



Société anonyme au capital de 322 871,70 €
Siège social : 60, rue de Wattignies, 75012 Paris

RCS PARIS 447 521 600

DOCUMENT DE REFERENCE



En application de son règlement général, notamment de l'article 212-13, l'Autorité des marchés financiers a enregistré le présent document de référence le 27 janvier 2014 sous le numéro R. 14-002. 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.

En application de l'article 28 du règlement (CE) n°809/2004 de la Commission, les informations suivantes sont incluses par référence dans le présent Document de Référence :

- Les comptes retraités selon le référentiel IFRS pour les exercices clos les 31 décembre 2011, 2010 et 2009 ainsi que le rapport des commissaires aux comptes correspondant, et
- Les comptes annuels pour l'exercice clos les 31 décembre 2011 ainsi que le rapport général des commissaires aux comptes correspondant

Présentés dans le Document de base enregistré le 10 septembre 2012 par l'AMF sous le N°I 12-043, respectivement aux pages 170 à 206 ainsi qu'à la page 247 et, aux pages 207 à 221 inclus ainsi qu'aux pages 248 et 249 incluse.

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 REFERENCE	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	15
4.3	RISQUES LIES A L'ORGANISATION DE LA SOCIETE	18
4.4	ASSURANCES ET COUVERTURE DES RISQUES.....	19
4.5	RISQUES LIES AUX CONTENTIEUX AUXQUELS LA SOCIETE EST PARTIE.....	19
4.6	RISQUES FINANCIERS.....	19
4.7	RISQUES INDUSTRIELS	23
5	INFORMATIONS CONCERNANT LA SOCIETE	25
5.1	HISTOIRE ET EVOLUTION DE LA SOCIETE.....	25
5.2	INVESTISSEMENTS.....	27
6	APERCU DES ACTIVITES.....	28
6.1	PRESENTATION GENERALE DE NANOBOTIX	28
6.2	LE CANCER ET LES TRAITEMENTS ACTUELS	37
6.3	LA NANOMEDECINE : UNE REPOSE AUX LIMITES DES TRAITEMENTS ACTUELS.....	45
6.4	LE POSITIONNEMENT UNIQUE DE NANOBOTIX	49
6.5	LE PORTEFEUILLE DE PRODUITS NANOXRAY	54
6.6	NBTXR3, PRODUIT PHARE DE LA TECHNOLOGIE NANOXRAY.....	66
6.7	PROGRAMME CLINIQUE DU NBTXR3	68
6.8	NBTX-IV : UN PRODUIT POUR LES CANCERS AVEC UNE INVASION LOCOREGIONALE	76
6.9	NBTX TOPO: UN PRODUIT POUR LES INDICATIONS DE RADIOTHERAPIE POSTOPERATOIRE.....	78
6.10	UNE STRATEGIE DE DEPLOIEMENT AMBITIEUSE INTEGRANT UN DEPLOIEMENT INTERNATIONAL RAPIDE	79
6.11	ORGANISATION DE LA SOCIETE	82
6.12	INTEGRATION DES EXPERTISES COMPLEMENTAIRES SOUTENUE PAR UN « QUALITY BOARD ».....	91
6.13	LE CADRE REGLEMENTAIRE	92
7	ORGANIGRAMME.....	96
7.1	ORGANIGRAMME JURIDIQUE.....	96
7.2	LISTE DES FILIALES, SUCCURSALES ET ETABLISSEMENTS SECONDAIRES.....	96
7.3	PRINCIPAUX FLUX INTRA-SOCIÉTÉ.....	96
8	PROPRIETES IMMOBILIERES, USINES ET EQUIPEMENTS.....	97
8.1	PROPRIETES IMMOBILIERES, USINES ET EQUIPEMENTS	97
8.2	QUESTION ENVIRONNEMENTALE.....	97
9	EXAMEN DU RESULTAT ET DE LA SITUATION FINANCIERE	98
9.1	SITUATION FINANCIERE	98
9.2	RESULTAT D'EXPLOITATION	106
10	TRESORERIE ET CAPITAUX.....	107
10.1	SOURCE ET MONTANT DES FLUX DE TRESORERIE	107
10.2	RESTRICTION A L'UTILISATION DES CAPITAUX	109

