyen de 5% constant

Les droits accordés aux salariés de la société sont définis par la convention collective de la Pharmacie (Fabrication et commerce des produits à usage pharmaceutique) - Cadres et TAM.

Droit individuel à la formation

Dans le cadre du droit individuel à la formation institué par la loi 2004-391 du 4 mai 2004 relative à la formation professionnelle tout au long de la vie, au 31/12/2011, le volume d'heures de formation cumulées relatif aux droits acquis et non exercés est de 1 650 heures.

INFORMATIONS COMPLEMENTAIRES

Produits et charges exceptionnels

(PCG Art.531-2/14)

Nature	Montant	Imputé au compte
Charges exceptionnelles		
- Complément taxe pro 2008	343	67200000
- Complément taxe prof 2009	2294	67200000
- GSC 2010 non remboursé	4097	67200000
Total	**6 734**	

Transferts de charges

(PCG Art.531-2/14)

Nature	Montant
Indemnités journalières CPAM	14 864
Avantages en nature	8 571
TOTAL	**23 435**

Charges et produits sur exercices antérieurs

(PCG Art.531-2/14)

Nature	Montant	Imputé au compte
Charges		
- Complément TP 2008	343	67200000
- Complément TP 2009	2 294	67200000
- GSC non remboursé	4 097	67200000
Total	**6 734**	

20.3.2.2 *Comptes annuels de Nanobiotix SA relatif à l'exercice clos le 31 décembre 2010*

BILAN

ACTIF	31/12/10			31/12/09
	Brut	Amortissements et dépréciations	Net	Net
Capital souscrit non appelé (I)				
IMMOBILISATIONS INCORPORELLES				
Frais d'établissement				
Frais de développement				
Concessions, Brevets et droits similaires	73 301	71 517	1 785	5 570
Fonds commercial (1)				
Autres immobilisations incorporelles				
Avances et acomptes				
IMMOBILISATIONS CORPORELLES				
Terrains				
Constructions	215 718	87 548	128 170	152 323
Installations techniques, Matériel et outillage	544 772	284 163	260 610	312 907
Autres immobilisations corporelles	350 760	101 697	249 064	74 664
Immobilisations en cours				
Avances et acomptes				
IMMOBILISATIONS FINANCIERES (2)				
Participations mises en équivalence				
Autres participations				
Créances rattachées à des participations				
Autres titres immobilisés				
Prêts				
Autres immobilisations financières	42 162		42 162	23 162
TOTAL II	**1 226 714**	**544 924**	**681 791**	**568 627**
STOCKS ET EN COURS				
Matières premières, approvisionnements				
En-cours de production de biens				
En-cours de production de services				
Produits intermédiaires et finis				
Marchandises				
Avances et acomptes versés sur commandes				
CREANCES (3)				
Clients et Comptes rattachés				
Autres créances	1 485 184		1 485 184	815 468
Capital souscrit - appelé, non versé				
Valeurs mobilières de placement				1 000 000
Disponibilités	5 675 413		5 675 413	1 096 315
Charges constatées d'avance (3)	92 460		92 460	137 646
TOTAL III	**7 253 057**		**7 253 057**	**3 049 429**
Frais d'émission d'emprunt à étaler (IV)				
Primes de remboursement des obligations (V)	- 61		- 61	
Écarts de conversion actif (VI)				
TOTAL GENERAL (I+II+III+IV+V+VI)	**8 479 710**	**544 924**	**7 934 786**	**3 618 056**

(1) Dont droit au bail
(2) Dont à moins d'un an 42 162
(3) Dont à plus d'un an

PASSIF	31/12/10	31/12/09
	Net	Net
CAPITAUX PROPRES		
Capital (dont versé: 230 321)	230 321	110 403
Primes d'émission, de fusion, d'apport	15 863 638	4 998 250
Écarts de réévaluation		
RESERVES		
- Réserve légale		
- Réserves statutaires ou contractuelles		
- Réserves réglementées		
- Autres réserves		
Report à nouveau	- 5 826 390	- 3 996 846
RESULTAT DE L'EXERCICE (Bénéfice ou perte)	- 4 245 773	- 1 829 544
Subventions d'investissement		
Provisions réglementées		
TOTAL I	**6 021 797**	**- 717 736**
AUTRES FONDS PROPRES		
Produit des émissions de titres participatifs		
Avances conditionnées		
TOTAL II		
PROVISIONS		
Provisions pour risques	48 365	46 652
Provisions pour charges		
TOTAL III	**48 365**	**46 652**
DETTES FINANCIERES		
Emprunts obligataires convertibles		9 875
Autres emprunts obligataires		2 700 000
Emprunts auprès d'établissements crédit		
Concours bancaires courants	2 058	5 964
Emprunts et dettes financières diverses	710 000	725 258
Avances et acomptes reçus sur commandes en cours		
DETTES D'EXPLOITATION		
Dettes fournisseurs et comptes rattachés	612 702	454 772
Dettes fiscales et sociales	507 513	350 220
Dettes sur immobilisations et comptes rattachés		
Autres dettes	32 351	43 050
Produits constatés d'avance (1)		
TOTAL IV	**1 864 624**	**4 289 140**
Ecart de conversion passif (V)		
TOTAL GENERAL (I+II+III+IV+V)	**7 934 786**	**3 618 056**

(1) Dont produits afférents à des exercices Antérieurs 1 854
(2) Dont produits afférents à des exercices antérieurs

COMPTE DE RESULTAT

En €	31/12/10			31/12/09
	France	Export	Total	Total
PRODUITS D'EXPLOITATION (1)				
Ventes de marchandises				
Production vendue de Biens				
Production vendue de Services				1 581 667
CHIFFRE D'AFFAIRES NET				**1 581 667**
Production stockée				
Production immobilisée				
Subventions d'exploitation			199 500	210 851
Reprises sur dépréciations, provisions (et amortissements) et transferts de charges			55 306	69
Autres produits			19	3
TOTAL DES PRODUITS D'EXPLOITATION (I)			**254 825**	**1 792 590**
CHARGES D'EXPLOITATION (2)				
Achat de marchandises				
Variation de stocks (marchandises)				
Achats de matières premières et autres approvisionnements			188 328	142 804
Variation de stocks (matières premières et autres approvisionnements)				
Autres achats et charges externes *			3 347 256	2 479 772
Impôts, taxes et versements assimilés			13 280	34 218
Salaires et traitements			1 382 617	1 125 719
Charges sociales			321 493	220 603
Dotations aux amortissements et dépréciations				
Sur immobilisations: dotations aux amortissements			150 185	145 963
Sur immobilisations: dotations aux dépréciations				
Sur actif circulant: dotations aux dépréciations				
Dotations aux provisions			48 365	46 652
Autres charges			50	81 356
TOTAL DES CHARGES D'EXPLOITATION (II)			**5 451 573**	**4 277 087**
RESULTAT D'EXPLOITATION (I-II)			**- 5 196 748**	**- 2 484 497**
Quote-part sur opérations faites en commun				
Bénéfice attribué ou perte transférée (III)				
Perte supportée ou bénéfice transféré (IV)				
Produits financiers				
Produits financiers de participations (3)				
Produits des autres valeurs mobilières et créances de actif immobilisé (3)				
Autres intérêts et produits assimilés (3)			28 272	13 789
Reprises sur dépréciations et provisions, transfert de charges				
Différences positives de change			977	571
Produits nets sur cessions de valeurs mobilières de placement				
TOTAL V			**29 249**	**14 360**
Charges financières				
Dotations aux amortissements, dépréciations et provisions				
Intérêts et charges assimilées (4)			6 768	32 789
Différences négatives de change			1 086	1 107
Charges nettes sur cessions de valeurs mobilières de placement				
TOTAL VI			**7 854**	**33 896**
RESULTAT FINANCIER (V-VI)			**21 395**	**- 19 536**
RESULTAT COURANT AVANT IMPOT (I-II+III-IV+V-VI)			**- 5 175 353**	**- 2 504 033**

RESULTAT COURANT AVANT IMPOT (I-II+III-IV+V-VI)	**- 5 175 353**	**- 2 504 033**
Produits exceptionnels		
Produits exceptionnels sur opérations de gestion	1 854	870
Produits exceptionnels sur opérations en capital		
Reprises sur dépréciations et provisions, transfert de charges		
TOTAL VII	**1 854**	**870**
Charges exceptionnelles		
Charges exceptionnelles sur opérations de gestion	15 423	1 101
Charges exceptionnelles sur opérations en capital	213	8 929
Dotations aux amortissements, dépréciations et provisions		
TOTAL VIII	**15 635**	**10 030**
RESULTAT EXCEPTIONNEL (VII-VIII)	**- 13 782**	**- 9 160**
Participation des salariés aux résultats de l'entreprise (IX)		
Impôts sur les bénéfices (X)	- 943 362	- 683 649
Total des produits (I+III+V+VII)	**285 928**	**1 807 820**
Total des charges (II+IV+VI+VIII+IX+X)	**4 531 701**	**3 637 364**
BENEFICE OU PERTE (total des produits - total des charges)	**- 4 245 773**	**- 1 829 544**

** Y compris*

- Redevances de crédit-bail mobilier

- Redevances de crédit-bail imobilier

(3) Dont produits concernant les entreprises liées

(4) Dont intérêts concernant les entreprises liées

ANNEXE DU 01/01/2010 AU 31/12/2010

FAITS CARACTERISTIQUES DE L'EXERCICE
(Code du Commerce Art. R 123-196 3°)

Courant 2010, la société NANOBIOTIX a procédé à une augmentation de capital, le portant à 230.321€.

Nanobiotix a bénéficié du statut de Jeune Entreprise Innovante depuis le 1er janvier 2004 et cela jusqu'au 31 décembre 2010.

Le 16 mars 2010, il a été notifié par OSEO à la société NANOBIOTIX, l'attribution d'une avance remboursable de 500.000 € au titre du développement Préclinique d'un nouvel outil thérapeutique issu des nanotechnologies pour le traitement des cancers. Cette somme a été versée à hauteur de 150.000 € sur l'exercice 2010.

Concernant l'affaire au Conseil des Prud'hommes pour laquelle la société NANOBIOTIX avait en 2009 provisionné 50% de la demande des parties en cause, celle-ci a été jugée en avril 2010. La société a été condamnée à verser 5.000 € à titre de dommages et intérêts, la provision n'ayant plus lieur d'être a été reprise en totalité pour 46.652 €.
Courant 2010, une autre affaire a été instruite concernant la requalification du contrat à durée déterminée d'un ancien salarié pour laquelle la partie adverse demande 96.730 €. Compte tenu du caractère incertain de l'issue de cette affaire, une provision à hauteur de 50% a été comptabilisée dans les comptes clos au 31 décembre 2010.

En date du 26 mars 2010, deux titulaires de BSA 01 et 02 ont souscrit 4.412 actions ordinaires dans la société par conversion de 1.736 BSA 01 et 2.676 BSA 02.

Suite à ces opérations et en reprenant les émissions des émissions des exercices antérieurs, les titres émis par NANOBIOTIX et restant à exercer au 31 décembre 2010 sont les suivants : cf. tableau en suivant.

EVENEMENTS SIGNIFICATIFS POSTERIEURS A LA CLOTURE

Néant.

REGLES ET METHODES COMPTABLES
(Code du Commerce – Art. R 123-196 1° et 2° ; PCG Art. 531-1/1)

Principes et conventions générales

Les états financiers ont été établis en conformité avec :

- Le PCG 1999 approuvé par arrêté ministériel du 22 juin 1999,
- Les articles 120-1 et suivants du Plan Comptable Général 2005,
- La loi n° 83 353 du 30 avril 1983,
- Le décret 83 1020 du 29 novembre 1983,
- Les règlements CRC relatifs à la réécriture du plan comptable général 2005 applicables à la clôture de l'exercice :

- 99-09 relatifs aux changements de méthodes comptables,

- 2000-06 relatifs aux passifs,
- 2002-10 et 2003-07 relatifs à l'amortissement et la dépréciation des actifs,
- 2004-06 relatifs à la définition, la comptabilisation et l'évaluation des actifs.

Les conventions générales ont été appliquées, dans le respect du principe de prudence, conformément aux hypothèses de bases :

- Continuité de l'exploitation,
- Permanence des méthodes comptables d'un exercice à l'autre,
- Indépendance des exercices,

Et conformément aux règles générales d'établissement et de présentation des comptes annuels.

Permanence des méthodes

Les méthodes d'évaluation retenues pour cet exercice n'ont pas été modifiées par rapport à l'exercice précédent.

COMPLEMENTS D'INFORMATION RELATIFS AU BILAN

Etats des immobilisations

	Valeur brute début d'exercice	Augmentations		Diminutions		Valeur brute en fin d'exercice	Réévaluation Valeur d'origine fin exercice
		Réévaluations	Acquisitions	Poste à poste	Cessions		
Autres postes d'immobilisations incorporelles TOTAL	72 607		694			73 301	73 301
Installations générales, agencements aménagements des constructions	215 718					215 718	215 718
Intallations techniques, Matériel et outillage industriels	508 042		36 730			544 772	544 772
Installations générales agencements et aménagements divers	6 434		132 865			139 299	139 299
Matériel de bureau et informatique, Mobilier	159 350		74 273		22 162	211 461	211 461
TOTAL	889 545		243 868		22 162	1 111 251	1 111 251
Prêts, autres immobilisations financières	23 162		19 000			42 162	42 162
TOTAL	23 162		19 000			42 162	42 162
TOTAL GENERAL	985 314		263 562		22 162	1 226 714	1 226 714

Etats des amortissements

Situations et mouvements de l'exercice	Montant début d'exercice	Dotations de l'exercice	Diminutions Reprises	Montant fin d'exercice
Autres immobilisations incorporelles TOTAL	67 037	4 479		71 517
Installations générales, agencements aménagements constr.	63 395	24 153		87 548
Intallations techniques, Matériel et outillage industriels	195 136	89 027		284 163
Installations générales agencements et aménagements divers	4 688	5 676		10 364
Matériel de bureau et informatique, Mobilier	86 433	26 850	21 949	91 333
TOTAL	349 652	145 705	21 949	473 407
TOTAL GENERAL	416 688	150 185	21 949	544 924

Ventilation des dotations de l'exercice	Amortissements linéaires	Amortissements dégressifs	Amortissements exceptionnels	Amortissements dérogatoires	
				Dotations	Reprises
Autres immob. incorporelles TOTAL	4 479				
Instal.générales agenc. aménag. constr.	24 153				
Instal. Techniques matériel outillage indus.	89 027				
Instal. générales agenc.aménag.divers	5 676				
Matériel de bureau informatique mobilier	26 850				
TOTAL	145 705				
TOTAL GENERAL	150 185				

Etats des provisions

Provisions pour risques et charges	Montant début d'exercice	Augmentations Dotations	Diminutions Montants utilisés	Diminutions Montants non utilisés	Montant fin d'exercice
Autres provisions pour risques et charges	46 652	48 365	46 652		48 365
TOTAL	46 652	48 365	46 652		48 365
TOTAL GENERAL	46 652	48 365	46 652		48 365
Dont dotations et reprises					
d'exploitation		48 365	46 652		

Etats des créances et dettes

Etat des créances	Montant brut	A 1an au plus	A plus d'1 an
Autres immobilisations financières	42 162	42 162	
Sécurité sociale et autres organismes sociaux	4 176	4 176	
Impôts sur les bénéfices	943 362	943 362	
Taxe sur la valeur ajoutée	395 214	395 214	
Groupe et associés	69	69	
Débiteurs divers	142 363	142 363	
Charges constatées d'avance	92 460	92 460	
TOTAL	1 619 807	1 619 807	

ETAT DES DETTES	Montant brut	A 1 an au plus	De 1 à 5 ans	A plus de 5 ans
Emprunts et dettes ets crédit à 1 an maximum à l'origine	2 058	2 058		
Emprunts et dettes financières divers	710 000	560 000	150 000	
Fournisseurs et comptes rattachés	612 702	612 702		
Personnel et comptes rattachés	279 513	279 513		
Sécurité sociale et autres organismes sociaux	180 774	180 774		
Taxe sur la valeur ajoutée	47 226	47 226		
Autres dettes	32 351	32 351		
TOTAL	1 864 624	1 714 624	150 000	

Frais de recherche appliquée et de développement

(PCG Art. 531-2/2.1)

Il a été décidé de ne pas activer les dépenses de recherche et de développement supportés par la société NANOBIOTIX. Bien que la phase de recherche fondamentale soit terminée, les chances de rentabilité des projets développés par la société restent encore trop incertaines à ce stage : les travaux correspondent toujours à ceux des phases pré-cliniques telles que définies dans le processus de mise au point de procédés ou molécules pharmaceutiques.

Les frais de recherche et de développement exposés au titre de l'exercice 2010, déduction faite des subventions d'exploitations ou reprises en compte de résultant, s'élèvent à 3.144 K€.

Evaluation des immobilisations corporelles

(Code du Commerce Art. R 123-196 1°)

Les immobilisations sont évaluées à leur coût d'acquisition (prix d'achat et frais accessoires).

Evaluation des amortissements
(Code du Commerce Art. R 123-196 2°)

Les méthodes et les durées d'amortissement retenues ont été les suivantes :

Catégorie	Mode	Durée
Licences et brevets acquis	Linéaire	5 ans
Licences informatiques	Linéaire	1 an
Agencements de bureau	Linéaire	9 à 10 ans
Matériels de laboratoire	Linéaire	3 à 5 ans
Matériel de bureau et informatique	Linéaire	3 ans
Mobilier	Linéaire	5 à 10 ans

Evaluation des créances et des dettes
(Code du Commerce Art. R 123-196)

Les créances et dettes ont été évaluées pour leur valeur nominale.

Dépréciation des créances
(PCG Art. 531-2/3)

Les créances ont, le cas échéant, été dépréciées par voie de provision pour tenir compte des difficultés de recouvrement auxquelles elles étaient susceptibles de donner lieu.

Disponibilités en devises
(PCG Art. 342-7)

Les charges et produits en devises sont enregistrés pour leur contre-valeur à la date de l'opération. Les dettes, créances, disponibilités en devises figurent au bilan pour leur contre-valeur au cours de fin d'exercice. La différence résultant de l'actualisation des dettes et des créances en devises à ce dernier cours est portée au bilan en « écart de conversion ».

Les pertes latentes de change non compensées font l'objet d'une provision pour risque, en totalité ou partiellement.

Produits à recevoir
(Code du Commerce Art. R 123-196)

Montant des produits à recevoir inclus dans les postes suivants du bilan	Montant
Autres créances	4 097
Disponibilités	26 546
Total	30 643

Détail des produits à recevoir
(Code du Commerce Art. R 123-196)

	Montant
PRODUITS A RECEVOIR	
- GSC A RECEVOIR	4 097
INTERETS A RECEVOIR	
- INTERETS COURUS S/DAT	26 546
Total	30 643

Charges à payer

(Code du Commerce Art. R 123-196)

Montant des charges à payer incluses dans les postes suivants du bilan	Montant
Dettes fournisseurs et comptes rattachés	147 284
Dettes fiscales et sociales	286 004
Autres dettes	16 500
Total	449 788

Détail des charges à payer

(Code du Commerce Art. R 123-196)

	Montant
FOURN. FACT. NON PARVENUES	
- SCUTUM INTERVENTION DU 30/12/10	92
- RLD BLOUSES 12/2010	308
- HONO JURIDIQUES AG 2010	6 219
- EDF CONSO DU 4/11 AU 03/01	215
- EDF CONSO DU 4/11 AU 03/01	1 012
- HONORAIRES CONSULTATION 10/2010	1 800
- NUVISAN CONSULT 10/2010	3 444
- NUVISAN CONSUL 09/2010	10 654
- NUVISAN CONSULT 10/2010	7 750
- NEXT STAY SOCIAL 4T 2010	2 079
- HONO COM CPTES 2010	8 970
- SNITEM COT 2010	2 424
- DBI REALISATION S/COM 2010	82 093
- PERIODE DE LOCATION DU 01/09/2010 AU 31/12/2010	7 654
- UB STOR LICENCES 30/06 AU 12/1	12 568
PROV CONGES PAYES	
- CONGES PAYES	55 872
PRIMES A PAYER	
- PRIMES 2010 A PAYER	51 160
- PRIMES S/OBJECTIFS 2010	84 975
- NOTE DE FRAIS	572
PROV CS/CONGES PAYES	
- PROV CHARGES S/CP	23 634
- PROV CHARGES SOC S/PRIMES	57 602
TAXE D'APPRENTISSAGE A PAYER	
- TAXE APPRENTISSAGE	8 496
TAXE FORMATION CONT A PAYER	
- FORMATION CONTINUE	3 695
DEBITEURS ET CREDITEURS DIVERS - CAP	
- HONO BONVALOT JOURNEE 25/11/2010	2 500
- HONO LANGLOIS 10 A 12/2010	3 900
- HONO DEUTCH 25/11/2010	2 500
- HONO VANNETTZEL 25/11/2010	2 500
- HONO MORNEX 25/11/2010	2 500
- HONO CHOPIN 11 ET 12/2010	2 600
	2 600
Total	452 389

Charges et produits constatés d'avance

(Code du Commerce Art. R 123-196)

Charges constatées d'avance	Montant
Charges d'exploitation	92 460
Total	92 460

Détail des charges constatées d'avance

(Code du Commerce Art. R 123-196)

	Exploitation	Financier	Exceptionnel
CHARGES CONSTAT. D'AVANCE			
- LOYER WATIGNIES 1ER T 2011	22 087		
- LOYER WATIGNIES 1ER T 2011	28 682		
- ASSURANCE	2 625		
- RC RECHERCHES BIOMEDICALES	10 034		
- PRIME RC PRO	18 009		
- SOGERAC MULTIRISQUE PRO	4 182		
- ASSURANCE RC DIRIGEANT	2 155		
- ABT AFNOR	4 626		
- CULLIGAN LOC FONTAINE EAU JANV	60		
Total	92 460		

COMPLEMENTS D'INFORMATIONS RELATIF AU COMPTE DE RESULTAT

Effectif moyen

(Code du Commerce Art. R 123-198 ; PCG Art. 531-3)

	Personnel salarié	Personnel mis à disposition de l'entreprise
Cadres	20	
Employés	5	
Total	25	

Charges et produits financiers concernant les entreprises liées

(Code du Commerce Art. R 123-197 ; PCG Art. 531-2 et Art. 532-12)

Néant

ENGAGEMENTS FINANCIERS ET AUTRES INFORMATIONS

Engagement en matière de pensions et retraites

(Code du Commerce Art. R 123-197 ; PCG Art. 531-2/9, Art. 532-12)

La société n'a signé aucun accord particulier en matière d'engagements de retraite.
Ces derniers se limitent donc à l'indemnité conventionnelle de départ à la retraite.
Aucune provision pour charge n'a été comptabilisée au titre de cet exercice. Il n'est pas fait mention du montant de l'engagement car il s'agit d'un élément non significatif du fait d'une population jeune.