11 RECHERCHE ET DEVELOPPEMENT, BREVETS, LICENCES, MARQUES ET NOMS DE DOMAINE	110
11.1 POLITIQUE D'INNOVATION.....	110
11.2 BREVETS ET DEMANDES DE BREVETS.....	111
11.3 CONTRATS DE COLLABORATION, DE RECHERCHES, DE PRESTATIONS DE SERVICE ET DE LICENCES ACCORDES PAR LA SOCIETE OU CONCEDES A CETTE DERNIERE.....	117
11.4 MARQUES, DEMANDES DE MARQUE ET NOMS DE DOMAINE.....	118
12 TENDANCES	121
12.1 PRINCIPALES TENDANCES DEPUIS LA FIN DU DERNIER SEMESTRE CLOS LE 30 JUIN 2013 121	
12.2 TENDANCE CONNUE, INCERTITUDE, DEMANDE D'ENGAGEMENT OU ÉVÉNEMENT RAISONNABLEMENT SUSCEPTIBLE D'INFLUER SUR LES PERSPECTIVES DE LA SOCIÉTÉ.....	121
13 PREVISIONS OU ESTIMATIONS DU BENEFICE.....	122
14 ORGANES D'ADMINISTRATION, DE DIRECTION ET DE SURVEILLANCE ET DIRECTION GENERALE.....	123
14.1 DIRIGEANTS ET ADMINISTRATEURS.....	123
14.2 CONFLITS D'INTERET AU NIVEAU DES ORGANES D'ADMINISTRATION, DE DIRECTION ET DE LA DIRECTION GENERALE	126
15 REMUNERATIONS ET AVANTAGES	127
15.1 REMUNERATIONS DES ADMINISTRATEURS ET DIRIGEANTS.....	127
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	131
15.3 BONS DE SOUSCRIPTION D' ACTIONS (BSA) ET/OU BONS DE SOUSCRIPTION DE PARTS DE CREATEUR D'ENTREPRISE(BSPCE) ATTRIBUÉS AUX MEMBRES DU DIRECTOIRE ET DU CONSEIL DE SURVEILLANCE	133
16 FONCTIONNEMENT DES ORGANES D'ADMINISTRATION ET DE DIRECTION.....	134
16.1 DIRECTION DE LA SOCIETE.....	134
16.2 INFORMATIONS SUR LES CONTRATS DE SERVICES LIANT LES MEMBRES DU DIRECTOIRE ET DU CONSEIL DE SURVEILLANCE AVEC LA SOCIÉTÉ.....	134
16.3 CONSEIL DE SURVEILLANCE ET COMITES SPECIALISES – GOUVERNEMENT D'ENTREPRISE	134
16.4 DÉCLARATION RELATIVE AU GOUVERNEMENT D'ENTREPRISE	137
16.5 RAPPORT DU PRÉSIDENT DU CONSEIL DE SURVEILLANCE SUR LE GOUVERNEMENT D'ENTREPRISE, LE CONTROLE INTERNE ET LA GESTION DES RISQUES	138
17 SALARIÉS	151
17.1 RESSOURCES HUMAINES	151
17.2 PARTICIPATIONS ET VALEURS MOBILIERES DONNANT ACCES AU CAPITAL DÉTENUES PAR LES MEMBRES DU DIRECTOIRE ET DU CONSEIL DE SURVEILLANCE	151
17.3 PARTICIPATION DES SALARIÉS DANS LE CAPITAL DE LA SOCIÉTÉ	153
17.4 CONTRATS D'INTÉRESSEMENT ET DE PARTICIPATION.....	153
18 PRINCIPAUX ACTIONNAIRES.....	154
18.1 RÉPARTITION DU CAPITAL ET DES DROITS DE VOTE AU 16 DECEMBRE 2013	154
18.2 ACTIONNAIRES SIGNIFICATIFS NON REPRESENTÉS AU DIRECTOIRE OU CONSEIL DE SURVEILLANCE.....	154
18.3 DROITS DE VOTE DES PRINCIPAUX ACTIONNAIRES.....	154
18.4 CONTROLE DE LA SOCIÉTÉ.....	154
18.5 ACCORD POUVANT ENTRAÎNER UN CHANGEMENT DE CONTROLE.....	155
18.6 ETAT DES NANTISSEMENTS.....	155
19 OPÉRATIONS AVEC LES APPARENTÉS	156
19.1 OPÉRATIONS INTRA-GROUPE.....	156
19.2 OPÉRATIONS AVEC LES APPARENTÉS	156

19.3 RAPPORT DES COMMISSAIRES AUX COMPTES SUR LES CONVENTIONS RÉGLEMENTÉES ÉTABLIS AU TITRE DE L'EXERCICE CLOS LE 31 DÉCEMBRE 2012	157
20 INFORMATIONS FINANCIERES CONCERNANT LE PATRIMOINE, LA SITUATION FINANCIERE ET LES RESULTATS DE L'ÉMETTEUR	160
20.1 COMPTES CONSOLIDÉS ÉTABLIS EN NORMES IFRS POUR LES EXERCICES CLOS LES 31 DÉCEMBRE 2012 ET 2011	160
20.2 INFORMATIONS FINANCIERES PROFORMA	161
20.3 ETATS FINANCIERS HISTORIQUES DE NANOBOTIX S.A.	162
20.4 VERIFICATION DES INFORMATIONS FINANCIERES HISTORIQUES ANNUELLES	188
20.5 DATE DES DERNIERES INFORMATIONS FINANCIERES.....	189
20.6 INFORMATIONS FINANCIERES INTERMÉDIAIRES	190
20.7 POLITIQUE DE DISTRIBUTION DE DIVIDENDES	205
20.8 PROCÉDURES JUDICIAIRES ET D'ARBITRAGE	206
20.9 CHANGEMENT SIGNIFICATIF DE LA SITUATION FINANCIERE OU COMMERCIALE	206
21 INFORMATIONS COMPLÉMENTAIRES.....	207
21.1 CAPITAL SOCIAL	207
21.2 ACTE CONSTITUTIF ET STATUTS.....	215
22 CONTRATS IMPORTANTS.....	222
22.1 CONTRATS LIES AU DEVELOPPEMENT PRE CLINIQUE	222
22.2 CONTRAT LIE A LA PRODUCTION INDUSTRIELLE DU PRODUIT NBTXR3.....	223
22.3 CONTRATS LIES A LA REALISATION DE L'ETUDE CLINIQUE EN COURS RELATIVE AU SARCOME DES TISSUS MOUS.....	224
22.4 CONTRAT DE RECHERCHE MEDICALE LIE A LA REALISATION DE L'ETUDE CLINIQUE RELATIVE AU CANCER DE LA TETE ET DU COU.....	227
22.5 ACCORD DE LICENCE DE DEVELOPPEMENT, DE FABRICATION ET DE COMMERCIALISATION.....	228
23 INFORMATIONS PROVENANT DE TIERS, DÉCLARATIONS D'EXPERTS ET DÉCLARATIONS D'INTERETS.....	230
24 DOCUMENTS ACCESSIBLES AU PUBLIC.....	231
25 INFORMATIONS SUR LES PARTICIPATIONS	232
26 GLOSSAIRE.....	233
27 ANNEXES.....	234
27.1 ANNEXE 1 : COMPTES ANNUELS 2012 DE LA SOCIETE ETABLIS SELON LES PRINCIPES COMPTABLES FRANÇAIS	234
27.2 RAPPORT GENERAL DES COMMISSAIRES AUX COMPTES RELATIF A L'EXERCICE 2012	246

REMARQUES GENERALES

Définitions

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

AVERTISSEMENT

Le présent document de référence 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 référence 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 référence.

Les investisseurs sont invités à prendre attentivement en considération les facteurs de risques décrits au chapitre 4 « Facteurs de risques » du présent document de référence avant de prendre toute décision d'investissement. La réalisation de tout ou partie de ces risques est susceptible d'avoir un effet 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 référence 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 REFERENCE

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 référence sont, à ma connaissance, conformes à la réalité et ne comportent pas d'omission de nature à en altérer la portée.