Droit individuel à la formation

Dans le cadre du droit individuel à la formation institué par la loi 2004-391 du 4 mai 2004 relative à la formation professionnelle tout au long de la vie, au 31/12/2010, le volume d'heures de formation cumulées relatif aux droit acquis et non exercés est de 1.180 heures.

INFORMATIONS COMPLEMENTAIRES

Produits et charges exceptionnels

(PCG Art. 531-2/14)

Nature	Montant	Imputé au compte
Produits exceptionnels		
- Régularisation TP 2009	634	77200000
- Ecart sur bourse Ciffre 2009	1 220	77200000
Total	1 854	
Charges exceptionnelles		
- Pénalités s/tva 2007-2008	1 390	67120000
- Pénalités s/red ret à la source 07-08	2 380	67120000
- Pénalités s/red ret à la source 2009	6 132	67120000
- Dommages et intérêts affaire Kuvshinov	5 520	67180000
- Valeur nette cptable mat bureau	213	67520000
Total	15 635	

Transferts de charges

(PCG Art. 531-2/14)

Nature	Montant
Remboursement IJSS	8478
Remboursement tickets restaurant	445
TOTAL	8 923

Charges et produits sur exercices antérieurs

(PCG Art. 531-2/14)

Nature	Montant	Imputé au compte
Produits		
- Régularisation TP 209	634	77200000
- Ecart s/bourse ciffre 2009	1220	77200000
Total	1 854	

VALEURS MOBILIERES DONNANT ACCES AU CAPITAL EMIS PAR NANOBIOTIX ET RESTANT A EXERCER AU 31 DECEMBRE 2010

Valeurs mobilières restant en circulation	Solde d'actions à exercer correspondant	Prix de souscription de l'action	Prix de souscription des valeurs mobilères	Période de souscription	
BSA 01: 1 600 BSA attribués par AGE du 29/03/2005	1 600	8,22 €	0,10 €	Du 1er mai 2005 au 31 mars 2010 (ou introduction sur le marché réglementé)	Solde non exercé donc caducs au 31/12/2010
BSA 02: 1 338 BSA attribués par AGE du 29/03/2005	1 338	8,22 €	0,10 €	Du 1er mai 2007 au 31 mars 2010 (ou introduction sur le marché réglementé)	Solde non exercé donc caducs au
BSA 03: 5 349 BSA attribués par AGE du 29/03/2005	5 349	8,22 €	0,10 €	Du 1er mai 2008 au 31 mars 2010 (ou introduction sur le marché réglementé)	Solde non exercé donc caducs au
BCE 01: 20 000 BCE attribués gratuitement par AGE du 29/03/2005	20 000	8,22 €	gratuit	Jusqu'au 31 mars 2010	Solde non exercé donc caducs au 31/12/2010
BCE 02: 100 000 BCE attribués gratuitement par AGE du 24/10/2006	100 000	14,00 €	gratuit	Avenant à l'AGE du 24/10/2006: du 24 avril 2008 au 31 décembre 2016 selon avenant AG du 13/04/2010 ou immédiatement en cas d'adminssion sur une bourse de valeurs	
BCE 03: 13 483 attribués par AGE du 24/10/2006	13 483	10,39 €	gratuit	Jusqu'au 31 décembre 2012, ou immédiatement en cas d'admission sur une bourse de valeurs	
BSA 09: 5 000 BSA attribués par AGE du 24/10/2010	5 000	10,39 €	1,04 €	Jusqu'au 31 décembre 2012, ou immédiatement en cas d'admission sur une bourse de valeurs	
BSA 10A: 21 545 BSA rattachés aux actions P2, suite à AGE du 24/10/2006	21 545	9,35 €	9,35 €	Jusqu'au 24 octobre 2010	Solde non exercé donc caducs au 31/12/2010
BSA 10B: 269 492 BSA rattachés aux actions P2, souscrites suite à AGE du 24/10/2006	269 492	10,39 €		jusqu'au 24 octobre 2010	Solde non exercé donc caducs au 31/12/2010
BSA 11: 76 220 BSA rattachés aux actions P2, souscrites suite à AGE du 29/05/2008	76 220	13,12 €		jusqu'au 29 mai 2012	
BCE 04: 20 000 BCE attribués gratuitement par AG du 13/04/2010	20 000	14,00 €	gratuit	Jusqu'au 31 décemebre 2016 ou introduction sur un marché règlementé ou cession de la totalité des titres à un tiers acquéreur (-- actions ordinaires)	
BCE 05: 77 361 BCE attribués gratuitement par AGE du 13/04/2010	77 361	14,00 €	gratuit	Jusqu'au 31 décemebre 2016 si réussite essai clinique et condition valeur revente avant le 13 avril 2013 (-- actions ordinaires)	
BCE 06: 41 502 BCE attribués gratuitement par AGE du 13/04/2010	41 502	14,00 €	gratuit	Jusqu'au 31 décembre 2016 avec conclusion d'un accord avec un industriel (-- actions ordinaires)	
BSA 12: 21 150 BSA attribués par AGE du 13/04/2010	21 150	14,00 €	1,40 €	jusqu'au 31 décembre 2016 si accord avec un industriel (-- actions ordinaires)	
BSA 13A: 205 788 BSA rattachés aux actions P4' souscrites suite à l'AGE du 13/04/2010	205 788	13,12 €		Jusqu'au 12 avril 2014 ou introduction sur un marché réglementé (-- actions P4)	
BSA 13B: 584 468 BSA rattachés aux actions P4 souscrites suite l'AGE du 13/04/2010	484 468	14,00 €		Jusqu'au 12 avril 2014 ou introduction sur un marché réglementé (-- actions P4)	
BSA 14: 584 468 BSA rattachés aux actions P4 souscrites suite à l'AGE du 13/04/2010	141 117	14,00 €	0,15 €	Jusqu'au 30 septembre 2013 si essai clinique non réussi et pas d'accord industriel, ou introduction sur le marché réglementé (-actions P4)	

20.3.2.3 *Comptes annuels de Nanobiotix SA relatif à l'exercice clos le 31 décembre 2009*

BILAN

BILAN ACTIF	31/12/09			31/12/08
	Brut	Amor.	Net	Net
Capital souscrit non appelé				
ACTIF IMMOBILISE				
Immobilisations incorporelles				
Frais d'établissement				
Frais de recherche et développement				
Concessions, brevets, licences, logiciels, drts similairse	72 607	67 037	5 570	12 962
Fond commercial (1)				
Autres immobilisations incorporelles				
Immobilisations incorporelles en cours				
Avances et acomptes				
Immobilisations corporelles				
Terrains				
Constructions	215 718	63 395	152 323	176 477
Installations techniques, matériel et outillage industriels	508 043	195 136	312 907	316 672
Autres immobilisations corporelles	165 784	91 120	74 664	97 347
Immobilisations corporelles en cours				
Avances et acomptes				
Immobilisations financières (2)				
Participations				
Créances rattachées à des participations				
Titres immobilisés de l'activité de portefeuille				
Autres titres immobilisés				
Prêts				
Autres immobilisations financières	23 162		23 162	23 162
	985 315	**416 688**	**568 627**	**626 620**
ACTIF CIRCULANT				
Stocks et en-cours				
Matières premières et autres approvisionnements				
En-cours de production (biens et services)				
Produits intermédiaires et finis				
Marchandises				
Avances et acomptes versés sur commandes	657		657	
Créances (3)				
Clients et comptes rattachés				23 539
Autres créances	814 811		814 811	1 071 779
Capital souscrit - appelé, non versé				
Valeurs mobilières de placement				
Actions propres				
Autres titres	1 000 000		1 000 000	
Instruments de trésorerie				
Disponibilités	1 096 315		1 096 315	816 887
Charges constatées d'avance (3)	137 646		137 646	95 294
	3 049 429		**3 049 429**	**2 007 500**
Charges à répartir sur plusieurs exercices				
Primes de remboursement des emprunts				
Ecarts de conversion Actif				
TOTAL GENERAL	**4 034 744**	**416 688**	**3 618 056**	**2 634 119**

(1) Dont droit au bail
(2) Dont à moins d'un an
(3) Dont à plus d'un an

BILAN PASSIF	31/12/09	31/12/08
	Net	Net
CAPITAUX PROPRES		
Capital (dont versé: 110 403)	110 043	109 353
Primes d'émission, de fusion, d'apport	4 998 250	4 933 850
Écarts de réévaluation		
Réserves:		
- Réserve légale		
- Réserves statutaires ou contractuelles		
- Réserves réglementées		
- Autres réserves		
Report à nouveau	- 3 996 846	- 1 657 891
Résultat de l'exercice (bénéfice ou perte)	- 1 829 544	- 2 338 955
Subventions d'investissement		
Provisions réglementées		
	- 717 736	**1 046 358**
AUTRES FONDS PROPRES		
Produit des émissions de titres participatifs		
Avances conditionnées		
Autres fonds propres		
PROVISIONS		
Provisions pour risques	46 652	
Provisions pour charges		
	46 652	
DETTES (1)		
Emprunts obligataires convertibles	9 875	
Autres emprunts obligataires	2 700 000	
Emprunts et dettes auprès d'établissements de crédit (2)	279 543	406 926
Emprunts et dettes financières (3)	450 000	
Avances et acomptes reçus sur commandes en cours		
Fournisseurs et comptes rattachés	454 772	872 987
Dettes fiscales et sociales	350 220	304 135
Dettes sur immobilisations et comptes rattachés		
Autres dettes	44 729	3 713
Instruments de trésorerie		
Produits constatés d'avance (1)		
	4 289 140	**1 587 761**
Ecart de conversion passif (V)		
TOTAL GENERAL	**3 618 056**	**2 634 119**
(1) Dont à plus d'un an (a)	*560 000*	*275 528*
(1) Dont à moins d'un an (a)	*3 729 140*	*1 312 233*
(2) Dont concours bancaires courants et soldes créditeurs de banque		
(3) Dont emprunts participatifs		

(a) A l'exception des avances et acomptes reçus sur commandes en cours

COMPTE DE RESULTAT

En €	31/12/09			31/12/08
	France	Exportation	Total	Total
Produits d'exploitation (1)				
Ventes de marchandises				
Production vendue (biens)				
Production vendue (services)	1 581 667		1 581 667	916 122
Chiffre d'affaires net	**1 581 667**		**1 581 667**	**916 122**
Production stockée				
Production immobilisée				
Produits nets partiels sur opérations à long terme				
Subventions d'exploitation			210 851	30 010
Reprises sur provisions et transferts de charges			69	36 449
Autres produits			3	52
			1 792 590	**982 632**
Charges d'exploitation (2)				
Achat de marchandises				
Variation de stocks				
Achats de matières premières et autres approvisionnements			142 804	217 941
Variation de stocks				3 203
Autres achats et charges externes (a)			2 479 772	2 421 943
Impôts, taxes et versements assimilés			34 218	16 526
Salaires et traitements			1 125 719	1 038 608
Charges sociales			220 603	191 057
Dotations aux amortissements, dépréciations et provisions:				
- Sur immobilisations: dotations aux amortissements			145 963	141 492
- Sur immobilisations: dotations aux dépréciations				
- Sur actif circulant: dotations aux dépréciations				
- Pour risques et charges: dotations aux provisions			46 652	
Autres charges			81 356	70 399
			4 277 087	**4 101 168**
RESULTAT D'EXPLOITATION (I-II)			**-2 484 497**	**- 3 118 536**
Quote-parts de résultat sur opérations faites en commun				
Bénéfice attribué ou perte transférée				
Perte supportée ou bénéfice transféré				
Produits financiers				
De participations (3)				
D'autres valeurs mobilières et créances de l'actif immobilisé (3)				
Autres intérêts et produits assimilés (3)			13 789	2 367
Reprises sur dépréciations, provisions et transfert de charges				
Différences positives de change			571	233
Produits nets sur cessions de valeurs mobilières de placement				
			14 360	**2 600**
Charges financières				
Dotations aux amortissements, dépréciations et provisions				
Intérêts et charges assimilées (4)			32 789	
Différences négatives de change			1 107	1 683
Charges nettes sur cessions de valeurs mobilières de placement				
			33 896	**1 683**
RESULTAT FINANCIER			**- 19 536**	**917**
RESULTAT COURANT AVANT IMPOT			**-2 504 033**	**- 3 117 619**

RESULTAT COURANT AVANT IMPOT	**-2 504 033**	**- 3 117 619**
Produits exceptionnels		
Sur opérations de gestion	870	1 073
Sur opérations en capital		
Reprises sur dépréciations et provisions, transfert de charges		
	870	**1 073**
Charges exceptionnelles		
Sur opérations de gestion	1 101	130
Sur opérations en capital	8 929	836
Dotations aux amortissements, dépréciations et provisions		
	10 030	**966**
RESULTAT EXCEPTIONNEL	**- 9 160**	**107**
Participation des salariés aux résultats		
Impôts sur les bénéfices	**- 683 649**	**- 778 557**
Total des produits	**1 807 820**	**986 305**
Total des charges	**3 637 364**	**3 325 259**
BENEFICE OU PERTE	**-1 829 544**	**- 2 338 955**
(a) Y compris		
- Redevances de crédit-bail mobilier		
- Redevances de crédit-bail imobilier		
(1) Dont produits afférents à des exercices antérieurs	*870*	
(2) Dont charges afférentes à des exercices antérieurs	*801*	
(3) Dont produits concernant les entreprises liées		
(4) Dont charges concernant les entreprises liées		

REGLES ET METHODES COMPTABLES

(Articles R. 123-195 et R. 123-196 du Code de commerce)

ANNEXE AU BILAN ET AU COMPTE DE RESULTAT

Au bilan avant répartition de l'exercice clos le 31/12/2009 dont le total est de 3 618 055,81 Euros
Et au compte de résultat de l'exercice, présenté sous forme de liste, et dégageant un résultat de :
- 1 829 543 ,99 Euros.

L'exercice a une durée de 12 mois, recouvrant la période du 01/01/2009 au 31/12/2009.

Les notes ou tableaux ci-après font partie intégrante des comptes annuels.

I- FAITS CARACTERISTIQUES DE L'EXERCICE

NANOBIOTIX bénéficie du statut de Jeune Entreprise Innovante depuis le 1er janvier 2004. Elle pourra bénéficier de ce statut jusqu'au dernier exercice arreté avant son 8ème anniversaire, soit jusqu'au 31 décembre 2010.

Le 29 janvier 2009, il a été notifié par OSEO à NANOBIOTIX l'attribution d'une avance remboursable de 450.000 € au titre du développement préclinique d'un nouvel outil thérapeutique issu des nanotechnologies pour le traitement des cancers. Cette somme a intégralement été versée au cours de l'exercice.

Suite à la saisine du Tribunal des Prud'hommes du 6 février 2009 par un candidat reçu en 2008 dans le cadre d'un processus de recrutement, NANOBIOTIX a été convoqué le 27 mai 2009 aux fins d'examen de conciliation. La conciliation ayant échoué, l'affaire a été portée devant le tribunal des Prud'hommes et devrait être jugée en 2010. Les demandes de la partie adverse s'élèvent à 93.124 €. Compte tenu du caractère incertain de l'issue de cette affaire, une provision correspondant à 50% de cette somme a été constatée dans les comptes de l'exercice clos au 31 décembre 2009.

Au cours de l'exercice, l'Assemblée Générale Extraordinaire du 10 mars 2009 a pris les décisions suivantes :

- émission de 2.700.000 obligations convertibles en actions de préférence avec bon de souscription à des actions de préférence au prix de 1 euro de nominal chacune. Toutes les obligations ont été souscrites : ces obligations seront remboursées au plus tard le 30 juin 2010,
- délégation au Président d'augmenter le capital social d'un montant maximal de 150 euros par émission d'actions réservées aux salariés dans le cadre d'un plan d'épargne entreprise. La durée de validité de cette délégation est de un an.

Par ailleurs, en date du 15 juin 2009, un titulaire de BSA 09 a souscrite à 7.000 actions ordinaires de la société par conversion de 7.000 BSA 09.

Compte tenu des durées d'autorisation définies par l'Assemblée Générale Extraordinaire du 24 octobre 2006, certains titres à émettre sont devenus caducs car le Directoire n'a pas fait usage de l'intégralité de la délégation qui lui avait été consentie :

- 1.000 BSA 09
- 6.517 BSPCE 03

Suite à ces opérations, et en reprenant les émissions des exercices antérieurs, les titres émis par NANOBIOTIX et restant à exercer au 31 décembre 2009 sont les suivants :

Titres	Nombre	Prix de souscription	Montant total	Date limite
BSA 01	3 336	0,10 €	333,60 €	du 1er mai 2005 au 31 mars 2010 (ou introduction sur un marché réglementé)
BSA 02	4 014	0,10 €	401,40 €	du 1er avril 2007 au 31 mars 2010 (ou introduction sur un marché réglementé)
BSA 03	5 349	0,10 €	534,90 €	du 1er avril 2008 au 31 mars 2010 (ou introduction sur un marché réglementé)
BCE 01	20 000, dont 293 attribués	gratuit	0,00 €	jusqu'au 31 mars 2010
BCE 02	100 000	gratuit	0,00 €	du 24 avril 2008 au 31 décembre 2012, ou immédiatement en cas d'admission sur une bourse de valeurs
BCE 03	13 483 attribués	gratuit	0,00 €	Jusqu'au 31 décembre 2012, ou immédiatement en cas d'admission sur une bourse de valeurs
BSA 09	5 000, tous attribués	1,04 €	5.200€	jusqu'au 31 décembre 2012, ou immédiatement en cas d'admission sur une bourse de valeurs
BSA 10A	21 545	rattachés aux actions P2, souscrites suite à l'AGE du 24 octobre 2006		Jusqu'au 24 octobre 2010
BSA 10B	269 492	rattachés aux actions P2, souscrites suite à l'AGE du 24 octobre 2006		Jusqu'au 24 octobre 2010
BSA 11	76 220	rattachés aux actions P3, souscrites suite à l'AGE du 29 mai 2008		Jusqu'au 29 mai 2012

II REGLES ET METHODES COMPTABLES

Les états financiers ont été établis en conformité avec :

- LE PCG 1999 approuvé par arrêté ministériel du 22 juin 1999
- La loi n° 83 353 du 30 Avril 1983
- Le décret 83 1020 du 29 Novembre 1983
- Les règlements comptables :
    - 2000-06 et 2003-07 sur les passifs
    - 2002-10 sur l'amortissement et la dépréciation des actifs
    - 2004-06 sur la définition, la comptabilisation et l'évaluation des actifs

Les conventions générales comptables ont été appliquées, dans le respect du principe de prudence, conformément aux hypothèses de base :

- Continuité de l'exploitation,
- Permanence des méthodes comptables d'un exercice à l'autre,
- Indépendance des exercices,

Et conformément aux règles générales d'établissement et de présentation des comptes annuels.

La méthode de base retenue pour l'évaluation des éléments inscrits en comptabilité est la méthode des coûts historiques.

Immobilisations

Les immobilisations sont évaluées à leur coût d'acquisition (prix d'achat et frais accessoires).
Les amortissements pour dépréciation sont calculés suivant le mode linéaire en fonction de la durée de vie prévue.

- Licences et brevet acquis 5 ans

- Licences informatiques 1 an
- Agencement du bureau sur la durée du bail, soit 9 ans max
- Matériel de laboratoire 3 à 5 ans
- Matériel informatique 3 ans
- Mobilier de bureau 5 à 10 ans

Stocks

Les stocks sont évalués suivant la méthode « du dernier prix d'achat connu ».

Une provision pour dépréciation des stocks égale à la différence entre la valeur brute déterminée suivant les modalités indiquées ci-dessus et le cours du jour ou la valeur de réalisation déduction faite des frais proportionnels de vente, est effectuée lorsque cette valeur brute est supérieur à l'autre terme énoncé.

Créances

Les créances sont valorisées à leur valeur nominale.

Une provision pour dépréciation est pratiquée dès qu'apparait une perte probable du fait d'un recouvrement considéré comme incertain (litige ou solvabilité douteuse du tiers).

Opérations en devises

Les charges et produits en devises sont enregistrés pour leur contre-valeur à la date de l'opération. Les dettes, créances, disponibilités en devises figurent au bilan pour leur contre-valeur au cours de fins d'exercice. La différence résultant de l'actualisation des dettes et créances en devises à ce dernier cours est portée au bilan en « écart de conversion ».

Les pertes latentes de change non compensées font l'objet d'une provision pour risques, en totalité ou partiellement suivant les modalités suivantes :

Changements de méthodes

Il n'y a pas de changement de méthode d'évaluation au cours de l'exercice.

Il n'y a pas de changement de méthode de présentation au cours de l'exercice.

III – NOTES D'INFORMATION SUR LE BILAN

Dettes et créances en devises

Au 31 décembre 2009, la position des comptes de tiers en devises est nulle. Il n'y a donc aucun écart de change latent à constater.

Provisions pour risques et charges

Ce poste concerne au 31/12/2009 un risque prudhommal de 46.652 €, correspondant à la dotation sur l'exercice de 50% du risque maximal (la décision de justice n'étant pas rendue à ce jour).

Dettes financières

Il figure en particulier dans ce poste le solde de la facture que l'incubateur Midi-Pyrénées à adressé à NANOBIOTIX le 1er juillet 2004 pour un montant total de 136.409 € HT (163.146 € TTC), correspondant aux prestations d'incubation du 1er juillet 2002 au 30 avril 2004 :

- Prestations sur 2002 : 41.987 € HT
- Prestations sur 2003 : 84.203 € HT
- Prestations sur 2004 : 10.220 € HT

Ces prestations couvrent des achats d'études et de prestations de service, des frais d'hébergement et de fonctionnement, et des droits de propriété industrielle.

Cette facture n'est payable par NANOBIOTIX qu'en cas de réussite de ses projets de recherche et de développement : sera considéré comme un succès l'existence de l'entreprise « IN BONIS » au moment où interviendront ses obligations de remboursement :

- 31 avril 2007 : 16.315 € TTC, remboursés effectivement en 2007
- 31 avril 2008 : 32.629,17 € TTC, remboursés effectivement en 2008
- 31 avril 2009 : 48.944 € TTC, remboursés effectivement en 2009
- 31 avril 2010 : 65.258 € TTC

Emprunt obligataire

Les valeurs de base de l'échange des obligations convertibles en actions en actions de préférence, assorties de bons de souscription d'actions de préférence, n'étant pas fixées, le traitement comptable adopté est celui des emprunts obligataires sans prime.

IV-NOTES D'INFORMATION SUR LE COMPTE DE RESULTAT

Frais de recherche et de développement

Il a été décidé de ne pas activer les dépenses de recherche et de développement supportées par NANOBIOTIX. Bien que la phase de recherche fondamentale soit terminée, les chances de rentabilité des projets développés par NANOBIOTIX restent encore trop incertaines à ce stade : les travaux conduits par NANOBIOTIX correspondent toujours à ceux des phases précliniques telles que définies dans le processus de mise au point de procédés ou molécules pharmaceutiques.
Les frais de recherche et développement exposés au tire de l'exercice 2009, déduction faite des subventions d'exploitation ou reprises en compte de résultat, s'élèvent à 2.717 K€.

Charges et produits financiers avec les sociétés liées : NEANT

V-AUTRES INFORMATIONS

Droit Individuel à la Formation (DIF)

Les droits acquis par les salariés au titre de la loi n° 2004-391 du 4 mai 2004 relative à la formation professionnelle tout au long de la vie représentent au 31 décembre 2009 un cumul de 1.215 heures, dont 22.50 heures en cours d'acquisition. Ces heures n'ont donné à ce jour lieu à aucune demande d'action de formation de la part des salariés.

Engagement hors bilan

Dans le cadre du contrat de concession signé entre NANOBIOTIX et la société de biotechnologie malaisienne en 2007, les engagements suivants existent :

- Engagement consenti par NANOBIOTIX : formation des équipes malaisiennes sur 12 mois afin de transférer la technologie développée par NANOBIOTIX. Le contrat prévoit des étapes scientifiques clés, aux termes desquelles le client devra rémunérer NANOBIOTIX pour ce transfert de technologie (facturation terminée à ce jour). Par ailleurs, NANOBIOTIX s'est engagé à maintenir les brevets concernés sur une durée de 25 ans,

- Engagement consentis envers NANOBIOTIX : la société de biotechnologie malaisienne s'est engagée à exploiter les brevets concernés : 2 projets doivent être initiés annuellement pendant 4 ans. Des royalties devront être payées à NONOBIOTIX à partir de 2013 sur la base de ces projets.

Evénements postérieurs à la clôture

Au jour d'établissement des présents comptes est toujours en cours une vérification fiscale portant sur l'ensemble des obligations fiscales, au titre des exercices 2007 à 2009.

Le 16 mars 2010, il a été notifié par OSEO à NANOBIOTIX l'attribution d'une avance remboursable de 500.000 € au titre du développement préclinique d'un nouvel outil thérapeutique issu des nanotechnologies pour le traitement des cancers. Les premiers versements interviendront en 2010.
Par courrier du 12 mars 2010, la société a été informée d'un litige portant sur la demande de requalification du contrat à la durée déterminée d'un ancien salarié. A ce jour, aucune instance n'est diligentée à l'encontre de NANOBIOTIX. Le préjudice, à le supposer avéré, porterait sur diverses indemnités dont le montant demeure encore indéfini.

	Valeur brute début d'exercice	Augmentations		Diminutions		Valeur brute en fin d'exercice	Réévaluation valeur d'origine
		Réévaluations	Acquisitions	Par virement	Par cession		
Immobilisations incorporelles							
Frais d'établissement et de développement **Total I**							
Autres postes d'immobilisations incorporelles **Total II**	**71 287**		**1 320**			**72 607**	
Immobilisations corporelles							
Terrains							
Constructions sur sol propre							
Constructions sur sol d'autrui							
Installations générales, agencements et aménagement des constructions	215 718					215 718	
Intallations techniques, matériel et outillage industriels	429 109		88 955		10 021	508 043	
Installations générales, agencements et aménagement divers	6 434					6 434	
Matériel de transport							
Matériel de bureau et informatique, mobilier	154 737		6 625		2 012	159 350	
Emballages récupérables et divers							
Immobilisations corporelles en cours							
Avances et acomptes							
Total III	**805 998**		**95 580**		**12 032**	**889 545**	
Immobilisations financières							
Participations évaluées par mise en équivalence							
Autres participations							
Autres titres immobilisés							
Prêts et autres immobilisations financières	23 162					23 162	
Total IV	**23 162**					**23 162**	
TOTAL GENERAL (I+II+III+IV)	**900 447**		**96 900**		**12 032**	**985 315**	

Cadre A	SITUATION ET MOUVEMENTS DE L'EXERCICE			
IMMOBILISATIONS AMORTISSABLES	Valeur en début d'ex.	Augmentations Dotations	Diminutions Sorties/Reprises	Valeur en fin d'exercice
Immobilisations incorporelles				
Frais d'établissement **Total I**				
Autres immobilisations incorporelles **Total II**	**58 325**	**8 712**		**67 037**
Immobilisations corporelles				
Terrains				
Constructions sur sol propre				
Constructions sur sol d'autrui				
Installations générales, agencements, constructions	39 241	24 153		63 395
Intallations techniques, matériel et outillage industriels	112 437	83 790	1 091	195 136
Autres installations, agencements et aménagements divers	3 265	1 423		4 688
Matériel de transport				
Matériel de bureau et informatique, mobilier	60 560	27 885	2 012	86 433
Emballages récupérables et divers				
Total III	**215 502**	**137 251**	**3 103**	**349 651**
TOTAL GENERAL (I+II+III)	**273 828**	**145 963**	**3 103**	**416 688**

Cadre B	VENTILATION DES MOUVEMENTS AFFECTANT LA PROVISION POUR AMORTISSEMENTS DEROGATOIRES						
	DOTATIONS			REPRISES			Mouvements nets amort. en fin d'exercice
Immobilisations Amortissables	Différentiel de durée	Mode dégressif	Amort. fiscal exceptionnel	Différentiel de durée	Mode dégressif	Amort. fiscal exceptionnel	
Immobilisations incorporelles							
Frais d'établissem. **Total I**							
Aut. Immo. Incorp. **Total II**							
Immobilisations corporelles							
Terrains							
Constructions sur sol propre							
Constructions sur sol d'autrui							
Inst. gén., agenc. amén. const.							
Inst. techn., mat. outil. Indus.							
Inst. gén., agenc. amén. divers							
Matériel de transport							
Mat. Bureau, inform., mobilier							
Emballages récup. et divers							
Total III							
Frais acq. Titres part. **Total IV**							
TOTAL GENERAL (I+II+III+IV)							

Cadre C MOUVEMENTS DE L'EXERCICE AFFECTANT LES CHARGES REPARTIES SUR PLUSIEURS EXERCICES	Montant net en début d'ex.	Augmentations	Dotations ex. aux amort.	Montant net en fin d'exercice
Frais d'émission d'emprunts à étaler				
Prime de remboursement des obligations				

	Montant au début de l'exercice	Augmentations: Dotations exercice	Diminutions: Reprises exercice	Montant à la fin de l'exercice
Provisions réglementées				
Provisions pour reconstitution gisements miniers et pétroliers				
Provisions pour investissements				
Provisions pour hausse des prix				
Amortissements dérogatoires				
Dont majorations exceptionnelles de 30%				
Provisions fiscales pour implantation à l'étranger av. 01/01/92				
Provisions fiscales pour implantation à l'étranger ap. 01/01/92				
Provisions pour prêts d'installation				
Autres provisions réglementées				
Total I				
Provisions pour risques et charges				
Provisions pour litiges		46 652		46 652
Provisions pour garanties données aux clients				
Provisions pour pertes sur marchés à terme				
Provisions pour amendes et pénalités				
Provisions pour pertes de change				
Provisions pour pensions et obligations similaires				
Provisions pour impôts				
Provisions pour renouvellement des immobilisations				
Provisions pour grosses réparations				
Provisions pour charges sociales et fiscales sur congés payés				
Autres provisions pour risques et charges				
Total II		**46 652**		**46 652**
Dépréciations				
Sur immobilisations incorporelles				
Sur immobilisations corporelles				
Sur titres mis en équivalence				
Sur titres de participation				
Sur autres immobilisations financières				
Sur stocks et en-cours				
Sur comptes clients				
Autres dépréciations				
Total III				
TOTAL GENERAL (I+II+III)		**46 652**		**46 652**

Dont dotations et reprises:	** d'exploitation*	*46 652*	
	** financières*		
	** exceptionnelles*		

Titres mis en équivalence: montant de la dépréciation de l'exercice (Art 39-1-5 du CGI)	

Cadre A ETAT DES CREANCES	Montant brut	A 1an au plus	A plus d'1 an
De l'actif immobilisé			
Créances rattachées à des participations			
Prêts (1) (2)			
Autres immobilisations financières	23 162	23 162	
De l'actif circulant			
Clients douteux ou litigieux			
Autres créances clients			
Créances représentatives de titres prêtés			
Personnel et comptes rattachés			
Sécurité sociale et autres organismes sociaux	1 556	1 556	
Impôt sur les bénéfices	680 002	680 002	
Taxe sur la valeur ajoutée	116 208	116 208	
Autres impôts, taxes et versements assimilés			
Divers			
Groupe et associés (2)	243	243	
Débiteurs divers	16 802	16 802	
Charges constatées d'avance	137 646	137 646	
TOTAL	**975 619**	**975 619**	

(1) Dont prêts accordés en cours d'exercice	
(1) Dont remboursements obtenus en cours d'exercice	
(2) Dont prêts et avances consenties aux associés	

Cadre B ETAT DES DETTES	Montant brut	A 1 an au plus	De 1 à 5 ans	A plus de 5 ans
Emprunts obligataires convertibles (1)	9 875	9 875		
Autres emprunts obligataires (1)	2 700 000	2 700 000		
Emprunts et dettes auprès d'établissements de crédit: (1)				
* à un an maximum à l'origine	4 285	4 285		
* à plus d'un an à l'origine	275 258	165 258	110 000	
Emprunts et dettes financières divers (1) (2)	450 000		450 000	
Fournisseurs et comptes rattachés	454 772	454 772		
Personnel et comptes rattachés	215 492	215 492		
Sécurité sociale et autres organismes sociaux	105 028	105 028		
Impôt sur les bénéfices				
Taxe sur la valeur ajoutée				
Obligations cautionnées				
Autres impôts, taxes et versements assimilés	29 701	29 701		
Dettes sur immobilisations et comptes rattachés				
Groupe et associés (2)				
Autres dettes	44 729	44 729		
Dettes représentatives de titres empruntés				
Produis constatés d'avance				
TOTAL	**4 289 140**	**3 729 140**	**560 000**	

(1) Emprunts souscrits au cours de l'excercice	*3 150 000*
(1) Emprunts remboursés au cours de l'excercice	*128 944*
(2) Emprunts, dettes contractés auprès des associés	

DETAIL DES PRODUITS A RECEVOIR

	31/12/2009	31/12/2008
Autres créances		
43870000 PRODUITS A RECEVOIR	1 516	
46870000 PRODUITS A RECEVOIR	7 318	19 034
Total	**8 833**	**19 034**
Disponibilités		
51880000 INTERETS A RECEVOIR	12 751	
Total	**12 751**	
TOTAL	**21 584**	**19 034**

DETAIL DES CHARGES A PAYER

	31/12/2009	31/12/2008
Emprunts obligataires convertibles		
16881000 INT.COUR./EMPR.OBLIG.CONV	9 875	
Total	**9 875**	
Dettes fournisseurs et comptes rattachés		
40800000 FOURN.FACT.NON PARVENUES	198 287	318 226
40850000 FNP FACTURES PERDUES		566
Total	**198 287**	**318 792**
Dettes fiscales et sociales		
42820000 PROV CONGES PAYES	40 299	33 158
42860000 PRIMES A PAYER	73 260	110 940
42861000 AVANCE FRAIS LEVY		-432
42862000 AVANCE FRAIS BOUSSAHA		1 776
42864000 AVANCE FRAIS GERMAIN		-386
42865000 FRAIS AVANCES E THIENOT		-75
42866000 FRAIS AVANCES SALARIES		-127
42869300 NDF memeyre	62	
42869500 NDF ARROUET	142	
42869800 NDF PIEJOS	91	
42869810 NDF CHELLI	30	
42869910 NDF ZHANG	16	
42869920 NDF SAID	5	
42869950 NDF KIRSCHER	107	
43820000 PROV CS/CONGES PAYES	11 054	5 893
43830000 AUTRES CHARGES SOCIALES	13 020	19 620
44860000 CHARGES FISCALES A PAYER	29 701	13 438
Total	**167 787**	**183 806**
TOTAL	**375 950**	**502 598**

DETAIL DES CHARGES CONSTATEES D'AVANCE

	31/12/2009	31/12/2008
48600000 CHARGES CONSTAT. D'AVANCE	137 646	95 294
TOTAL	**137 646**	**95 294**

DETAIL DES CHARGES EXCEPTIONNELLES

	31/12/2009	31/12/2008
Sur opérations de gestion		
67120000 AMENDES ET PENALITES	300	130
67200000 CHARGES INCUBATEUR/EX. ANT	-9	
67210000 CHARGES EXPLOIT./EXER. ANT	810	
Total	**1 101**	**130**
Sur opérations en capital		
67500000 VAL.COMPTA.ELTS ACTIF CED	8 929	836
Total	**8 929**	**836**

DETAIL DES PRODUIST EXCEPTIONNELS

	31/12/2009	31/12/2008
Sur opérations de gestion		
77200000 PRODUIT SUR EX.ANTERIEUR	870	1073
Total	**870**	**1073**
TOTAL	**870**	**1073**

COMPOSITION DU CAPITAL SOCIAL

(Articles R. 123-195 et R. 123-196 du code de commerce)

Différentes catégories de titres	Valeur nominale		Nombre de titres			
	Au début de l'exercice	En fin d'exercice	Au début de l'exercice	Créés pendant l'exercice	Remboursés pendant l'exercice	En fin d'exercice
actions	0,15000	0,15000	729 023	7 000		736 023

EFFECTIF MOYEN

(Articles R. 123-195 et R. 123-196 du code de commerce)

	Personnel salarié	Personnel mis à disposition de l'entreprise
Cadres	16	
Agents de maîtrise et techniciens	4	
Employés	1	
Ouvriers		
TOTAL	**21**	**0**

TRANSFERTS DE CHARGES

(Articles R. 123-195 et R. 123-196 du code de commerce)

Nature des transferts de charges	Montant
Remboursement assurance	69
TOTAL	**69**

RESULTATS ET AUTRES ELEMENTS CARACTERISTIQUES DE LA SOCIETE AU COURS DES CINQ DERNIERS EXERCICES

(Code de commerce – Article R 225-102)

	31/12/2005	31/12/2006	31/12/2007	31/12/2008	31/12/2009
Capital en fin d'exercice					
Capital social	52 643	96 298	96 298	109 353	110 403
Nombre d'actions ordinaires	350 950	641 987	641 987	729 023	736 023
Nombre d'actions à dividende prioritaire					
Nbre maximum d'actions à créer:					
- par conversion d'obligations					
- par droit de souscription	193 233	589 270	460 074	525 439	518 439
Opérations et résultat					
Chiffre d'affaires (H.T.)			500 000	916 122	1 581 667
Résultat av. impôts, participations, dot. aux amortissements, dépréciations et provisions	- 286636	-714486	-996960	-3011720	-2320578
Impôts sur les bénéfices	-139701	- 91 331	- 475 594	- 778 557	- 683 649
Participation des salariés					
Résultat ap. impôts, participation dot. aux amortissements, dépréciations et provisions	- 197 919	- 644 014	- 618 876	- 2 338 955	- 1 829 544
Résultat distribué					
Résultat par action					
Résultat après impôts, participation, avant dot. aux amort, dépréciations et provisions	-0	-1	-1	-3	-2
Résultat après impôts, participation, dot. aux amort, dépréciations et provisitons	-1	-1	-1	-3	-2
Dividende attribué					
Personnel					
Effectif moyen des salariés	4	4	13	18	21
Montant de la masse salariale	201 702	255 838	552 012	1 038 608	1 125 719
Montant des sommes versées en avantages sociaux (Sécu. Soc. Œuvres)	27 573	38 344	93 546	191 057	220 603

20.4 VERIFICATION DES INFORMATIONS FINANCIERES HISTORIQUES ANNUELLES

20.4.1 Rapport d'audit des commissaires aux comptes sur les comptes établis selon les normes IFRS telles qu'adoptées dans l'Union européenne pour les exercices clos les 31 décembre 2011, 2010 et 2009

Au Directoire,

En notre qualité de commissaires aux comptes de la société Nanobiotix et en réponse à votre demande dans le cadre de votre projet d'ouverture du capital, nous avons effectué un audit des comptes de la société Nanobiotix établis selon le référentiel IFRS tel qu'adopté dans l'Union Européenne, relatifs aux exercices clos les 31 décembre 2009, 2010 et 2011, tels que joints au présent rapport.

Ces comptes ont été établis sous la responsabilité du Directoire. Il nous appartient, sur la base de notre audit, d'exprimer une opinion sur ces comptes.