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

Les informations financières présentées dans ce document ont fait l'objet de rapports des contrôleurs légaux, figurant aux paragraphes 20.4.1.1 qui contient l'observation suivante : « nous attirons votre attention sur la note 2 de l'annexe qui expose que les comptes présentés ne sont pas des comptes consolidés mais une traduction des comptes sociaux de la société Nanobiotix en normes IFRS. », 27.2 et 20.6.2.

Les comptes aux normes IFRS, pour les exercices clos les 31 décembre 2011, 2010 et 2009 figurant à la section 20.3.1 du document de base enregistré le 10 septembre 2012 sous le numéro I 12-043 ont fait l'objet d'un rapport des contrôleurs légaux, figurant à la section 20.4.1 dudit document de base, qui 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. »

Les comptes annuels relatifs à l'exercice clos le 31 décembre 2011 figurant à la section 20.3.2.1 du document de base enregistré le 10 septembre 2012 sous le numéro I 12-043 ont fait l'objet d'un rapport des contrôleurs légaux, figurant à la section 20.4.2.1 dudit document de base, qui contient les observations suivantes : « 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
Mail : laurent.levy@nanobiotix.com

Monsieur Philippe MAUBERNA
Directeur financier
Adresse : 60, avenue Wattignies, 75012 Paris
Téléphone : + 33 (0) 1 40 26 04 90
Télécopie : + 33 (0) 1 40 26 04 44
Mail : philippe.mauberna@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**
1/2 Place des Saisons. 92400 Courbevoie - Paris - La Défense 1,
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 référence. 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 simplifié**

Nanobiotix SA - Normes IFRS (en €)	Exercice 2012 12 mois audités	Exercice 2011 12 mois audités	30 06 2013 6 mois examen limité	30 06 2012 6 mois examen limité
Actifs non courants	484 728	580 464	542 712	504 865
<i>Dont immobilisations incorporelles</i>	0	6 515	14 550	
<i>Dont immobilisations corporelles</i>	416 126	510 787	459 548	440 051
<i>Dont immobilisations financières</i>	68 602	63 162	68 615	64 814
Actifs courants	13 539 426	2 332 855	9 689 328	2 868 766
<i>Dont autres actifs courants</i>	1 176 610	1 434 331	1 599 314	1 899 844
<i>Dont trésorerie et équivalents de trésorerie</i>	12 361 473	898 523	8 087 543	968 922
TOTAL ACTIF	14 024 155	2 913 320	10 232 040	3 373 631
Capitaux propres	10 696 542	925 533	6 819 862	-790 063
Passifs non courants	1 167 480	573 174	1 035 870	1 291 856
<i>Dont dettes financières - part non courante</i>	1 072 109	526 766	929 081	1 225 953
Passifs courants	2 160 132	1 414 612	2 376 308	2 871 838
<i>Dont dettes financières - part courante</i>	360 313	295 443	348 361	1 827 086
TOTAL PASSIF	14 024 155	2 913 320	10 232 040	3 373 631

- **Compte de résultat simplifié**

Nanobiotix SA - Normes IFRS (en €)	Exercice 2012 12 mois audités	Exercice 2011 12 mois audités	30 06 2013 6 mois examen limité	30 06 2012 6 mois examen limité
Total des produits de l'activité	970 608	1 360 314	666 451	466 119
<i>dont chiffre d'affaires</i>	74 153	0	92 236	0
Résultat opérationnel	-5 152 827	-5 227 238	-4 289 219	-2 509 172
Coût de l'endettement financier net	-77 005	-19 243	10 817	-13 010
Résultat courant avant impôt	-5 252 007	-5 246 578	-4 279 261	-2 522 182
Résultat net	-5 330 896	-5 246 578	-4 279 261	-2 522 182
Résultat global	-5 330 896	-5 246 578	-4 279 261	-2 522 182