Nous avons effectué notre audit selon les normes d'exercice professionnel applicables en France ; ces normes requièrent la mise en œuvre de diligences permettant d'obtenir l'assurance raisonnable que les comptes ne comportent pas d'anomalies significatives. Un audit consiste à vérifier, par sondages ou au moyen d'autres méthodes de sélection, les éléments justifiant des montants et informations figurant dans ces comptes. Il consiste également à apprécier les principes comptables suivis, les estimations significatives retenues, et la présentation d'ensemble des comptes. Nous estimons que les éléments que nous avons collectés sont suffisants et appropriés pour fonder notre opinion.

A notre avis, les comptes établis pour les besoins de votre projet d'ouverture du capital présentent sincèrement, dans tous leurs aspects significatifs et au regard du référentiel IFRS tel qu'adopté dans l'Union européenne, le patrimoine et la situation financière de la société Nanobiotix aux 31 décembre 2009, 2010 et 2011, ainsi que le résultat de ses opérations pour chacun des exercices clos à ces dates.

Sans remettre en cause l'opinion exprimée ci-dessus, nous attirons votre attention sur la note 5.3.1 «Base de préparation des états financiers» de l'annexe qui expose la situation financière de la société au 31 décembre 2011 ainsi que les mesures annoncées par la direction pour permettre à la société de couvrir ses besoins de trésorerie.

Saint-Gratien et Paris-La Défense, le 9 mai 2012.

Les Commissaires aux Comptes

Cabinet BASSON	ERNST & YOUNG AUDIT
Didier Basson	Franck Sebag

20.4.2 Autres informations vérifiées par les contrôleurs légaux

20.4.2.1 *Rapport du commissaire aux comptes sur les comptes annuels. Exercice clos le 31 décembre 2011*

Mesdames, Messieurs, les Actionnaires,

En exécution de la mission qui nous a été confiée par ordonnance du Tribunal de Commerce, nous vous présentons notre rapport relatif à l'exercice clos le 31 Décembre 2011, sur :
- le contrôle des comptes annuels de la Société NANOBIOTIX S.A., tels qu'ils sont joints au présent rapport ;
- la justification de nos appréciations ;
- les vérifications spécifiques et les informations prévues par la Loi.

Les comptes annuels ont été arrêtés par votre Directoire. Il nous appartient, sur la base de notre audit, d'exprimer une opinion sur ces comptes.

I - OPINION SUR LES COMPTES ANNUELS

Nous avons effectué notre audit selon les normes d'exercice professionnel applicables en France ; ces normes requièrent la mise en œuvre de diligences permettant d'obtenir l'assurance raisonnable que les comptes annuels ne comportent pas d'anomalies significatives. Un audit consiste à vérifier, par sondages ou au moyen d'autres méthodes de sélection, les éléments justifiant des montants et informations figurant dans les comptes annuels. Il consiste également à apprécier les principes comptables suivis, les estimations significatives retenues et la présentation d'ensemble des comptes. Nous estimons que les éléments que nous avons collectés sont suffisants et appropriés pour fonder notre opinion.

Nous certifions que les comptes annuels sont, au regard des règles et principes comptables français, réguliers et sincères et donnent une image fidèle du résultat des opérations de l'exercice écoulé, ainsi que de la situation financière et du patrimoine de la Société à la fin de cet exercice.

Sans remettre en cause l'opinion exprimée, ci-dessus, nous attirons votre attention sur les points suivants :
• Sur la note «Evénements significatifs postérieurs à la clôture» de l'annexe qui expose la situation financière de la société au 31 décembre 2011 ainsi que les mesures annoncées par la direction pour permettre à la société de couvrir ses besoins de trésorerie.
• Sur la note « Correction d'erreur » de l'annexe qui expose le changement de méthodes comptables relatif à la comptabilisation de la subvention SONODRUGS.

II – JUSTIFICATION DE NOS APPRECIATIONS

En application des dispositions de l'Article L. 823-9 du Code de Commerce relatives à la justification de nos appréciations, nous vous informons que les appréciations auxquelles nous avons procédé ont porté sur le caractère approprié des principes comptables appliqués, sur le caractère raisonnable des estimations significatives retenues et sur la présentation d'ensemble des comptes.
Les appréciations ainsi portées s'inscrivent dans le cadre de notre démarche d'audit des comptes annuels, pris dans leur ensemble, et ont donc contribué à la formation de notre opinion exprimée dans la première partie de ce rapport.

III - VERIFICATIONS ET INFORMATIONS SPECIFIQUES

Nous avons également procédé, conformément aux normes d'exercice professionnel applicables en France, aux vérifications spécifiques prévues par la Loi.

A l'exception de l'incidence éventuelle des faits exposés dans la première partie de ce rapport, nous n'avons pas d'autres observations à formuler sur la sincérité et la concordance avec les comptes annuels des informations données dans le rapport de gestion du conseil d'administration et dans les documents adressés aux actionnaires sur la situation financière et les comptes annuels.

Saint-Gratien, le 11 Avril 2012.

Didier BASSON
Commissaire aux Comptes
Membre de la Compagnie Régionale de VERSAILLES

20.4.2.2 *Rapport du commissaire aux comptes sur les comptes annuels. Exercice clos le 31 décembre 2010*

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 2010, sur :

- le contrôle des comptes annuels de la Société NANOBIOTIX S.A., tels qu'ils sont joints au présent rapport,
- la justification de nos appréciations,
- les vérifications spécifiques et les informations prévues par la Loi.

Les comptes annuels ont été arrêtés par votre Directoire. Il nous appartient, sur la base de notre audit, d'exprimer une opinion sur ces comptes.

I – OPINION SUR LES COMPTES ANNUELS

Nous avons effectué notre audit selon les normes d'exercice professionnel applicables en France ; ces normes requièrent la mise en œuvre de diligences permettant d'obtenir l'assurance raisonnable que les comptes annuels ne comportent pas d'anomalies significatives. Un audit consiste à examiner par sondages ou au moyen d'autres méthodes de sélection, les éléments justifiant des montants et informations figurant dans les comptes annuels. Il consiste également à apprécier les principes comptables suivis et les estimations significatives retenues et la présentation d'ensemble des comptes. Nous estimons que les éléments que nous avons collectés sont suffisants et appropriés pour fonder notre opinion.

Nous certifions que les comptes annuels sont, au regard des règles et principes comptables français, réguliers et sincères et donnent une image fidèle du résultat des opérations de l'exercice écoulé ainsi que de la situation financière et du patrimoine de la Société à la fin de cet exercice.

II – JUSTIFICATION DE NOS APPRECIATIONS

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 :

- Dépenses de Recherche et Développement :

  Ainsi qu'exposé en cinquième page de l'Annexe des Comptes Annuels, au point « Frais de recherche appliquée et de développement », NANOBIOTIX a décidé de poursuivre la non activation des dépenses de recherche et de développement, les chances de rentabilité commerciale des études en cours étant toujours incertaines, au sens réglementaire du terme.

  De fait, dans le cadre de notre appréciation, nous avons pris connaissance de l'évolution et des résultats enregistrés, au cours de la phase actuelle, dite préclinique, des recherches en cours.

Les appréciations ainsi portées s'inscrivent dans le cadre de notre démarche d'audit des comptes annuels, pris dans leur ensemble, et ont donc contribué à la formation de notre opinion exprimée dans la première partie de ce rapport.

III – VERIFICATIONS ET INFORMATIONS SPECIFIQUES

Nous avons également procédé, conformément aux vérifications spécifiques prévues par la Loi.

Nous n'avons pas d'observation à formuler sur la sincérité et la concordance avec les comptes annuels des informations données dans le rapport de gestion du Directoire dans les documents adressés aux Actionnaires sur la situation financière et les comptes annuels.

Saint-Gratien, le 1er juin 2011.

Didier BASSON
Commissaire aux comptes
Membre de la compagnie régionale de Versailles

20.4.2.3 *Rapport du commissaire aux comptes sur les comptes annuels. Exercice clos le 31 décembre 2009*

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 2009, sur :

- le contrôle des comptes annuels de la Société NANOBIOTIX S.A., tels qu'ils sont joints au présent rapport,
- la justification de nos appréciations,
- les vérifications spécifiques et les informations prévues par la Loi.

Les comptes annuels ont été arrêtés par votre Directoire lors de sa réunion du 13 avril 2010. Il nous appartient, sur la base de notre audit, d'exprimer une opinion sur ces comptes.

I – OPINION SUR LES COMPTES ANNUELS

Nous avons effectué notre audit selon les normes d'exercice professionnel applicables en France ; ces normes requièrent la mise en œuvre de diligences permettant d'obtenir l'assurance raisonnable que les comptes annuels ne comportent pas d'anomalies significatives. Un audit consiste à examiner par sondages ou au moyen d'autres méthodes de sélection, les éléments justifiant des montants et informations figurant dans les comptes annuels. Il consiste également à apprécier les principes comptables suivis et les estimations significatives retenues et la présentation d'ensemble des comptes. Nous estimons que les éléments que nous avons collectés sont suffisants et appropriés pour fonder notre opinion.

Nous certifions que les comptes annuels sont, au regard des règles et principes comptables français, réguliers et sincères et donnent une image fidèle du résultat des opérations de l'exercice écoulé ainsi que de la situation financière et du patrimoine de la Société à la fin de cet exercice.

II – JUSTIFICATION DE NOS APPRECIATIONS

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 :

- Dépenses de Recherche et Développement :

  Ainsi qu'exposé au sein de l'Annexe des Comptes Annuels, au point IV, 1er alinéa, NANOBIOTIX a décidé de poursuivre la non activation des dépenses de recherche et de développement, les chances de rentabilité commerciale des études en cours étant toujours incertaines, au sens réglementaire du terme.

De fait, dans le cadre de notre appréciation, nous avons pris connaissance de l'évolution et des résultats enregistrés, au cours de la phase actuelle, dite préclinique, des recherches en cours.

- Prestations d'incubation :

  Ainsi qu'exposé au sein de l'Annexe des Comptes Annuels, au point III, 3ème alinéa, le remboursement de la dette relative aux prestations d'incubation, soit 163.146 euros TTC, s'est poursuivi au cours de l'exercice 2009, qui a vu son remboursement à hauteur de 48.943,76 euros TTC, eu égard aux termes de la convention passée avec l'incubateur Midi-Pyrénées.

  Ce remboursement nous est apparu conforme au principe édicté par la convention, concernant ce point.

- Contrat de concession d'exploitation d'une licence :

  Ce contrat, ainsi que rapporté au sein de l'annexe des comptes annuels, au point V, 2ème alinéa « engagements hors bilans », prévoyait la réalisation d'un transfert de technologie, à réaliser jusqu'en septembre 2009, au bénéfice du tiers contractant. Il a été facturé, en 2009, le solde de l'opération, soit 1.600.000 €, encaissés pour 1.581.666,55 €. La différence représentant le coût du transfert de l'étranger.

- Perte de plus de la moitié du capital social :

  Votre société a perdu plus de la moitié de son capital social. Cette situation a, toutefois, été régularisée, au terme de l'augmentation de capital, à hauteur de 2.700.000 € (nominal, plus prime d'émission), réalisée le 13 Avril 2010.

Les appréciations ainsi portées s'inscrivent dans le cadre de notre démarche d'audit des comptes annuels, pris dans leur ensemble, et ont donc contribué à la formation de notre opinion exprimée dans la première partie de ce rapport.

III – VERIFICATIONS ET INFORMATIONS SPECIFIQUES

Nous avons également procédé, conformément aux vérifications spécifiques prévues par la Loi.

Nous n'avons pas d'observation à formuler sur la sincérité et la concordance avec les comptes annuels des informations données dans le rapport de gestion du Directoire dans les documents adressés aux Actionnaires sur la situation financière et les comptes annuels.

Saint-Gratien, le 31 Mai 2010.

Didier BASSON
Commissaire aux comptes
Membre de la compagnie régionale de Versailles

20.5 DATE DES DERNIERES INFORMATIONS FINANCIERES

31 décembre 2011.

20.6 INFORMATIONS FINANCIERES INTERMÉDIAIRES CONSOLIDÉES

Non applicable.

20.7 POLITIQUE DE DISTRIBUTION DE DIVIDENDES

20.7.1 Dividendes versés au cours des trois derniers exercices

Néant.

20.7.2 Politique de distribution de 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.

20.8 PROCÉDURES JUDICIARES ET D'ARBITRAGE

A la date d'enregistrement du document de base, il n'existe pas de procédure gouvernementale, judiciaire ou d'arbitrage, y compris toute procédure dont la Société a connaissance, qui est en suspens ou dont elle est menacée, susceptible d'avoir ou ayant eu au cours des 12 derniers mois des effets significatifs sur la situation financière, l'activité ou les résultats de la Société.

20.9 CHANGEMENT SIGNIFICATIF DE LA SITUATION FINANCIERE OU COMMERCIALE

Il n'y a pas eu, à la connaissance de la Société, de changement significatif de la situation financière ou commerciale de la Société depuis le 31 décembre 2011.

21 INFORMATIONS COMPLÉMENTAIRES

Le descriptif ci-dessous tient compte des modifications statutaires décidées par l'assemblée générale mixte du 4 mai 2012, dont certaines sont sous condition suspensive de la première cotation des actions de la Société sur le marché réglementé de NYSE Euronext à Paris au plus tard le 31 décembre 2012.

21.1 CAPITAL SOCIAL

21.1.1 Montant du capital social

À la date d'enregistrement du document de base, le capital de la Société s'élève à 241.616,40 € divisé en 8.053.880 actions de 0,03 € de valeur nominale chacune, entièrement libérées, dont :

- ✓ 1.492.065 actions ordinaires,
- ✓ 417.250 actions de préférence de catégorie P1;
- ✓ 1.455.185 actions de préférence de catégorie P2 ;
- ✓ 381.100 actions de préférence de catégorie P3 ;
- ✓ 4.308.280 actions de préférence de catégorie P4 et P4' (dont 3.279.340 actions P4 et 1.028.940 P4').

Sous réserve de l'admission des actions aux négociations sur le marché réglementé de NYSE Euronext à Paris, l'ensemble des catégories d'actions dites de préférence seront converties en actions ordinaires qui constitueront alors l'intégralité du capital social de la Société.

21.1.2 Titres non représentatifs du capital

Néant.

21.1.3 Acquisition par la Société de ses propres actions.

À la date du présent document de base, la Société ne détient aucune de ses actions ou par un tiers pour son compte.

L'assemblée générale mixte de la Société réunie le 4 mai 2012 a autorisé, pour une durée de dix-huit mois à compter de l'assemblée et sous condition suspensive de l'admission des actions de la Société aux négociations sur le marché réglementé de NYSE Euronext à Paris au plus tard le 31 décembre 2012, le directoire à mettre en œuvre un programme de rachat des actions de la Société dans le cadre des dispositions de l'article L. 225-209 du Code de commerce et conformément au Règlement Général de l'Autorité des marchés financiers (AMF) dans les conditions décrites ci-dessous :

Nombre maximum d'actions pouvant être achetées : 10% du capital social à la date du rachat des actions. Lorsque les actions sont acquises dans le but de favoriser l'animation et la liquidité des titres, le nombre d'actions pris en compte pour le calcul de la limite de 10 % prévue ci-dessus correspond au nombre d'actions achetées, déduction faite du nombre d'actions revendues pendant la durée de l'autorisation

Objectifs des rachats d'actions :

- 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 ;

- 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 ;

- remettre des actions à l'occasion de l'exercice de droits attachés à des valeurs mobilières donnant accès au capital ;

- acheter des actions pour conservation et remise ultérieure à l'échange ou en paiement dans le cadre d'opérations éventuelles de croissance externe ; ou

- annuler tout ou partie des actions ainsi rachetées, sous réserve de l'adoption de la vingt-quatrième résolution ci-après et, alors, dans les termes qui y sont indiqués,

-

Prix d'achat maximum : **200**% du prix par action retenu dans la cadre de l'introduction en bourse, hors frais et commissions et ajustements éventuels afin de tenir compte d'opérations sur le capital ;

Montant maximum des fonds pouvant être consacrés au rachat d'actions : 3.000.000 €.

Il est précisé que le nombre d'actions acquises par la Société en vue de leur conservation et de leur remise ultérieure en paiement ou en échange dans le cadre d'une opération de fusion, de scission ou d'apport ne peut excéder 5% de son capital social.

Les actions ainsi rachetées pourront être annulées.

Il est rappelé qu'à compter de l'admission aux négociations des titres de la Société, cette dernière sera tenue aux obligations de communication suivantes en matière de rachat d'actions :

Préalablement à la mise en œuvre du programme de rachat autorisé par l'assemblée générale du 4 mai 2012

- ✓ Publication d'un descriptif du programme de rachat d'actions (diffusion effective et intégrale par voie électronique et mise en ligne sur le site Internet de la Société).

Pendant la réalisation du programme de rachat

- ✓ Publication des transactions à J+7 par mise en ligne sur le site Internet de la Société (hors transactions réalisées dans le cadre d'un contrat de liquidité) ;
- ✓ Déclarations mensuelles de la Société à l'AMF.

Chaque année

- ✓ Présentation du bilan de la mise en œuvre du programme de rachat et de l'utilisation des actions acquises dans le rapport du directoire à l'assemblée générale.

21.1.4 Valeurs mobilières ouvrant droit à une quote-part de capital

Les nombre et caractéristiques des titres donnant accès au capital attribués par la Société à la date du présent document de base sont résumés ci-après à l'exception :

- de plans existants qui deviendront caducs de droit au jour de l'introduction en bourse et,
- de plans existants dont les conditions d'exercice qui leurs sont attachées, les rendent non exerçables.

La division par cinq (5) de la valeur nominale unitaire des actions décidée par l'assemblée générale réunie le 4 mai 2012 n'a pas d'impact sur le nombre de BSPCE et de BSA attribués, annulés ou

caducs. Seules leurs conditions d'exercice, à savoir prix et parité d'exercice, ont fait l'objet d'un ajustement. Les tableaux ci-dessous tiennent compte de ces ajustements.

21.1.4.1 *Bons de souscription de parts de créateurs d'entreprise*

Intitulé du plan	BSPCE 03			BSPCE 04	BSPCE 05	BSPCE 04-12
Date(s) d'assemblée(s)	24-oct-06			13-avr-10	13-avr-10	04-mai-12
Date d'assemblée ayant modifié les termes des BSPCE	04-mai-12			04-mai-12		
Date d'attribution par le directoire	17-janv-07	10-mars-08	17-avr-08	N/A	14-sept-11	N/A
Nombre total de BSPCE autorisés	20 000 (4)	20 000 (1)	20 000 (1)	20 000	77 361	N/A
Nombre total de BSPCE attribués	293	13 190	900	20 000	77 361	1 800 000
Nombre total d'actions pouvant être souscrites (2)						
dont le nombre pouvant être souscrites ou achetées par les mandataires sociaux:						
Dont Laurent LEVY				*57 080*	*124 930*	1 027 986
Dont Kader BOUSSAHA				*42 920*	*94 390*	772 014
Dont Elsa BORGHI		*60 000*			*67 485*	
Nombre de bénéficiaires non mandataires	*2*	9	1	0	*25*	0
Point de départ de l'exercice des BSPCE	01-mai-11	01-mai-11	01-mai-11	13-avr-10	14-sept-11	04-mai-12
Date d'expiration des BSPCE	31-déc-12	31-déc-12	31-déc-12	31-déc-16	31-déc-16	04-mai-19
Prix d'exercice des BSPCE (2)	2,08 €	2,08 €	2,08 €	2,80 €	2,80 €	Prix d' introduction
Modalités d'exercice	(3)	(3)	(3)	Néant	(4)	(5)
Nombre d'actions souscrites au 10 septembre 2012 (2)	0	0	0	0	0	0
Nombre total de BSPCE annulés ou caducs au 10 septembre 2012	0	0	0	0	0	0
Nombre total de BSPCE restants au 10 septembre 2012	293	13 190	900	20 000	77 361	1 800 000
Nombre total d'actions pouvant être souscrites au 10 septembre 2012 (2)	1 465	65 950	4 500	100 000	386 805	1 800 000

(1) Le solde non attribué est caduc depuis le 23 avril 2008.

(2) Le nombre d'actions tient compte d'une parité d'exercice ajustée de la division par 5 de la valeur nominale des actions décidée par l'assemblée générale réunie le 4 mai 2012, à savoir que chaque BSPCE donne dorénavant le droit de souscrire 5 actions nouvelles au lieu de 1 action nouvelle. Pour la même raison, le prix d'exercice de chaque plan de BSPCE a été ajusté en conséquence et est ainsi égal à 1/5è du prix initialement déterminé par l'assemblée générale ayant décidé chacun des plans.

(3) Les BSPCE 03 pourront être exercés par leur titulaires à compter du 1er mai 2011 et jusqu'au 31 décembre 2012 aux mois de mai et décembre exclusivement et seulement si le titulaire est toujours salarié de la Société au jour de l'exercice.