- **Tableau de flux de trésorerie simplifié**

Nanobiotix SA - Normes IFRS (en €)	Exercice 2012 12 mois audités	Exercice 2011 12 mois audités	30 06 2013 6 mois examen limité	30 06 2012 6 mois examen limité
Capacité d'autofinancement	-4 699 299	-4 786 929	-3 658 972	-2 285 401
Variation du besoin en fond de roulement lié à l'activité	913 549	-86 298	-329 534	-621 298
Flux net de trésorerie lié aux activités opérationnelles	-3 785 750	-4 873 227	-3 988 506	-2 906 699
Flux net de trésorerie lié aux activités d'investissement	-49 510	4 945 523	-118 991	-6 154
Flux net de trésorerie lié aux activités de financement	15 298 210	177 373	-170 051	2 983 252
Flux net de trésorerie	11 462 950	249 669	-4 277 547	70 399

4 FACTEURS DE RISQUES

Les investisseurs sont invités à prendre en considération l'ensemble des informations figurant dans le présent Document de référence, y compris les facteurs de risques décrits dans le présent chapitre, avant de décider d'acquiescer ou de souscrire des actions de la Société. Dans le cadre de la préparation du présent Document de référence, 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 LIÉS 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 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 et/ou en Asie non obtenue à ce jour, les dispositifs/produits thérapeutiques de la Société entraîneraient 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

Si la Société réussit à terme, 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 préféreront 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 événements 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 la Société 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.

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 événements 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.

Au titre de l'exercice 2012, 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 : 7 % pour le premier d'entre eux, 27 % pour les cinq plus importants et 48 % 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 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, influencer 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 participées.

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 du présent document de référence, 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 événements 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, 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'événements 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 réglementation applicables aux « Dispositifs médicaux de classe III », il ne peut être exclu que la survenance récente de plusieurs scandales sanitaires conduisent les autorités compétentes 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) concernant le président du directoire, l'indisponibilité momentanée ou définitive de ce dernier, 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 et de franchise qu'il estime compatibles avec la nature de ses activités, concernant notamment sa responsabilité civile professionnelle dans le cadre des essais cliniques.

La Société ne peut garantir qu'il sera toujours en mesure de conserver, et le cas échéant d'obtenir, des couvertures d'assurance similaires à un coût acceptable, ce qui pourrait le conduire, notamment au fur et à mesure de son développement, à accepter des polices d'assurance plus onéreuses et / ou à assumer un niveau de risque plus élevé.

Par ailleurs, l'occurrence d'un ou de plusieurs sinistres importants, même s'ils sont couverts par ces polices d'assurances et/ou même s'ils sont dus à un sous-traitant, pourrait sérieusement affecter les activités de la Société et sa situation financière compte tenu de l'interruption de ses activités pouvant résulter de tels sinistres, des délais de remboursement par les compagnies d'assurance en cas de dépassement des limites fixées dans les polices et, enfin, en raison du renchérissement des primes qui s'en suivrait.

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

Le montant des polices d'assurance supportées par la Société aux titres des exercices clos les 31 décembre 2012 et 2011 s'établissent respectivement à 54,1 K€ et 57,7 K€.

4.5 RISQUES LIES AUX CONTENTIEUX AUXQUELS LA SOCIETE EST PARTIE

Se reporter au paragraphe 20.8 du présent Document.

4.6 RISQUES FINANCIERS

Les données comptables mentionnées dans le présent paragraphe sont issues des comptes de la Société retraités en normes IFRS.

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 imputables principalement des dépenses engagées dans le cadre du développement de la technologie basée sur les nanoparticules, 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 bénéficié d'environ 40 M€ de sources de financements (levée de fonds, avances remboursables et crédit impôt recherche). D'importants efforts de recherche et de développement et de dépenses liées à des études précliniques et cliniques ont été engagés depuis le démarrage de l'activité de la Société ayant généré des flux de trésorerie opérationnels négatifs jusqu'à ce jour.

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 dont le niveau 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 regard de sa trésorerie disponible le 30 juin 2013, soit 8 087,5 K€, et compte tenu :