(4) Les BSPCE 05 pourront être exercés par leur titulaires jusqu'au 31 décembre 2016 si au jour de l'exercice (i) ils n'ont pas démissionné ou (ii) si leur contrat de travail ou leur mandat social n'ont pas été résiliés ou ne sont pas échus depuis plus de six mois ou dans l'éventualité d'un cumul de leur contrat de travail et de leur mandat social et à condition :

(a) Que l'essai clinique chez l'homme sur le Sarcome des Tissu Mous (STM) à l'Institut Gustave Roussy (dit « Essai Pilote ») soit réussi. Il sera considéré comme réussi lorsque l'autorisation d'un nouvel essai chez l'homme (dit « essai pivot ») sera obtenue auprès de l'Afssaps sur cette même indication ou une autre définie par la Société. Les objectifs de cet Essai Pilote seront notamment la sécurité (end point principal) et des indicateurs de performance (end point secondaire). Néanmoins, si un changement de stratégie clinique lié à la signature d'un accord de partenariat (ou acté en Conseil de Surveillance) devait se produire amenant l'abandon du projet d'essai pivot et donc de dépôt du dossier auprès de l'Afssaps, la constatation de la réussite de l'essai pilote pourra être obtenue par un groupe d'experts indépendants (proposé par le Directoire et soumis au vote au Conseil de Surveillance) ;

(b) Ou que les titres de la Société soient vendus pour un prix supérieur à 14 € après prise en compte de la division du nominal par 5 avant le 13 avril 2013 ;

(c) Ou que les titres de la Société soient vendus avant le 13 avril 2013, pour un prix compris entre 2,80 € et 14 € par action après prise en compte de la division du nominal par 5, chaque détenteur de BCE 05 pourra alors exercer la moitié des BCE 05 qu'il détient.

(5) Les BSPCE seront exerçables en une ou plusieurs fois à compter du premier anniversaire de leur émission en fonction de l'évolution du cours de la Société une fois cotée, comme suit :

- à hauteur de 5% des BSPCE dès lors que la moyenne pondérée par les volumes des cours de clôture de l'action de la Société sur une période de quatre-vingt-dix jours calendaires consécutifs dépasserait 150% du prix d'émission par action des actions de la Société qui seront émises dans le cadre de l'introduction (le « Prix d'Introduction »),

- à hauteur de 5% supplémentaires des BSPCE dès lors que la moyenne pondérée par les volumes des cours de clôture de l'action de la Société sur une période de quatre-vingt-dix jours calendaires consécutifs dépasserait 200% du Prix d'Introduction,

- à hauteur de 6,25% supplémentaires des BSPCE dès lors que la moyenne pondérée par les volumes des cours de clôture de l'action de la Société sur une période de quatre-vingt-dix jours calendaires consécutifs dépasserait 300% du Prix d'Introduction,

- à hauteur de 6,25% supplémentaires des BSPCE dès lors que la moyenne pondérée par les volumes des cours de clôture de l'action de la Société sur une période de quatre-vingt-dix jours calendaires consécutifs dépasserait 400% du Prix d'Introduction,

- à hauteur de 6,25% supplémentaires des BSPCE dès lors que la moyenne pondérée par les volumes des cours de clôture de l'action de la Société sur une période de quatre-vingt-dix jours calendaires consécutifs dépasserait 500% du Prix d'Introduction,

- à hauteur de 35% supplémentaires des BSPCE dès lors que la moyenne pondérée par les volumes des cours de clôture de l'action de la Société sur une période de quatre-vingt-dix jours calendaires consécutifs dépasserait 1.000% du Prix d'Introduction, et

- à hauteur du solde des BSPCE dès lors que la moyenne pondérée par les volumes des cours de clôture de l'action de la Société sur une période de quatre-vingt-dix jours calendaires consécutifs dépasserait 1.500% du Prix d'Introduction,

pour autant, dans chaque cas, qu'un minimum de 10% du capital de la Société ait été échangé sur la base de la valeur considérée ou d'une valeur supérieure à charge pour le directoire et le conseil de surveillance de constater la réalisation de cette condition en cas de doute.

En outre que, dans l'hypothèse de dépôt d'une offre publique sur les titres de la Société déclarée conforme par l'Autorité des marchés financiers, les BSPCE deviendront immédiatement et automatiquement exerçables en tout ou partie en fonction du prix par action offert dans le cadre de l'offre (ci-après le "Prix d'Offre") comme suit :

- à hauteur de 5% des BSPCE dès lors que le Prix d'Offre dépasserait 150% du Prix d'Introduction,

- à hauteur de 10% des BSPCE dès lors que le Prix d'Offre dépasserait 200% du Prix d'Introduction,

- à hauteur de 16,25% des BSPCE dès lors que le Prix d'Offre dépasserait 300% du Prix d'Introduction,

- à hauteur de 22,50% des BSPCE dès lors que le Prix d'Offre dépasserait 400% du Prix d'Introduction,

- à hauteur de 28,75% des BSPCE dès lors que le Prix d'Offre dépasserait 500% du Prix d'Introduction,

- à hauteur de 63,75% des BSPCE dès lors que le Prix d'Offre dépasserait 1.000% du Prix d'Introduction, et

- à hauteur de 100% des BSPCE dès lors dès lors que le Prix d'Offre dépasserait 1.500% du Prix d'Introduction,

Au jour de l'enregistrement du document de base, l'exercice intégral de l'ensemble des 1.911.744 BSPCE attribués et encore en circulation pourrait conduire à la création de 2.358.720 actions ordinaires nouvelles après prise en compte de la division par 5 de la valeur nominale des actions décidée par l'assemblée générale réunie le 4 mai 2012 étant rappelé que 1.800.000 de ces BSPCE dont l'exercice pourrait conduire à la création du même nombre d'actions nouvelles, ne deviendront exerçables que sous des conditions d'évolution significative de la capitalisation boursière de la Société.

Se reporter au tableau de synthèse présenté au paragraphe 21.1.4.4 ci-après.

21.1.4.2 *Bons de souscription d'actions*

Intitulé du plan	**BSA 09**			**BSA 15**		**BSA 17**	**BSA 04-12**
Date d'assemblée	24-oct-06			23-juin-11		15-févr-12	04-mai-12
Date d'assemblée ayant modifié les termes des BSA	04-mai-12			04-mai-12		04-mai-12	
Date du directoire	04-mai-07	01-oct-07	10-mars-08	03-oct-11	03-oct-11	01-mars-12	04-mai-12
Date du directoire ayant constaté la souscription des BSA	12-mai-07	04-oct-07	14-mars-08	12-oct-11	29-mars-12		
Nombre total de BSA autorisés	15 000 (1)	15 000 (1)	15 000 (1)	13 500	13 500	2 000	52 500
Nombre total de BSA attribués	2 000	3 429	6 571	10 500	3 000	2 000	52 500
Nombre total d'actions pouvant être souscrites (2) *dont le nombre pouvant être souscrites ou achetées par les mandataires sociaux:* *dont Thierry CHOPIN* *dont Bernd MUEHLENWEG* *dont Laurent CONDOMINE* *dont Christophe DOUAT*		*2 145*	*12 855*	*10 500* *22 500*	*15 000*		*30 000* *22 500*
Nombre de bénéficiaires non mandataires	1	1	0	0	0	1	2
Point de départ d'exercice des BSA	12-mai-07	04-oct-07	14-mars-08	01-janv-12	01-janv-12	01-mars-12	04-mai-12
Date d'expiration des BSA	31 déc 12	31 déc 12	31 déc 12	31-déc-16	31-déc-16	31-déc-16	04-mai-22
Prix d'exercice des BSA (2)	2,08 € (3)	2,08 € (3)	2,08 € (3)	2,80 € (4)	2,80 € (4)	2,80 € (4)	Prix d'introduction
Modalités d'exercice	Néant	Néant	Néant	(5)	(5)	Néant	(6)
Nombre d'actions souscrites au 10 septembre 2012 (2)	0	10 000	20 000	19 500	0	0	0
Nombre total de BSA annulés ou caducs au 10 septembre 2012	0	0	0	0	0	0	0
Nombre total de BSA restants au 10 septembre 2012	1 000	1 429	2 571	6 600	3 000	2 000	52 500
Nombre total d'actions pouvant être souscrites au 10 septembre 2012 (2)	5 000	7 145	12 855	33 000	15 000	10 000	52 500

(1) Le solde non attribué est devenu caduc.

(2) Le nombre d'actions tient compte d'une parité d'exercice ajustée de la division par 5 de la valeur nominale des actions décidée par l'assemblée générale réunie le 4 mai 2012, à savoir que chaque BSA donne dorénavant le droit de souscrire à 5 actions nouvelles au lieu de 1 action nouvelle. Pour la même raison, le prix d'exercice de chaque plan de BSA a été ajusté en conséquence et est ainsi égal à 1/5è du prix initialement déterminé par l'assemblée générale ayant autorisé/attribué chacun des plans.

(3) Le prix de souscription des BSA concernés, soit 1,04 €, est imputable sur leur prix d'exercice.

(4) Le prix de souscription des BSA concernés, soit 1,40 €, est imputable sur leur prix d'exercice.

(5) Tous les BSA 15 deviendront immédiatement exerçables sans condition à compter de l'introduction en bourse de la Société sur un marché réglementé.

(6) Les BSA 04-12 sont exerçables à compter de la date du premier anniversaire de l'introduction en bourse de la Société, pour autant que leurs titulaires soient à cette date toujours membres du conseil de surveillance et aient assisté à au moins 75 % des réunions du conseil de surveillance.

Au jour de l'enregistrement du document de base, l'exercice intégral de l'ensemble des 69.100 BSA attribués et encore en circulation pourrait conduire à la création de 135.500 actions ordinaires nouvelles après prise en compte de la division par 5 de la valeur nominale des actions décidée par l'assemblée générale réunie le 4 mai 2012.

L'ensemble des bons de souscription d'actions dits « *bons ratchet* » attachés aux actions de préférence de catégorie P2, P3, P4 et P4', protégeant leurs titulaires contre l'émission éventuelle d'actions ou autres valeurs mobilières donnant accès au capital sur la base d'un prix par action inférieur à celui acquitté par lesdits titulaires, deviendront pour leur part, caducs à la date de première cotation des actions de la Société sur le marché réglementé de NYSE Euronext à Paris.

21.1.4.3 *Obligations remboursables en actions*

L'assemblée générale réunie le 4 mai 2012 a délégué au directoire la faculté de procéder à l'émission d'un emprunt obligataire d'un montant nominal maximum de 2.500.002,40 € par l'émission, en une ou plusieurs fois, d'un maximum de 892.858 obligations remboursables en actions de préférence de catégorie P4 à bons de souscription d'actions de préférence de catégorie P4 attachés ou en actions ordinaires (ORA), pour un prix unitaire de 2,80 €.

Le directoire, lors de la séance du 4 mai 2012, a fait usage de la délégation susvisée et décidé l'émission de 535.705 obligations remboursables en actions (ORA) pour un montant total d'environ 1.500 K€ selon les modalités décrites dans le tableau ci-dessous.

	ORA
Date d'assemblée	04-mai-12
Date de décision du directoire	04-mai-12
Nombre d'ORA dont l'émission a été autorisée (maximum)	892.858
Nombre d'ORA émises	535 705
Montant de l'émission	1 499 974,00 €
Prix d'émission d'une ORA	2,80 €
Nombre total maximum d'actions pouvant être émises en remboursement des ORA : a) à la date d'enregistrement du document de base (*) b) au jour de la 1ere cotation des actions de la Société sur Euronext (**)	 892.858 N1
Dont nombre pouvant être souscrits par des mandataires sociaux	0
Nombre de bénéficiaires non mandataires	18
Taux d'intérêt annuel	5%
Date d'échéance des ORA	31 décembre 2012
Modalités de remboursement	cf. (1) et (2) ci-dessous
Nombre d'actions souscrites à la date d'enregistrement du document de base	0
Nombre cumulé d'ORA caduques ou annulées à la date d'enregistrement du document de base	0
ORA restantes à la date d'enregistrement du document de base	357 153

(1) L'hypothèse retenue est la plus dilutive, à savoir celle où chaque ORA serait remboursée en 1 action de préférence de catégorie P4 à bons de souscription d'actions attachés le 31 décembre 2012 à défaut de Tour de Financement (tel que ce terme est défini ci-dessous), étant précisé qu'en cas d'Introduction (tel que ce terme est défini ci-dessous) les ORA seraient remboursées en un nombre d'actions ordinaires déterminé en fonction du prix retenu dans le cadre de l'Introduction, chaque ORA ne pouvant en tout état de cause être remboursée en un nombre d'action supérieur à 1.

(2) N1 étant déterminé comme suit : N1=M / X où :

M est égal au montant en principal de l'emprunt obligataire émis au jour de l'Introduction en bourse, et
X est égal au prix par action définitif retenu dans le cadre de l'augmentation de capital à venir dans le cadre de l'Introduction.

La liste des bénéficiaires ainsi que les montants souscrits s'établissent comme suit :

Actionnaires	Nombre d'ORA souscrites	Montant investi (€)
FCPR MATIGNON TECHNOLOGIES II	**195 836**	**548 340,80**
OTC (via 10 fonds)	**89 280**	**249 984,00**
FCPI OTC INNOVATION 4	*30 141*	*84 394,80*
FCPI OTC ENTREPRISES 1	*20 094*	*56 263,20*
FCPI OTC ENTREPRISES 3	*4 473*	*12 524,40*
FIP OTC Chorus 2	*5 231*	*14 646,80*
FIP OTC Chorus 3	*6 644*	*18 603,20*
FCPI OTC ENTREPRISES 4	*18 245*	*51 086,00*
FCPI OTC Innovation Plutriel	*2 777*	*7 775,60*
FCPI OTC Multi cibles	*1 390*	*3 892,00*
FCPI OTC multi Proximités	*285*	*798,00*
CAP DECISIF (Groupe CDC Entreprises)	**132 142**	**369 997,60**
FCPR Cap Décisif 2	*107 142*	*299 997,60*
GIJ Ile de France	*25 000*	*70 000,00*
GROUPE BANQUE DE VIZILLE	**61 814**	**173 079,20**
Dont CM-CIC Capital Innovation	*46 361*	*129 810,80*
Dont Sudinnova	*15 453*	*43 268,40*
AMORCAGE Rhône-Alpes	**17 857**	**49 999,60**
SEVENTURE Partners (1)	**38 776**	**108 572,80**
FCPI Masseran Innovation I	*17 248*	*48 294,40*
FCPI Masseran Patrimoine Innovation 2009	*4 461*	*12 490,80*
FCPI Masseran Innovation II	*17 067*	*47 787,60*
TOTAL	**535 705**	**1 499 974,00**

(1) A la suite de la fusion entre Masseran Gestion, actionnaire historique de la Société et Seventure Partners en juin 2012.

A la date d'enregistrement du présent document de base, le remboursement de l'ensemble des ORA émises pourrait conduire à la création d'un nombre maximum de 892.858 actions ordinaires nouvelles de 0,03 euro de valeur nominale.

21.1.4.4 *Synthèse des instruments dilutifs*

Au jour de l'enregistrement du document de base et après prise en compte de la division par cinq de la valeur nominale des actions par l'assemblée générale réunie le 4 mai 2012, le nombre total d'actions

ordinaires susceptibles d'être créées par exercice intégral de l'ensemble des valeurs mobilières donnant accès au capital émises à ce jour s'élève à (2.494.220 + N1) se décomposant comme suit :

2.494.220 actions nouvelles potentielles pouvant résulter de :

- ✓ 1.911.744 BSPCE émis dont l'exercice intégral pourrait conduire à la création de 2.358.720 actions nouvelles, et des
- ✓ 69.100 BSA émis dont l'exercice intégral pourrait conduire à la création de 135.500 actions nouvelles,

N1actions nouvelles potentielles qui résulteront des :

- ✓ 535.705 ORA émises dont le remboursement en actions au jour de la 1ère cotation pourrait conduire à la création d'un maximum de N1 actions nouvelles, N1 étant égal au ratio (montant en principal de l'emprunt obligataire émis au jour de l'Introduction en bourse) / (Prix d'Introduction).

Hors prise en compte de la dilution qui résultera du remboursement en actions des ORA dont le montant ne peut être déterminé à ce jour puisqu'étant fonction futur Prix d'Introduction, l'exercice de tous les autres titres donnant accès au capital au jour de l'enregistrement du document de base pourrait conduire à une dilution maximale de 23,65 % sur la base du capital et des droits de vote pleinement dilués.

	Nbre de titres	Conditions		Dilution potentielle
Titres dilutifs non liés à l'évolution du cours de bourse	**694 220**			**7,9%**
BSA 09, 15, et 17	*135 500*	-		*1,7%*
BCE 03, 04 et 05	*558 720*	-		*6,5%*
Titres dilutifs liés à l'évolution du cours de bourse	**1 800 000**		*Nb cumulé de BSPCE 04-12 exerçables*	*Dilution potentielle cumulée*
BSPCE 04-12	*90 000*	*si Prix IPO + 50%*	*90 000*	1,11%
BSPCE 04-12	*90 000*	*si Prix IPO + 100%*	*180 000*	2,19%
BSPCE 04-12	*112 500*	*si Prix IPO + 200%*	*292 500*	3,50%
BSPCE 04-12	*112 500*	*si Prix IPO + 300%*	*405 000*	4,79%
BSPCE 04-12	*112 500*	*si Prix IPO + 400%*	*517 500*	6,04%
BSPCE 04-12	*630 000*	*si Prix IPO + 900%*	*1 147 500*	12,47%
BSPCE 04-12	*652 500*	*si Prix IPO + 1400%*	*1 800 000*	18,27%
	Dilution potentielle théorique maximum (*)			**23,65%**

(*) Il est rappelé que l'octroi des BSPCE est conditionné à la réalisation de l'introduction en bourse laquelle s'accompagnera d'une augmentation de capital ainsi que de la conversion des ORA en actions. Par conséquent, le calcul ci-dessus correspond à une dilution maximale purement théorique et n'est donné qu'à titre indicatif. Il ne reflète pas la réalité de la dilution potentielle post-introduction en bourse.

Il est à noter que l'essentiel des instruments dilutifs est directement lié à la performance boursière de l'action (1.800.000 BSPCE sur un total de 2.494.220 instruments soit 72,2%).

La dilution issue des instruments non liés à l'évolution du cours de bourse représente une dilution maximum de 7,9% sur la base du capital et des droits de vote pleinement dilués. Elle pourrait être portée à un maximum de 23,65% dans l'hypothèse d'une multiplication par 15 du cours d'introduction en bourse.

Les différents calculs ci-dessus ne prennent pas en compte les BSA anti-dilutifs dits « *BSA Ratchet* » qui deviendront caducs à compter de la 1ère cotation des actions. Ces BSA sont décrits à la note 5.11.2 e) de l'annexe aux comptes retraités selon le référentiel IFRS figurant au paragraphe 20.3.1 du présent document de base décrivant certaines dispositions des dits BSA anti-dilutifs.

Enfin, comme expliqué au paragraphe 17.2 du présent document de base, il est d'ores et déjà prévu une fois la Société cotée de procéder à l'attribution de 55.000 BSPCE au profit de Madame Elsa Borghi et de 45.000 BSA au profit de Monsieur Bernd Muehlenweg, tous deux étant membres du directoire. L'exercice intégral de ces valeurs mobilières donnant accès au capital pourrait conduire à la création de 100.000 actions supplémentaires. La dilution totale passerait alors de 23,65% à 24,36%.

21.1.5 Capital autorisé

Les résolutions d'émission approuvées par l'assemblée générale du 4 mai 2012 statuant à titre extraordinaire sont synthétisées ci-dessous :

	Durée de validité	Plafond (valeur nominale)	Modalités de détermination du prix d'émission
Emission avec maintien du droit préférentiel de souscription, d'actions et/ou de valeurs mobilières donnant accès immédiatement et/ou à terme au capital de la Société	26 mois	240.000 € (1)	
Emission avec suppression du droit préférentiel de souscription, par une offre au public, d'actions et/ou de valeurs mobilières donnant accès immédiatement et/ou à terme au capital de la Société et faculté de conférer un droit de priorité	26 mois	240.000 € (1)	Se référer au (2)
Augmentation de capital immédiatement ou à terme par émission d'actions ordinaires ou de toutes valeurs mobilières donnant accès au capital, dans la limite de 20 % du capital social par an, avec suppression du droit préférentiel de souscription des actionnaires, par une offre à des investisseurs qualifiés ou à un cercle restreint d'investisseurs au sens du paragraphe II de l'article L. 411-2 du code monétaire et financier (placement privé)	26 mois	240.000 € (1) et dans la limite de 20% du capital social par an	Se référer au (3)
Autorisation au directoire, en cas d'émission d'actions ou de toute valeur mobilière donnant accès au capital avec suppression du droit préférentiel de souscription des actionnaires, de fixer le prix d'émission dans la limite de 10% du capital social et dans les limites prévues par l'assemblée générale	26 mois	dans la limite de 10% du capital social par an	Se référer au (4)
Possibilité d'augmenter le nombre de titres à émettre en cas d'augmentation de capital avec ou sans droit préférentiel de souscription	26 mois	15% de l'émission initiale (1) (5)	Même prix que l'émission initiale
Emission d'actions ordinaires destinées à rémunérer des apports de titres en cas d'offre publique d'échange comportant une composante d'échange initiée par la Société	26 mois	240.000 € (1)	
Augmentation de capital par émission d'actions et/ou de valeurs mobilières donnant accès immédiatement et/ou à terme au capital de la Société avec suppression du droit préférentiel de souscription en rémunération d'apports en nature portant sur des titres de capital ou des valeurs mobilières donnant accès au capital de sociétés tierces en dehors d'une offre publique d'échange	26 mois	240.000 € (1) dans la limite de 10% du capital social	
Augmentation du capital social par incorporation de primes, réserves, bénéfices ou autres	26 mois	20.000 €	
Autorisation à donner au directoire de consentir des options de souscription ou d'achat d'actions de la Société au profit des salariés et dirigeants de la Société.	38 mois	500.000 actions (6)	Se référer au (7)
Autorisation à donner au directoire de procéder à des attributions gratuites d'actions existantes ou à émettre au profit des salariés et dirigeants de la Société.	38 mois	500.000 actions et dans la limite de 10% du capital social (6)	
Délégation à donner au directoire à l'effet d'émettre à titre gratuit des bons de souscription de parts de créateur d'entreprise aux salariés et dirigeants de la Société	18 mois	500.000 actions (6)	Se référer au (8)
Délégation à consentir au directoire à l'effet d'émettre des bons de souscription d'action avec suppression du droit préférentiel de souscription au profit : *(i) de membres du directoire ou du conseil de surveillance de la Société en fonction à la date d'attribution des bons n'ayant pas la qualité de salariés ou dirigeants de la Société ou de l'une de ses filiales ou (ii) de personnes liées par un contrat de service ou de consultant à la Société ou à l'une de ses filiales ou (iii) de membres n'ayant pas la qualité de salariés ou dirigeants de la Société ou de l'une de ses filiales ou de tout comité existant ou que le directoire viendrait à*	18 mois	200.000 BSA (9)	Se référer au (10)
Réduction du capital social par annulation des actions auto détenues.	18 mois	dans la limite de 10% du capital social pendant une période de 24 mois	
Augmentation du capital social par émission d'actions réservées aux adhérents d'un plan d'épargne groupe	18 mois	7.230 € (1)	Se référer au (11)
Emission de BSPCE au profit de Messieurs Laurent LEVY et Kader BOUSSAHA		1.800.000 actions (12)	
Délégation au directoire à l'effet de procéder à l'émission d'un emprunt obligatoire d'un montant nominal maximal de 2.500.002,40 euros par l'émission, en une ou plusieurs fois, d'un maximum de 892.858 obligations remboursables en actions de préférence de catégorie P4 à bons de souscription d'actions de préférence de catégorie P4 attachés ou en actions ordinaires pour un prix unitaire, à libérer intégralement en numéraire, de 2,80 euros, avec suppression du droit préférentiel de souscription au bénéfice d'une catégorie de personnes	la plus proche des deux dates suivantes : (i) la date de l'introduction en bourse de la Société et (ii) le 31/12/2012	892.858 ORA donnant droit à un maximum de 892.858 actions de préférence P4 à BSA P4 attachés ou en actions ordinaires	Se référer au (13)

(1) Ces montants ne sont pas cumulatifs. Le plafond cumulé maximum autorisé par l'assemblée générale des augmentations de capital en valeur nominale est fixé à 240.000 €. Le montant nominal global des émissions de valeurs mobilières

représentatives de créances sur la Société donnant accès au capital de la Société ne pourra pour sa part, excéder 40.000.000 € ;

(2) Le prix d'émission sera déterminé comme suit :

- au titre de l'augmentation de capital à réaliser à l'occasion de l'admission aux négociations et de la première cotation des actions de la Société sur le marché réglementé de NYSE Euronext à Paris, le prix de souscription d'une action nouvelle résultera de la confrontation de l'offre des actions et des demandes de souscription émises par les investisseurs dans le cadre de la technique dite de « construction du livre d'ordre »,

- postérieurement à l'admission aux négociations et la première cotation des actions de la Société sur le marché réglementé de NYSE Euronext à Paris, le prix d'émission des actions sera au moins égal à la moyenne pondérée des cours cotés des trois derniers jours de bourse précédant sa fixation, telle que le cas échéant diminuée de la décote autorisée par la législation (soit, actuellement, 5%) et corrigée en cas de différence de date de jouissance, étant précisé que le prix d'émission des valeurs mobilières donnant accès au capital sera tel que la somme perçue immédiatement par la Société, majorée, le cas échéant, de celle susceptible d'être perçue ultérieurement par elle, soit, pour chaque action émise en conséquence de l'émission de ces valeurs mobilières, au moins égale au prix d'émission défini ci-dessus ;

(3) le prix d'émission des actions sera au moins égal à la moyenne pondérée des cours cotés des trois derniers jours de bourse précédant sa fixation, telle que le cas échéant diminuée de la décote autorisée par la législation (soit, actuellement, 5%) et corrigée en cas de différence de date de jouissance, étant précisé que le prix d'émission des valeurs mobilières donnant accès au capital sera tel que la somme perçue immédiatement par la Société, majorée, le cas échéant, de celle susceptible d'être perçue ultérieurement par elle, soit, pour chaque action émise en conséquence de l'émission de ces valeurs mobilières, au moins égale au prix d'émission défini ci-dessus ;

(4) Dans la limite de 10 % du capital de la Société (tel qu'existant à la date de l'opération) par période de 12 mois, le directoire pourra à déroger aux conditions de fixation du prix prévues par les résolutions susvisées et à fixer le prix d'émission des actions ordinaires et/ou des valeurs mobilières donnant accès immédiatement ou à terme au capital émises, selon les modalités suivantes :

- le prix d'émission des actions ordinaires sera au moins égal à la moyenne pondérée des cours des 5 dernières séances de bourse précédant sa fixation, éventuellement diminuée d'une décote maximale de 15 %, étant rappelé qu'il ne pourra en tout état de cause être inférieur à la valeur nominale d'une action de la Société à la date d'émission des actions concernées,

- le prix d'émission des valeurs mobilières donnant accès au capital sera tel que la somme perçue immédiatement par la Société, majorée, le cas échéant, de celle susceptible d'être perçue ultérieurement par elle, soit, pour chaque action émise en conséquence de l'émission de ces valeurs mobilières, au moins égale au prix d'émission défini au paragraphe ci-dessus,

(5) 15% ou toute autre fraction qui aurait été déterminée par la réglementation en vigueur ;

(6) Ces montants ne sont pas cumulatifs ;

(7) le prix d'achat ou de souscription par action sera fixé par le directoire au jour où l'option est consentie selon les modalités suivantes :

(i) aussi longtemps les actions ne seront pas admises aux négociations sur un marché réglementé de l'Union européenne ou sur une bourse de valeurs en Suisse, ou sur le Nasdaq National Market ou le New York Stock Exchange aux Etats-Unis, le prix de souscription ou d'achat sera déterminé conformément aux dispositions de l'article L. 225-177 du code de commerce et devra être au moins égal au prix par action retenu lors de la dernière opération sur le capital de la Société, sauf décision contraire du directoire dûment motivée ;

(ii) pour le cas où les actions de la Société seraient admises aux négociations sur un marché réglementé de l'Union européenne ou sur une bourse de valeurs en Suisse, ou sur le Nasdaq National Market ou le New York Stock Exchange aux Etats-Unis, le directoire pourra déterminer le prix d'achat ou de souscription par action par référence au prix de vente d'une action à la clôture sur ce marché réglementé le jour précédant celui de la décision du directoire d'attribuer les Options. Cependant, le prix d'achat ou de souscription par action ne pourra en aucun cas être inférieur à quatre-vingt-quinze pour cent (95 %) de la moyenne des cours cotés aux vingt séances de bourse précédant le jour de la décision du directoire d'attribuer les options,

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 dispositions légales 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,

(8) Le prix de souscription d'une action sur exercice d'un BSPCE sera déterminé par le directoire à la date d'attribution des BSPCE ainsi qu'il suit :

- aussi longtemps que les actions ne seront pas admises aux négociations sur un marché réglementé de l'Union européenne ou sur une bourse de valeurs en Suisse, ou sur le Nasdaq National Market ou le New York Stock Exchange aux Etats-Unis :

(a) si une augmentation de capital était réalisée, pendant la période de validité de la présente autorisation, par émission d'actions ordinaires, le prix de l'action ordinaire sera, pendant une durée de six mois à compter de la date de réalisation de la dite augmentation de capital, au moins égal au prix de souscription d'une action ordinaire de la Société dans le cadre de la dite augmentation de capital ;

(b) en l'absence d'émission d'actions ordinaires dans les six mois précédant l'attribution des BSPCE, mais pour le cas où une augmentation de capital serait réalisée moins de six mois avant l'attribution des BSPCE par voie d'émission d'actions de préférence ou de valeurs mobilières donnant droit à terme à une quotité du capital, le directoire établira et arrêtera le prix de souscription d'une action ordinaire en tenant compte, s'il l'estime opportun, des droits conférés par les titres de capital ou valeurs mobilières ainsi émis comparés aux droits conférés par les actions ordinaires ;

(c) en l'absence de toute émission d'actions ordinaires, d'actions de préférence ou de valeurs mobilières donnant droit à terme à une quotité du capital dans les six mois précédant l'attribution des BSPCE, le prix de souscription ou d'achat sera déterminé, *mutatis mutandis*, conformément aux dispositions de l'article 225-177 du Code de commerce en tenant compte du prix par action retenu lors de la dernière opération sur le capital de la Société, sauf décision contraire du directoire dûment motivée ;

- dès lors que les actions de la Société seraient admises aux négociations sur un marché réglementé de l'Union européenne ou sur une bourse de valeurs en Suisse, ou sur le Nasdaq National Market ou le New York Stock Exchange aux Etats-Unis, le prix de souscription d'une action ordinaire de la Société sur exercice d'un BSPCE, qui sera déterminé par le directoire au moment de l'attribution des BSPCE, devra être au moins égal à la plus élevée des trois valeurs suivantes :

(a) le prix de vente d'une action à la clôture sur ce marché réglementé le jour précédant celui de la décision du directoire d'attribuer les BSPCE ;

(b) quatre-vingt-quinze pour cent (95 %) de la moyenne des cours cotés aux vingt séances de bourse précédant le jour de la décision du directoire d'attribuer les BSPCE ;

(c) si une ou plusieurs augmentations de capital étai(en)t réalisée(s) moins de six mois avant la décision du directoire d'attribuer les BSPCE concernés, le prix de souscription d'une action ordinaire de la Société retenu dans le cadre de la plus récente desdites augmentations de capital appréciée à la date d'attribution de chaque BSPCE ;

étant précisé que, pour déterminer le prix de souscription d'une action ordinaire sur exercice d'un BSPCE, le directoire ne tiendra pas compte des augmentations de capital résultant de l'exercice de bons de souscription de parts de créateurs d'entreprise, de bons de souscription d'actions ou d'options de souscription d'actions comme de l'attribution d'actions gratuites,

(9) 252.200 actions. Le plafond global pour les émissions prévues au (6) et (9) est de 752.500 actions..

(10) Le prix d'exercice de BSA sera déterminé par le directoire à la date d'attribution des BSA ainsi qu'il suit :

(i) qu'aussi longtemps que les actions de la Société ne seront pas admises sur un quelconque marché ou bourse de valeurs, chaque BSA permettra la souscription d'une action ordinaire d'une valeur nominale de 0,03 euro à un prix d'exercice déterminé par le directoire à la date d'attribution des BSA ainsi qu'il suit :

(a) si une augmentation de capital était réalisée, pendant la période de validité de la présente autorisation, par émission d'actions ordinaires, le Prix d'Exercice sera, pendant une durée de six mois à compter de la date de réalisation de la dite augmentation de capital, au moins égal au prix de souscription d'une action ordinaire de la Société dans le cadre de la dite augmentation de capital ;

(b) en l'absence d'émission d'actions ordinaires dans les six mois précédant l'attribution des BSA, mais pour le cas où une augmentation de capital serait réalisée moins de six mois avant l'attribution des BSA par voie d'émission d'actions de préférence ou de valeurs mobilières donnant droit à terme à une quotité du capital, le directoire établira et arrêtera le prix d'exercice en tenant compte des droits conférés par les titres de capital ou valeurs mobilières ainsi émis comparés aux droits conférés par les actions ordinaires ;

(c) en l'absence de toute émission d'actions ordinaires, d'actions de préférence ou de valeurs mobilières donnant droit à terme à une quotité du capital dans les six mois précédant l'attribution des BSA, le prix d'exercice sera

déterminé, *mutatis mutandis*, conformément aux dispositions de l'article L. 225-177 du code de commerce en tenant compte du prix par action retenu lors de la dernière opération sur le capital de la Société, sauf décision contraire du directoire dûment motivée ;

étant précisé que, pour déterminer le prix d'exercice, le directoire ne tiendra pas compte des augmentations de capital résultant de l'exercice de bons de souscription d'actions ou d'options de souscription d'actions comme de l'attribution d'actions gratuites,

(ii) qu'aussi longtemps que les actions de la Société seront admises aux négociations sur un marché ou une bourse de valeurs, prix d'exercice, qui sera déterminé par le directoire au moment de l'attribution des BSA, devra être au moins égal à la moyenne pondérée des cours des 20 dernières séances de bourse précédant la date d'attribution dudit BSA par le directoire.

(11) le prix d'émission des actions ou des valeurs mobilières nouvelles donnant accès au capital sera déterminé par le directoire dans les conditions prévues aux articles L. 3332-18 à L. 3332-23 du code du travail ;

(12) L'émission réalisée en vertu de cette autorisation est décrite de manière détaillée au paragraphe 21.1.4.1 du présent document de base ;

(13) Voir paragraphe 21.1.4.3 du présent document de base.

21.1.6 Informations sur le capital de tout membre de la Société faisant l'objet d'une option ou d'un accord conditionnel ou inconditionnel prévoyant de le placer sous option

A la connaissance de la Société, il n'existe pas d'option d'achat ou de vente ou d'autres engagements au profit des actionnaires de la Société ou consentis par ces derniers portant sur des actions de la Société.

21.1.7 Historique du capital social

21.1.7.1 *Evolution du capital depuis la création de la Société*

Date	Nature des opérations	Capital	Prime d'émission	Nombre d'actions créées	Nb d'actions composant le capital	Valeur nominale	Capital social
04 03 2003	Constitution	7 500,00 €		1 000	1 000	7,50 €	7 500,00 €
27 05 2004	Emission en numéraire	29 302,50 €		3 907	4 907	7,50 €	36 802,50 €
27 05 2004	Emission en numéraire	967,50 €	19 027,50 €	129	5 036	7,50 €	37 770,00 €
27 05 2004	Emission en numéraire	1 207,50 €	48 799,10 €	161	5 197	7,50 €	38 977,50 €
27 05 2004	Emission en numéraire	15,00 €	1 485,00 €	2	5 199	7,50 €	38 992,50 €
27 05 2004	Emission en numéraire	165,00 €	19 835,20 €	22	5 221	7,50 €	39 157,50 €
27 05 2004	Emission en numéraire	967,50 €	119 028,30 €	129	5 350	7,50 €	40 125,00 €
27 05 2004	Division du nominal par 50			262 150	267 500	0,15 €	40 125,00 €
06 04 2005	Emission en numéraire d'ABSA P (BSA 04 et BSA 05)	6 863,40 €	318 004,20 €	45 756	313 256	0,15 €	46 988,40 €
02 11 2005	Emission en numéraire d'ABSA P' (BSA ratchet 07)	5 654,10 €	319 268,18 €	37 694	350 950	0,15 €	52 642,50 €
24 10 2006	Emission d'ABSA P2 (BSA 10A)	3 231,75 €	198 214,00 €	21 545	372 495	0,15 €	55 874,25 €
10 11 2006	Emission d'ABSA P2 (BSA 10B)	40 423,80 €	2 759 598,08 €	269 492	641 987	0,15 €	96 298,05 €
13 06 2008	Emission en numéraire actions ordinaires	1 121,70 €	96 989,66 €	7 478	649 465	0,15 €	97 419,75 €
13 06 2008	Emission en numéraire d'ABSA P3 (BSA 11)	11 433,00 €	988 573,40 €	76 220	725 685	0,15 €	108 852,75 €
01 09 2008	Exercice de BSA 02	200,70 €	10797,66	1 338	727 023	0,15 €	109 053,45 €
10 11 2008	Exercice de BSA 09	300,00 €	18 400,00 €	2 000	729 023	0,15 €	109 353,45 €
15 06 2009	Exercice de BSA 09	1 050,00 €	64 400,00 €	7 000	736 023	0,15 €	110 403,45 €
26 03 2010	Exercice de BSA 01	260,40 €	14 009,52 €	1 736	737 759	0,15 €	110 663,85 €
26 03 2010	Exercice de BSA 02	401,40 €	21 595,32 €	2 676	740 435	0,15 €	111 065,25 €
13 04 2010	Emission en numéraire ABSA P4' (BSA 13A)	30 868,20 €	2 669 070,36 €	205 788	946 223	0,15 €	141 933,45 €
12 05 2010	Emission en numéraire ABSA P4 (BSA 13B/14)	87 670,20 €	8 094 881,80 €	584 468	1 530 691	0,15 €	229 603,65 €
15 06 2010	Emission en numéraire actions ordinaires	717,75 €	66 272,25 €	4 785	1 535 476	0,15 €	230 321,40 €
13 03 2012	Emission en numéraire ABSA P4 (BSA 13B/14)	10 710,00 €	988 890,00 €	71 400	1 606 876	0,15 €	241 031,40 €
04 05 2012	Division de la valeur nominale par 5			6 427 504	8 034 380	0,03 €	241 031,40 €
30 05 2012	Exercice de BSA 15	585,00 €	54 015,00 €	19 500	8 053 880	0,03 €	241 616,40 €

21.1.7.2 *Evolution de la répartition du capital depuis le 1er janvier 2009*

Depuis le 1er janvier 2009, la répartition du capital a évolué comme suit :

	1er jan 2009	1er jan 2010	1er jan 2011	1er jan 2012	10-sept-12
Laurent LEVY	14,66%	14,66%	7,03%	7,03%	6,70%
A. Kader BOUSSAHA	11,01%	11,01%	5,28%	5,28%	5,03%
Paras N. PRASAD	5,56%	5,56%	2,66%	2,66%	2,54%
Earl Jim BERGEY	1,02%	1,02%	0,49%	0,49%	0,47%
Resarch Fondation of State Univ NY	1,10%	1,10%	0,53%	0,53%	0,50%
Edouard PANAK	1,47%	1,47%	0,70%	0,70%	0,67%
Guy-Charles FANNEAU DE LA HORIE	1,20%	1,20%	0,75%	0,75%	0,71%
Jean-Denis CORNILLOT	0,00%	0,00%	0,00%	0,00%	0,00%
Thierry CHOPIN	0,30%	0,30%	0,26%	0,26%	0,25%
Alexandre PETROVIC	0,88%	0,88%	0,42%	0,42%	0,40%
CAP DECISIF (1)	13,84%	13,84%	14,44%	14,44%	14,88%
Amorçage Rhône-Alpes	5,91%	5,91%	4,49%	4,49%	4,28%
FCPR MATIGNON TECHNOLOGIES II	20,75%	20,75%	21,72%	21,72%	22,65%
OTC (2)	20,75%	20,75%	21,40%	21,40%	21,29%
Patrick LANGLOIS	1,57%	1,57%	1,07%	1,07%	1,02%
SEVENTURE Partners (3) (5)			6,19%	6,19%	5,90%
CM-CIC CAPITAL INNOVATION (4)			7,40%	7,40%	7,05%
SUDINNOVA (4)			2,47%	2,47%	2,35%
G1GI			1,33%	1,33%	1,48%
Rhône-Alpes Création			1,40%	1,40%	1,59%
Laurent CONDOMINE					0,24%
TOTAL	**100,00%**	**100,00%**	**100,00%**	**100,00%**	**100,00%**

(1) A travers 1 fonds aux 1er janvier 2009 et 2010. Puis, à travers 2 fonds à compter du 1er janvier 2011.
(2) Via 2 fonds au 1er janvier 2009 et 2010. Puis, via 13 fonds à compter du 1er janvier 2011.
(3) Via 3 fonds.
(4) Groupe Banque de Vizille.
(5) A la suite de la fusion entre Masseran Gestion, actionnaire historique de la Société et Seventure Partners en juin 2012.