- du remboursement en octobre 2013 du crédit impôt recherche comptabilisé au titre de l'exercice 2012 pour l'intégralité de son montant soit 718,6 K€,
- des remboursements effectués à hauteur de 200 K€ relatif aux échéances des 30 septembre et 31 décembre 2013 des deux aides OSEO décrites au paragraphe 9.3.4 du présent Document, et
- des remboursements à venir pour un total de 150 K€ relatif aux échéances des 31 mars 2014 et 30 juin 2014 des aides mentionnées ci-dessus,
- du futur remboursement en août 2014 du CIR qui sera comptabilisé au titre de 2013 (pour mémoire, 513,1 K€ au titre du 1^{er} semestre 2013),
- de l'encaissement prévu au 1^{er} semestre 2014 du premier versement de 1,6 M€ par Bpifrance dans le cadre du projet NICE,
- des dépenses courantes générées par la poursuite des études cliniques en cours,

la Société a procédé à une revue spécifique de son risque de liquidité et considère à ce jour, ne pas être en mesure de faire face à ses échéances à venir au cours des 12 prochains mois. Ainsi, la Société estime être exposée à un risque de liquidité à compter de septembre 2014.

Le directoire a d'ores et déjà engagé une réflexion concernant les mesures à prendre pour assurer le financement nécessaire à la période postérieure : (i) réalisation d'une nouvelle levée de fonds au cours du 1^{er} semestre 2014 si les conditions de marché le permettent et ce, comme cela avait été anticipé dès l'introduction en bourse en octobre 2012, ces capitaux devant permettre à la Société sous réserve du montant du produit brut qui pourra être levé, de poursuivre ses activités jusqu'à l'obtention du marquage CE sur le produit NBTXR3 sur une 1^{ère} indication thérapeutique à l'horizon 2017, (ii) poursuivre une recherche en vue de conclure des accords industriels relatifs à l'utilisation des licences et brevets détenus par la Société

Les conditions de réalisation d'une éventuelle levée de fonds étant encore incertaines et ne permettant notamment pas de déterminer le montant, la Société ne peut exclure devoir être confrontée à un besoin de financement complémentaire au-delà même de cette possible levée de fonds.

4.6.3 Risques liés au crédit d'impôt recherche

Pour financer ses activités, la Société bénéficie notamment du Crédit d'Impôt Recherche (« CIR »).

La Société a reçu le remboursement par le Trésor Public du crédit d'impôt recherche des années 2011 et 2012 au cours de l'année suivant la clôture des exercices concernés. Au titre du crédit impôt recherche qui sera constaté au titre de 2013 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 retenues 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 2012, après prise en compte de la perte nette dégagée sur l'exercice, la Société dispose d'un déficit reportable s'élevant à 24 787 K€. A ce jour, ce déficit est indéfiniment reportables sur les bénéfices futurs.

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

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

A ce jour, la Société a bénéficié au total de quatre aides remboursables à l'innovation accordées par OSEO détaillées au paragraphe 9.1.2.4 du présent Document, pour un montant global de 2.240 K€ dont le solde restant à rembourser à ce jour, s'élève à 1.150 K€ compte tenu des remboursements intervenus au cours du second semestre 2013. Le détail par aide est le suivant :

	Montant encaissé	Montant restant à rembourser	
		Au 30 06 2013	Au 31 12 2013
1ère aide	290 K€	0 K€	0 K€
2ème aide	450 K€	150 K€	50 K€
3ème aide	500 K€	200 K€	100 K€
4ème aide	1 000 K€	1 000 K€	1 000 K€
Total	2 240 K€	1 350 K€	1 150 K€

Depuis début juillet 2013, la Société s'est engagée auprès de Bpifrance et de quatre autres acteurs, dans un projet collaboratif lui permettant de bénéficier d'une subvention d'un montant de 344,4 K€ et d'une avance remboursable supplémentaire à hauteur de 2 450,7 K€. Ce projet est détaillé au chapitre 12 ci-après.

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 2012, la perte nette de change s'est établie à 22,2 K€ (se reporter au paragraphe 9.1.1.3.1 du présent Document). Une variation de +/- 10% de la parité de change €/€ aurait eu un impact non significatif au regard de la perte nette de 5 330,9 K€ dégagée sur la période.

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 n'a souscrit aucun endettement bancaire à ce jour et exerce une gestion prudente de sa trésorerie disponible placée exclusivement en SICAV monétaires au 30 juin 2013. Elle estime donc ne pas être soumise à un risque de crédit.

4.6.8 Risque de taux d'intérêt

La Société estime que son exposition à un risque de taux d'intérêt comme non significative dans la mesure où sa seule exposition est relative à la rémunération de la trésorerie et équivalents de trésorerie exclusivement composés de SICAV monétaires. 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.