Les principales évolutions résultent des opérations suivantes :

- ✓ En 2009 : néant.

- ✓ En 2010 :
  - exercice de 4.412 BSA en mars 2010 ;
  - émission de 790.256 actions de préférence à bons de souscription d'actions (ABSA P4) en avril 2010 ;
  - émission de 4.785 actions ordinaires en juin 2010.

- ✓ En 2011 : aucune modification n'est intervenue.

- ✓ En 2012 :

  - émission de 71.400 actions de préférence à bons de souscription d'actions (ABSA P4) souscrites en numéraire en mars 2012 ;
  - création de 19.500 actions nouvelles par exercice de 3.900 BSA 15 en mai 2012.

21.1.7.3 *Répartition du capital et des droits de vote au 10 septembre 2012*

Le tableau détaillé de l'actionnariat ci-dessous tient compte de la division de la valeur nominale par 5 des actions approuvée par l'assemblée générale réunie le 4 mai 2012.

	Situation à la date d'enregistrement du document de base sur une base non diluée		Situation à la date d'enregistrement du document de base sur une base diluée des seuls instruments non liés à l'évolution du cours de bourse (**)	
Actionnaires	**Nombre d'actions**	**% de capital et droits de vote**	**Nombre d'actions**	**% de capital et droits de vote**
FCPR MATIGNON TECHNOLOGIES II	**1 824 450**	**22,65%**	**1 824 450**	**20,86%**
OTC (via 13 fonds)	**1 714 485**	**21,29%**	**1 714 485**	**19,60%**
FCPI OTC INNOVATION 4	458 065	5,69%	458 065	5,24%
FCPI OTC ENTREPRISES 1	305 380	3,79%	305 380	3,49%
FCPI OTC ENTREPRISES 3	67 985	0,84%	67 985	0,78%
FIP OTC Chorus 2	79 510	0,99%	79 510	0,91%
FIP OTC Chorus 3	100 980	1,25%	100 980	1,15%
FCPI OTC ENTREPRISES 4	277 280	3,44%	277 280	3,17%
FCPI OTC Innovation Plutriel	42 215	0,52%	42 215	0,48%
FIP OTC Multi cibles	21 125	0,26%	21 125	0,24%
FIP OTC multi Proximités	4 345	0,05%	4 345	0,05%
FIP OTC Duo 1	236 960	2,94%	236 960	2,71%
FIP OTC Régions Nord	25 625	0,32%	25 625	0,29%
FIP OTC Régions Centre Est	60 525	0,75%	60 525	0,69%
FIP OTC Régions Centre Ouest	34 490	0,43%	34 490	0,39%
CAP DECISIF (Groupe CDC Entreprises)	**1 317 685**	**16,36%**	**1 317 685**	**15,06%**
Cap décisif	585 540	7,27%	585 540	6,69%
FCPR Cap Décisif 2	612 895	7,61%	612 895	7,01%
CIJ Ile de France	119 250	1,48%	119 250	1,36%
Groupe BANQUE DE VIZILLE	**757 160**	**9,40%**	**757 160**	**8,66%**
Dont CM-CIC Capital Innovation	567 860	7,05%	567 860	6,49%
Dont Sudinnova	189 300	2,35%	189 300	2,16%
AMORCAGE Rhône-Alpes	**473 075**	**5,87%**	**473 075**	**5,41%**
Amorçage Rhône-Alpes	344 725	4,28%	344 725	3,94%
Rhône Alpes Création	128 350	1,59%	128 350	1,47%
SEVENTURE PARTNERS (***)	*474 960*	**5,90%**	*474 960*	**5,43%**
FCPI Masseran Innovation I	211 400	2,62%	211 400	2,42%
FCPI Masseran Patrimoine Innovation 2009	54 800	0,68%	54 800	0,63%
FCPI Masseran Innovation II	208 760	2,59%	208 760	2,39%
Sous-total actionnaires financiers	**6 561 815**	**81,47%**	**6 561 815**	**75,01%**
Laurent LEVY	539 550	6,70%	721 560	8,25%
A. Kader BOUSSAHA	405 200	5,03%	542 510	6,20%
Autres salariés	0	0,00%	239 400	2,74%
Autres personnes physiques *	**506 815**	**6,29%**	642 315	7,34%
Sous-total personnes physiques	**1 451 565**	**18,02%**	**2 145 785**	**24,53%**
Resarch Fondation of State University NY	40 500	0,50%	40 500	0,46%
Autres actionnaires	**40 500**	**0,50%**	**40 500**	**0,46%**
TOTAL	**8 053 880**	**100,00%**	**8 748 100**	**100,00%**

(*) Dont aucun ne détient plus de 2,54% du capital et des droits de vote.
(**) Hors conversion des obligations remboursables en actions et exercice éventuel des bons de souscription de parts de créateur d'entreprise (BSPCE) dont l'exercice est soumis à des conditions de progression du cours de l'action
(***) A la suite de la fusion entre Masseran Gestion, actionnaire historique de la Société et Seventure Partners en juin 2012.

Il existe à ce jour, un pacte d'actionnaires qui deviendra caduc de droit (article IV.2) à compter de la date de première cotation des actions de la Société sur le marché réglementé de NYSE Euronext à Paris.

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

21.2 ACTE CONSTITUTIF ET STATUTS

Le descriptif ci-joint tient compte de certaines modifications statutaires décidées par l'Assemblée Générale Mixte du 4 mai 2012, pour certaines sous condition suspensive de la première cotation des actions de la Société sur le marché réglementé de NYSE-Euronext à Paris.

21.2.1 Objet social

La société a pour objet, directement ou indirectement, en France et à l'étranger :

La Société a pour objet :

- la recherche et le développement en sciences physiques et naturelles ;

- le dépôt, l'étude, l'acquisition, la concession de tous brevets, licences, procédés, marques de fabrique et protection de connaissances spécialisées se rattachant ou se rapportant d'une façon quelconque aux domaines ou technologies relevant de l'objet social ;

- la conception, le développement, la fabrication, la distribution, l'importation, l'exportation et l'exploitation par tout moyen de médicaments, spécialités pharmaceutiques, dispositifs médicaux et autres biens de santé ;

- la création, l'acquisition, la location, la prise en location-gérance de tous fonds de commerce, la prise à bail, l'installation, l'exploitation de tous établissements, fonds de commerce, usines, ateliers, se rapportant à l'une ou l'autre des activités spécifiées ;

- la participation de la société, par tous moyens, dans toutes opérations pouvant se rapporter à son objet par voie de création de sociétés nouvelles, de souscription ou d'achat de titres ou droits sociaux, de fusion ou autrement,

- et généralement, toutes opérations financières, commerciales, industrielles, mobilières et immobilières pouvant se rattacher directement ou indirectement à l'objet ci-dessus ou à tous objets similaires ou connexes, de nature à favoriser son développement ou son extension. »

21.2.2 Dispositions statutaires ou autres relatives aux membres des organes d'administration et de direction

21.2.2.1 *Le directoire*

21.2.2.1.1 Composition du directoire

Un directoire administre et dirige la société sous le contrôle d'un conseil de surveillance.

Le directoire est composé de deux à sept membres nommés par le conseil de surveillance. Toutefois, lorsque le capital social est inférieur à cent cinquante mille euros, les fonctions dévolues au directoire peuvent être exercées par une seule personne.

Les membres du directoire doivent être des personnes physiques ; ils peuvent être choisis en dehors des actionnaires.

Un salarié de la société peut être nommé membre du directoire ; la révocation de ses fonctions de membre du directoire n'a pas pour effet de résilier son contrat de travail.

Le directoire est nommé pour une durée de quatre (4) ans, l'année étant la période qui sépare deux assemblées générales ordinaires annuelles consécutives.

L'acte de nomination fixe le mode et le montant de la rémunération de chacun des membres du directoire.

Les membres du directoire sont rééligibles ; ils peuvent être révoqués par l'assemblée générale ou par le conseil de surveillance.

Si un siège devient vacant, le conseil de surveillance doit dans les deux mois modifier le nombre de sièges qu'il avait antérieurement fixé ou pourvoir à la vacance.

En cas de nomination d'un membre du directoire pendant la durée du directoire, soit en remplacement d'un membre soit en supplément des membres en fonction, ce nouveau membre ne peut rester en fonction que pendant la durée du mandat du directoire.

Les membres du directoire ne doivent pas être âgés de plus de 65 ans. Lorsque cette limite vient à être dépassée en cours de mandat, le membre concerné est d'office réputé démissionnaire à l'issue de l'assemblée générale des actionnaires la plus proche.

21.2.2.1.2 Présidence du directoire

Le conseil de surveillance confère à l'un des membres du directoire la qualité de président pour une durée qui ne peut excéder celle de son mandat de membre du directoire.

Le président du directoire représente la société dans ses rapports avec les tiers.

Conformément aux dispositions de l'article 706-43 du code de procédure pénale, le président 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.

Le conseil de surveillance peut en outre attribuer le même pouvoir de représentation à un ou plusieurs autres membres du directoire qui portent alors le titre de directeur général.

21.2.2.1.3 Réunions du directoire

Le directoire se réunit, sur la convocation de son président ou de la moitié de ses membres, aussi souvent que l'intérêt de la société et les lois et règlements l'exigent. La convocation peut être faite par tous moyens, par écrit ou oralement.

Les réunions du directoire sont présidées par le président ou, à défaut, par un membre choisi par le directoire au début de la séance.

L'ordre du jour peut n'être arrêté qu'au moment de la réunion.

Nul ne peut voter par procuration au sein du directoire.

Ses décisions sont prises à la majorité des membres présents. En cas de partage, la voix du président n'est pas prépondérante.

Les copies ou extraits des délibérations du directoire sont valablement certifiés par le président ou un membre du directoire, un membre du conseil de surveillance ou un fondé de pouvoir habilité à cet effet.

21.2.2.1.4 Pouvoirs du directoire

Le directoire est investi des pouvoirs les plus étendus pour agir en toute circonstance au nom de la société ; il les exerce dans la limite de l'objet social et sous réserve de ceux qui sont expressément attribués par la loi aux assemblées d'actionnaires et au conseil de surveillance.

Les membres du directoire peuvent, avec l'autorisation du conseil de surveillance, répartir entre eux les tâches de la direction, mais sans que cette répartition puisse avoir pour effet de retirer au directoire son caractère d'organe assurant collégialement la direction de la société.

21.2.2.2 *Le conseil de surveillance*

21.2.2.2.1 Composition du conseil de surveillance

Le conseil de surveillance est composé de 3 membres au moins et de 18 membres au plus, nommés par l'assemblée générale ordinaire, qui peuvent être des personnes physiques ou morales.

Aucun membre du conseil de surveillance ne peut faire partie du directoire.

Toute personne morale doit, lors de sa nomination, désigner une personne physique en qualité de représentant permanent au conseil de surveillance. La durée du mandat du représentant permanent est la même que celle du membre personne morale qu'il représente. Lorsque la personne morale révoque son représentant permanent, elle doit aussitôt pourvoir à son remplacement. Les mêmes dispositions s'appliquent en cas de décès ou démission du représentant permanent.

La durée des fonctions des membres du conseil de surveillance est de six (6) années, l'année étant la période qui sépare deux assemblées générales ordinaires annuelles consécutives. Les fonctions d'un membre du conseil de surveillance prennent fin à l'issue de l'assemblée générale ordinaire des actionnaires ayant statué sur les comptes annuels de l'exercice écoulé et tenue dans l'année au cours de laquelle expire le mandat dudit membre du conseil de surveillance.

Les membres du conseil de surveillance 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 de membre du conseil de surveillance, ce conseil peut, entre deux assemblées générales, procéder à des nominations à titre provisoire.

Les nominations effectuées par le conseil en vertu de l'alinéa ci-dessus sont soumises à la ratification de la plus prochaine assemblée générale ordinaire.

A défaut de ratification, les délibérations prises et les actes accomplis antérieurement par le conseil n'en demeurent pas moins valables.

Un salarié de la société peut être nommé membre du conseil de surveillance. Son contrat de travail doit toutefois correspondre à un emploi effectif.

Le nombre des membres qui sont liés à la société par un contrat de travail ne peut excéder le tiers des membres en fonction.

Lorsque le nombre des membres du conseil de surveillance est devenu inférieur au minimum légal, le directoire doit convoquer immédiatement l'assemblée générale ordinaire, en vue de compléter l'effectif du conseil de surveillance.

Le nombre des membres du conseil de surveillance qui sont âgés de plus de 70 ans ne peut excéder le tiers des membres en fonction. Lorsque cette limite vient à être dépassée en cours de mandat, le membre le plus âgé est d'office réputé démissionnaire à l'issue de l'assemblée générale des actionnaires la plus proche.

21.2.2.2.2 Organisation du conseil de surveillance

Le conseil de surveillance élit parmi ses membres un président et un vice-président qui sont chargés de convoquer le conseil et d'en diriger les débats.

Le président et le vice-président, qui doivent être des personnes physiques, exercent leurs fonctions pendant la durée de leur mandat de membre du conseil de surveillance.

Le conseil de surveillance peut décider la création de comités chargés d'étudier les questions que lui-même ou son président soumet pour avis à leur examen. Il fixe la composition et les attributions de ces comités qui exercent leur activité sous sa responsabilité.

21.2.2.2.3 Réunion du conseil de surveillance

Le conseil de surveillance se réunit aussi souvent que l'intérêt de la société et les dispositions légales ou réglementaires l'exigent, soit au siège social, soit en tout autre endroit en France ou hors de France.

Les membres du conseil de surveillance sont convoqués aux séances du conseil par le président, le vice-président du conseil de surveillance ou conjointement deux de ses membres.

Le conseil peut être convoqué par tout moyen, même verbalement.

Le président ou le vice-président du conseil de surveillance doit convoquer le conseil à une date qui ne peut être postérieure à quinze jours, lorsqu'un membre au moins du directoire ou le tiers au moins des membres du conseil de surveillance lui présente une demande motivée en ce sens. Si la demande est restée sans suite, ses auteurs peuvent procéder eux-mêmes à la convocation, en indiquant l'ordre du jour de la séance.

Les réunions du conseil de surveillance sont présidées par le président ou, à défaut, par le vice-président ou, à défaut, par un membre choisi par le conseil au début de la séance.

Les délibérations sont prises aux conditions de quorum et de majorité prévues par la loi ; en cas de partage des voix, celle du président de la séance est prépondérante.

Un règlement intérieur éventuellement adopté par le conseil de surveillance peut prévoir, notamment, que sont réputés présents, pour le calcul du quorum et de la majorité, les membres du conseil de surveillance 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 au cinquième alinéa de l'article L. 225-68 du code de commerce.

21.2.2.3 *Collège de censeurs*

L'assemblée générale ordinaire peut nommer des censeurs. Le conseil de surveillance peut également en nommer directement, sous réserve de ratification par la plus prochaine assemblée générale.

Ils sont nommés pour une durée de 6 années prenant fin à l'issue 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. Les censeurs sont rééligibles.

Le collège de censeurs étudie les questions que le conseil de surveillance ou son président, ou le directoire soumet, pour avis, à son examen. Les censeurs assistent aux séances du conseil de surveillance 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 membres du conseil de surveillance.

Le conseil de surveillance peut rémunérer les censeurs par prélèvement sur le montant des jetons de présence alloué par l'assemblée générale aux membres du conseil de surveillance.

21.2.3 Droits, privilèges et restrictions attachés aux actions de la Société

21.2.3.1 *Droits de vote*

Le droit de vote attaché aux actions est proportionnel à la quotité du capital qu'elles représentent et chaque action donne droit à une voix au moins, sous réserve de l'application des dispositions légales et réglementaires.

Il n'a pas été instauré de droit de vote double.

21.2.3.2 *Droits aux dividendes et profits*

Chaque action donne droit, dans les bénéfices et l'actif social, à une part proportionnelle à la quotité du capital qu'elle représente.

Après approbation des comptes et constatation de l'existence de sommes distribuables, l'assemblée générale ordinaire détermine la part de celles-ci attribuée aux actionnaires sous forme de dividende ; ce dernier est prélevé par priorité sur le bénéfice distribuable de l'exercice.

Les modalités de mise en paiement des dividendes ou des acomptes sur dividendes sont fixées par l'assemblée générale.

21.2.3.3 *Délai de prescription de dividendes*

Les dividendes non réclamés dans un délai de 5 ans à compter de la date de mise en paiement seront prescrits au profit de l'État (Article L 1126-1 du Code Général de la propriété des personnes publiques).

21.2.3.4 *Droit au boni de liquidation*

Chaque action donne droit dans le boni de liquidation à une quotité proportionnelle au nombre des actions existantes, compte tenu du montant nominal des actions et des droits des actions de catégories différentes.

21.2.3.5 *Droit préférentiel de souscription*

Les actions de la Société comportent toutes un droit préférentiel de souscription aux augmentations de capital.

21.2.3.6 *Limitation des droits de vote*

Néant.

21.2.3.7 *Titres au porteur identifiables*

Les actions sont nominatives ou au porteur, au choix de l'actionnaire. Lorsque les actions sont nominatives, elles donnent lieu à une inscription en compte individuel dans les conditions et selon les modalités prévues par les dispositions législatives et réglementaires en vigueur.

La Société peut notamment demander à tout moment, dans les conditions légales et réglementaires en vigueur, au dépositaire central qui assure la tenue du compte émission de ses titres, contre rémunération à sa charge, des renseignements relatifs aux détenteurs de titres conférant immédiatement ou à terme le droit de vote dans ses Assemblées d'Actionnaires, ainsi que la quantité de titres détenus par chacun d'eux et, le cas échéant, les restrictions dont lesdits titres peuvent être frappés.

21.2.3.8 *Rachat par la Société de ses propres actions*

Se référer au paragraphe 21.1.3.

21.2.4 Modalités de modification des droits des actionnaires

Les droits des actionnaires tels que figurant dans les statuts de la Société ne peuvent être modifiés que par l'assemblée générale extraordinaire des actionnaires de la Société.

21.2.5 Assemblées générales d'actionnaires

Les assemblées générales sont convoquées et réunies dans les conditions fixées par la loi. Lorsque la Société souhaite recourir à la convocation par télécommunication électronique aux lieu et place d'un envoi postal, elle doit préalablement recueillir l'accord des actionnaires intéressés qui indiqueront leur adresse électronique.

Les réunions ont lieu au siège social ou en tout autre lieu précisé dans l'avis de convocation.

Le droit de participer aux assemblées est régi par les dispositions légales et réglementaires en vigueur et est notamment subordonné à l'enregistrement comptable des titres au nom de l'actionnaire ou de l'intermédiaire inscrit pour son compte au troisième jour ouvré précédant l'assemblée à zéro heure, heure de Paris, soit dans les comptes de titres nominatifs tenus par la Société, soit dans les comptes de titres au porteur tenus par l'intermédiaire habilité.

L'actionnaire, à défaut d'assister personnellement à l'assemblée, peut choisir entre l'une des trois formules suivantes :

- donner une procuration dans les conditions autorisées par la loi et la réglementation,
- voter par correspondance, ou
- adresser une procuration à la société sans indication de mandat,

dans les conditions prévues par la loi et les règlements.

Les assemblées sont présidées par le président du conseil de surveillance ou, en son absence, par le vice-président du conseil de surveillance. A défaut, l'assemblée élit elle-même son président.

Les fonctions de scrutateurs sont remplies par les deux membres de l'assemblée présents, et acceptant ces fonctions, qui disposent du plus grand nombre de voix. Le bureau désigne le secrétaire, lequel peut être choisi en dehors des actionnaires.

Il est tenu une feuille de présence dans les conditions prévues par la loi.

L'assemblée générale ordinaire réunie sur première convocation ne délibère valablement que si les actionnaires présents ou représentés possèdent au moins le cinquième des actions ayant le droit de vote. L'assemblée générale ordinaire réunie sur deuxième convocation délibère valablement quel que soit le nombre d'actionnaires présents ou représentés.

Les délibérations de l'assemblée générale ordinaire sont prises à la majorité des voix des actionnaires présents ou représentés.

L'assemblée générale extraordinaire réunie sur première convocation ne délibère valablement que si les actionnaires présents ou représentés possèdent au moins le quart des actions ayant le droit de vote. L'assemblée générale extraordinaire, réunie sur deuxième convocation, ne délibère valablement que si les actionnaires présents ou représentés possèdent au moins le cinquième des actions ayant le droit de vote.

Les délibérations de l'assemblée générale extraordinaire sont prises à la majorité de deux tiers des actionnaires présents ou représentés.

Les copies ou extraits des procès-verbaux de l'assemblée sont valablement certifiés par le président ou le vice-président du conseil de surveillance, par un membre du directoire ou par le secrétaire de l'assemblée.

Les assemblées générales ordinaires et extraordinaires exercent leurs pouvoirs respectifs dans les conditions prévues par la loi.

21.2.6 Dispositifs permettant de retarder, différer ou empêcher un changement de contrôle

Les statuts de la Société ne contiennent pas de dispositifs permettant de retarder, différer ou empêcher un changement de contrôle.

21.2.7 Franchissements de seuils statutaires

Néant.

21.2.8 Stipulations particulières régissant les modifications du capital

Il n'existe aucune stipulation particulière dans les statuts de la Société régissant les modifications de son capital.

22 CONTRATS IMPORTANTS

Les principaux termes des contrats importants sont résumés ci-après.

22.1 CONTRATS LIES AU DEVELOPPEMENT PRE CLINIQUE

1 - Contrat avec l'Institut Gustave Roussy

Dans le cadre de la recherche en radiobiologie et le développement préclinique de NBTXR3, la Société a conclu un contrat de partenariat avec l'Institut Gustave Roussy (ci-après l' « IGR »)dont l'objet est de définir les conditions de réalisation au sein du laboratoire de radiobiologie de l'IGR, des études portant sur l'évaluation de l'activité anti tumorale des nanoparticules activées par les radiations ionisantes.

Le contrat initial en date du 22 février 2008 prévoyait une durée de 12 mois ainsi qu'un budget total de 150.830 € HT (rémunération des chercheurs et frais de fonctionnement associés inclus). Ce contrat a fait l'objet de 5 avenants successifs en date des 25 janvier 2009, 25 juillet 2009, 25 janvier 2010, 25 décembre 2010 et 31 décembre 2011, repoussant l'échéance du contrat au 31 décembre 2012. Le montant comptabilisé au titre de ce contrat au 31 décembre 2011 s'est élevé à 144.969 € HT. Dans le cadre du 5ème avenant conclu le 31 décembre 2011 renouvelant le contrat pour 12 mois, le nouvel engagement pris porte sur l'année 2012 sur 172.327 € au total. Un premier versement de 57.544 € a été réalisé le 12 mars 2012.

Ce contrat prévoit que les résultats obtenus au cours des études sont la propriété de la Société, qui peut en disposer librement, sans nouvelle contrepartie financière, à des fins commerciales ou autres. L'IGR peut utiliser librement et gratuitement les résultats aux seules fins de ses propres recherches académiques.

2 – Autres contrats significatifs

Contrat avec l'Université Thomas Jefferson (Philadelphie)

La Société a conclu un contrat de collaboration avec l'Université Thomas Jefferson (ci-après l' « Université »), au sein de son département de radio-oncologie, aux termes duquel la Société subventionne une recherche portant sur des explorations de radiobiologie sur des modèles de tumeurs humaines radiorésistantes. Signé le 5 avril 2012, ce contrat est conclu pour une durée initiale de 24 mois et prévoit une contribution de la Société à hauteur de 100.000 dollars dont 25.000 dollars dus à la signature.

Ce premier versement a été effectué. En revanche, le rythme de versement des 75.000 dollars restants est fonction du rythme d'avancement des travaux du partenaire.

Il est prévu aux termes du contrat que l'Université conserve la propriété de l'ensemble des résultats de la recherche susvisée mais qu'elle accorde à la Société une licence non exclusive, gratuite et mondiale sur ces résultats.

Par ailleurs, les parties sont liées par une obligation de confidentialité au titre du contrat. En outre, toute publication par l'Université sur les résultats de la recherche est soumise à l'autorisation préalable de la Société. Chacune des parties peut résilier le contrat à tout moment sous réserve de respecter un préavis de 30 jours.

22.2 CONTRAT LIE A LA PRODUCTION INDUSTRIELLE DU PRODUIT NBTXR3

La Société confie la production du produit NBTXR3 à un sous-traitant (Laboratoire pharmaceutique) dans le cadre d'un contrat pour chaque campagne de production dont les termes sont définis selon les besoins de produit NBTXR3, mais aussi en fonction des actions instaurées pour la réalisation des améliorations continues de la procédure de fabrication et du contrôle des étapes intermédiaires.

Le sous-traitant est spécialisé dans la production de lots de produits injectables composés jusqu'à 8.000 flacons, il a l'expérience et la certification pour la fabrication de cytotoxiques, produits issus de la biotechnologie, émulsions, vaccins et lyophilisats. C'est une équipe expérimentée en transfert de technologie et mise en place des nouveaux concepts à industrialiser.

Le sous-traitant exécute le contrat conformément aux standards professionnels internationaux comme les Bonnes Pratiques de Fabrication et recommandations ICH (International Conference on Harmonisation). Il possède aussi la certification délivrée par l'ANSM (Agence Nationale de Sécurité du Médicament) pour la production de produits stériles et est agréé Laboratoire Pharmaceutique.

Le sous-traitant est soumis à une interdiction de transférer ses droits ou de sous-traiter les prestations prévues au titre du contrat. Par ailleurs, le contrat prévoit que la Société conserve la propriété exclusive sur les produits, les droits de propriété intellectuelle et le savoir-faire dérivant des services rendus et afférents à ceux-ci. La Société est également titulaire de tous les droits, titre et intérêts sur les travaux écrits ou publiés produits par le sous-traitant.

Le contrat prévoit le versement d'une contrepartie financière au sous-traitant pour les prestations effectuées au titre de chaque commande, selon un échéancier de paiement fixé au contrat. Par ailleurs, le contrat prévoit une limitation de responsabilité du sous-traitant à hauteur de 40.000 € par commande.

22.3 CONTRATS LIES A LA REALISATION DE L'ETUDE CLINIQUE EN COURS RELATIVE AU SARCOME DES TISSUS MOUS

1 - Contrat de recherche médicale tripartite avec l'Institut Gustave Roussy

Le 22 juillet 2011, la Société a conclu avec l'Institut Gustave Roussy (ci-après « l'IGR »), une convention de recherche biomédicale tripartite, la troisième partie étant la personne physique définie comme Investigateur Coordonnateur *.

Par ce contrat, l'IGR devient le centre d'investigation pour la réalisation de l'essai clinique dit Etude Pilote du produit NBTXR3, dont la Société est le promoteur et qui s'intitule comme suit: « Essai clinique de phase I, ouvert, monobras, évaluant la tolérance et la faisabilité de l'implantation intra tumorale par injection du produit NBTXR3 activé par radiothérapie externe chez des patients ayant un sarcome des tissus mous des membres » (l' « Essai » ou l' « Etude Pilote »).

Il est prévu au contrat que l'Investigateur Coordinateur assure notamment :

- La coordination de l'Essai (participation à la définition du protocole, recrutement des investigateurs, suivi de l'Essai, revue des résultats de l'analyse statistique de données et participation à l'élaboration du rapport de l'Essai)

- L'encadrement des patients (sélection, bonne information et consentement) et leur surveillance, y compris en cas de sortie d'essai prématurée pour quelque cause que ce soit ;
- La valorisation des données scientifiques et l'expression des résultats.

Le contrat prévoit le recrutement de 24 à 30 patients et une échéance de réalisation de l'essai au 31 mars 2014.
Il est prévu, selon les termes du contrat, la prise en charge par la Société des coûts spécifiques de fonctionnement entraînés par la réalisation de l'Essai et des coûts liés à la fourniture de produits spécifiquement requis par le protocole d'Essai. En outre, la Société s'engage à verser à l'IGR une contrepartie financière selon un échéancier fixé au contrat. Le budget total estimatif est de l'ordre de 489.129 € TTC dont 285.846 € pour les prestations liées à l'équipe IGR et 214.466 € pour les coûts spécifiques de l'étude (pharmacie, examens supplémentaire et frais divers). Le contrat stipule que les données et résultats relatifs à l'Essai, le produit à l'Etude et tout matériel collecté dans le cadre de l'Etude ainsi que les droits de propriété intellectuelle afférant, sont la propriété entière et exclusive de la Société.

En revanche, le savoir-faire mis en œuvre par l'IGR pour la réalisation de l'Essai, ainsi que les perfectionnements de ce savoir-faire, à l'exception des techniques d'injection, restent la propriété de l'IGR. Par ailleurs, dans le cas où de nouvelles propriétés du produit ou dispositif seraient mises en évidence dans le cadre de l'essai grâce au savoir-faire mis en œuvre ou développé par l'IGR, ce dernier s'engage à proposer une option sur ce savoir-faire pendant une durée de 8 semaines à compter de la fin de l'Essai (date de réception du rapport final de l'Essai). Durant ce délai, la Société devra notifier à l'IGR son intention d'acquérir ce droit.

Ce contrat est conclu pour la durée de réalisation de l'Essai et prendra fin après remise du rapport final de l'Essai, ainsi que des rapports intermédiaires, des données brutes et de tout autre document relatif à l'étude en cas d'interruption prématurée de l'Essai. Toutefois, il pourra être dénoncé par l'une ou l'autre des parties avant sa date d'échéance, par lettre recommandée avec accusé de réception, en cas d'impossibilité technique, méthodologique, scientifique ou financière mettant en cause la poursuite de la recherche engagée. La recherche prend fin de plein droit dans l'hypothèse du retrait des autorisations par une autorité.

2 - Contrat de sous-traitance du monitorage clinique de l'étude pilote de NBTXR3

La Société a délégué à un sous-traitant spécialisé en oncologie la conduite opérationnelle de l'Etude Pilote de NBTXR3 chez des patients atteints d'un sarcome des tissus mous des membres (se référer au chapitre 6 du présent document de base) dans le cadre d'un contrat « *Clinical Services Agreement* » en date du 23 novembre 2010.

Le sous-traitant exécutera le contrat conformément à la réglementation européenne applicable dont la norme ISO 14155 (investigation clinique des dispositifs médicaux pour sujets humains) ainsi qu'aux standards internationaux comme les BPC (Bonnes Pratiques Cliniques) et recommandations ICH (International Conference on Harmonisation). Le rôle du sous-traitant est de veiller au respect des droits des patients, du protocole de l'étude, des Bonnes Pratiques Cliniques et des procédures opératoires standards de l'essai. Il s'assure notamment que l'investigateur conduit l'essai clinique conformément au protocole approuvé.

Le budget estimatif est fixé à 796.181 € HT dont 293.447 € d'honoraires pour la gestion par NUVISAN ONCOLOGY des activités cliniques et de monitoring et 489.129 € TTC correspondant au

montant facturé au titre de la convention de recherche biomédicale IGR (décrite au paragraphe 22.3.1 ci-dessus). Le calendrier de paiement est fonction de la réalisation d'étapes clés de l'étude.

Tous les éléments de propriété intellectuelle, de savoir-faire ainsi que toutes les données découlant de l'Etude pilotée par le sous-traitant pour le compte de la Société, demeureront la seule propriété de la Société. Par ailleurs, le sous-traitant s'engage à ne pas communiquer sur l'Etude ou sur les résultats de cette dernière sans l'accord préalable de la Société.

Ce contrat demeurera en vigueur jusqu'à la fin de l'Etude Pilote (et la réalisation des obligations prévues au contrat telles que la production de rapports périodiques). Cependant, il peut être mis fin au contrat de manière anticipée dans les cas suivants :

- à tout moment, en cas de défaillance de l'une des parties, l'autre partie aura la possibilité de dénoncer le contrat avec effet immédiat si la défaillance ne peut être corrigée ou avec un préavis de 28 jours dans le cas contraire ;
- à tout moment par l'une des parties en cas de mise en place d'une procédure de sauvegarde de l'autre partie, nomination d'un administrateur ou d'un liquidateur judiciaire, ou encore cessation ou risque de cessation de ses activités ;
- à tout moment et immédiatement à la demande de la Société, en cas de risque médical pour les sujets de l'Etude ; ou
- à la demande de la Société, en cas de retrait de l'autorisation de mener l'Etude par l'autorité réglementaire compétente.

Dans les deux derniers cas, la Société devra s'acquitter du paiement intégral des coûts encourus liés à l'étape en cours de réalisation, même si celle-ci n'est pas achevée du fait de la fin prématurée de l'Etude.

Chacune des parties s'engage à ne pas transférer ses droits et obligations au titre du contrat ou sous-traiter les prestations prévues au contrat sans l'accord préalable de l'autre partie. Par ailleurs, les parties sont tenues par une clause de non-sollicitation de personnel pendant la durée du contrat et les 6 mois suivant l'expiration du contrat.

22.4 ACCORD DE LICENCE DE DEVELOPPEMENT, DE FABRICATION ET DE COMMERCIALISATION

Le 6 août 2012, la Société a concédé à la société taïwanaise PharmaEngine (pour plus d'informations sur PharmaEngine, se reporter au paragraphe 12.1 du présent document de base), cotée sur le marché de sociétés émergeantes de Taiwan (*GreTai Securities Market*) (ci-après le « Partenaire »), une licence exclusive sur sa propriété intellectuelle et son savoir-faire portant sur le développement et la commercialisation du NBTXR3 et limité (i) au traitement du cancer par radiothérapie et (ii) au territoire Asie Pacifique défini dans le contrat (incluant Chine, Taiwan, Inde, Indonésie, Japon, Corée du Sud, Corée du Nord, Philippines, Singapour, Thaïlande, Vietnam, Australie et Nouvelle Zélande) (le « Territoire »).

Le contrat prévoit la mise en place d'un comité de pilotage (ci-après le « Comité de Pilotage ») composé de 6 membres, dont trois personnes représentant la Société et trois autres représentant le Partenaire, ayant pour principales missions de superviser le développement et la commercialisation du produit NBTXR3 sur le Territoire.
Par ailleurs, une licence de fabrication limitée aux dernières étapes et portant sur la formulation, le dosage, le conditionnement et le packaging a été accordée par la Société au Partenaire en vue de la production future des lots à commercialiser.

Aux termes de cet accord de licence, le Partenaire s'est notamment engagé à :

a) En ce qui concerne le développement :

Démarrer sur le Territoire (i) au minimum deux études de phase I (si le NBTXR3 est reconnu comme médicalement) ou pilote (si le NBTXR3 est reconnu comme dispositif médical), portant sur deux indications différentes dans un délai de 12 mois suivant la signature du contrat, porté à 18 mois dans l'hypothèse où des études précliniques seraient nécessaires, et (ii) une troisième étude, de phase I ou pilote selon le statut dont bénéficiera le NBTXR3 (médicament vs. dispositif médical), dans un délai de 36 mois suivant la signature du contrat.
Il est à cet égard convenu entre les parties que les programmes cliniques développés sur le Territoire devront être mis en œuvre conformément aux réglementations locales et de façon compatible avec la réglementation des autorités Européennes ou américaines. De plus toutes les données seront mises à la disposition de l'autre partie par le biais d'une plateforme électronique d'échange de données.

Par ailleurs, le Partenaire s'est engagé à supporter l'ensemble des coûts à engager dans le cadre des phases cliniques et réglementaires ainsi que l'achat des lots de NBTXR3 qui seront fournis par Nanobiotix avec une marge.

b) En terme de commercialisation :

Faire ses meilleurs efforts en vue de la commercialisation du NBTXR3 sur l'ensemble du Territoire.

c) Sur le plan financier :

- ✓ Payer un montant initial (« *upfront payment* ») de 1 MUSD dans les 10 jours ouvrés suivant la signature du contrat. A ce titre , la Société a donc encaissé le 21 août 2012 la somme de 710.003 € (contrevaleur de 1 MUSD) ;
- ✓ Effectuer des paiements successifs, d'un montant total maximum de 56 MUSD, liés à la réalisation des différentes étapes de développement du programme clinique et à l'atteinte d'un montant minimum de chiffre d'affaires ;
- ✓ Verser des royalties assises sur les ventes nettes réalisées dans les différents pays du Territoire.

Ce contrat est entré en vigueur à sa date de signature, le 6 août 2012, et le restera pour une durée indéterminée, étant précisé qu'il pourra, notamment, y être mis fin (i) par chacune des parties en cas de non-respect par l'autre partie d'une obligation essentielle du contrat ou (ii) par la Société si le Partenaire (x) ne commercialise pas le NBTXR3 dans tout pays du Territoire au plus tard deux ans après l'obtention de toutes les autorisations requises pour sa commercialisation dans ledit pays du Territoire, la résiliation du contrat ne concernant dans ce cas que le pays du Territoire concerné ou (y) ne conduit pas les études cliniques dans les délais prévus au contrat (voir paragraphe (a) ci-dessus).

La Société sous certaines conditions aura la possibilité de mettre un terme à la licence dans certains pays du Territoire en échange d'un paiement unique à négocier le moment venu et de royalties pré-négociées.

23 INFORMATIONS PROVENANT DE TIERS, DÉCLARATIONS D'EXPERTS ET DÉCLARATIONS D'INTERETS

Néant.

24 DOCUMENTS ACCESSIBLES AU PUBLIC

Des exemplaires du présent document de base sont disponibles sans frais au siège social de la Société, 60, rue de Wattignies, Bâtiment B, 75012 Paris, France. Le présent document de base peut également être consulté sur le site Internet de la Société (www.nanobiotix.com) et sur le site Internet de l'AMF (www.amf-france.org).

Les statuts, procès-verbaux des assemblées générales et autres documents sociaux de la Société, ainsi que les informations financières historiques et toute évaluation ou déclaration établie par un expert à la demande de la Société devant être mis à la disposition des actionnaires, conformément à la législation applicable, peuvent être consultés, sans frais, au siège social de la Société.

A compter de l'admission des actions de la Société aux négociations sur le marché réglementé de NYSE Euronext à Paris, l'information réglementée au sens des dispositions du Règlement général de l'AMF sera également disponible sur le site Internet de la Société (www.nanobiotix.com).

25 INFORMATIONS SUR LES PARTICIPATIONS

A la date du présent document de base, la Société ne détient aucune participation dans le capital d'aucune autre société.

26 GLOSSAIRE

Clairance : capacité d'un tissu, organe ou organisme à éliminer une substance donnée ;

Dispositif médical : tout instrument, appareil, équipement, matière, produit, à l'exception des produits d'origine humaine, ou autre article utilisé seul ou en association, y compris les accessoires et logiciels intervenant dans son fonctionnement, destiné par le fabricant à être utilisé chez l'homme à des fins médicales et dont l'action principale voulue n'est pas obtenue par des moyens pharmacologiques ou immunologiques ni par métabolisme, mais dont la fonction peut être assistée par de tels moyens.

C**ytotoxicité : P**ropriété qu'a un agent chimique ou biologique d'altérer des cellules, éventuellement jusqu'à les détruire.

EMA (European Medecines Agency – Agence Européenne du médicament) : basé à Londres, cet organe décentralisé de l'Union européenne a pour principale mission la protection et la promotion de la santé publique et animale à travers l'évaluation et la supervision des médicaments à usage humain et vétérinaire. L'EMA est chargée de l'évaluation scientifique des demandes d'autorisation européennes de mise sur le marché des médicaments (procédure centralisée). Lorsqu'il est recouru à la procédure centralisée, les sociétés ne soumettent à l'EMA qu'une seule demande d'autorisation de mise sur le marché.

FDA (Federal Drug Administration) : administration américaine des denrées alimentaires et des médicaments, cet organisme a, entre autres, pour mission d'autoriser la commercialisation des médicaments sur le territoire des États-Unis.

Energie létale : énergie mortelle ;

Génotoxicité : Capacité à altérer les gènes.

Investigateur Coordonnateur : personne qui dirige et surveille la réalisation de la recherche et assure la coordination de tout investigateur qui serait dans un centre différent (essai multicentrique).

Incidence : Nombre de cas où une pathologie donnée est détectée ;

IRM (Imagerie par Résonance Magnétique) : images en coupes dans différents plans, basées sur les propriétés magnétiques des tissus, qui permet de reconstruire en trois dimensions la structure analysée.

LEEM : organisation professionnelle qui fédère et représente les entreprises du médicament présentes en France. Il promeut des démarches collectives de progrès, de qualité et de valorisation du secteur.

Liaison covalente : liaison chimique dans laquelle chacun des atomes liés met en commun un électron d'une de ses couches externes afin de former un doublet d'électrons liant les deux atomes. C'est une des forces qui produit l'attraction mutuelle entre atomes.

Matériovigilance : surveillance des incidents pouvant survenir lors de l'utilisation de dispositifs médicaux, la surveillance des incidents ou des risques d'incidents résultants de leur utilisation des dispositifs médicaux après leur mise sur le marché. Des procédures spécifiques doivent permettre de garantir la qualité de leur approvisionnement, de leur stockage, de leur mise en service ou de leur dispensation, du maintien de leurs performances et de leur niveau de sécurité, de leur prescription et enfin de la formation de ceux qui ont à les utiliser.

USD : dollars américains.