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 s'agissant exclusivement d'aides remboursables.

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, l'exercice intégral de l'ensemble des instruments donnant accès au capital attribués et en circulation à ce jour permettrait la souscription de 2 598 305 actions nouvelles, soit une dilution égale à 19,45% sur la base du capital pleinement dilué.

Comme expliqué au paragraphe 21.1.4 du présent Document détaillant les BSPCE et BSA attribués à ce jour, et plus particulièrement au paragraphe 21.1.4.3, l'exercice de 69,28 % 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 6,91% sur la base du capital et des droits de vote pleinement dilués. Elle pourrait être portée à un maximum de 19,45% dans l'hypothèse d'une multiplication par 15 du cours d'introduction en bourse qui était de 6,00 € par action.

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 tenue 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 la Société.

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 : 1^{er} 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 : nouveau tour de financement pour un montant total d'environ 3 M€ ;

2008

- Quatrième 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 : cinquième 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 1^{er} patient recruté au sein de l'étude ;
- Novembre : obtention d'une 4^{ème} aide remboursable OSEO de 1 M€ encaissée le 30 avril 2012.

2012

- Février : financement complémentaire de 1 M€ auprès d'actionnaires existants ;
- Mai : émission d'un emprunt obligataire remboursable en actions à hauteur de 1,5 M€ recrutement du 5^{ème} 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,
- Octobre : levée de fonds de 14,2 M€ à l'occasion de l'introduction en bourse de la Société sur NYSE-Euronext Paris
- Novembre : recrutement d'un second groupe de cinq patients

2013

- Mai : présentation des résultats intermédiaires de l'étude de Phase Pilote apportant la « preuve de concept » du NBTXR3 en terme de sécurité fondé sur le traitement de X patients atteint d'un sarcome des tissus mous ;
- Juin : accord de ANSA (Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des Produits de Santé) pour démarrer une nouvelle étude clinique de phase pilote relative à une seconde indication - le cancer de la tête et du cou ;

sélection du NBTX-IV(second produit issu de la technologie NanoXray) par le Nanotechnology Characterization Laboratory (NCL) aux Etats-Unis, organisme dépendant du National Cancer Institute (NCI), en vue notamment d'initier des études de caractérisation.

- Juillet : obtention d'un financement complémentaire de 2,8 M€ de Bpifrance pour accélérer le développement du NBTXR3 dans une nouvelle indication - le cancer du foie (carcinome hépatocellulaire) - dans le cadre d'un projet collaboratif ;
- Décembre : Renforcement du portefeuille NanoXray avec le lancement du développement de NBTX-TOPO, le premier produit thérapeutique nano avec un radar embarqué.

5.2 INVESTISSEMENTS

5.2.1 Principaux investissements réalisés depuis 2011

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 2012 12 mois	Exercice 2011 12 mois	1er sem 2013 6 mois
Immobilisations incorporelles	6 515	18 474	14 550
Immobilisations corporelles	45 391	41 561	104 429
Immobilisations financières	5 440	21 000	13
TOTAL	57 346	81 035	118 992

Les dépenses de R&D préclinique et clinique étant comptabilisées en charges jusqu'à l'obtention des autorisations de mises sur le marché, les principaux investissements de la période sont essentiellement relatifs à l'acquisition de matériel de laboratoire et, de manière plus accessoire, de matériel informatique et de bureau.

Les immobilisations incorporelles sont relatives à des acquisitions de logiciels.

Les immobilisations corporelles comprennent à la fois des acquisitions de matériel technique et de laboratoire à hauteur respective de 38,4 K€, 27,8 K€ et 95,6 K€ au titre des exercices 2012, 2011 et du 1^{er} semestre 2013, le solde des montants étant principalement relatifs à des acquisitions de matériel de bureau et informatique rendues nécessaires par l'accroissement des effectifs de la Société.

Les immobilisations financières en 2012 et 2011 ne concernent que des dépôts de garantie relatifs au siège social, tout comme au 1^{er} semestre 2013.

5.2.2 Principaux investissements en cours de réalisation

Depuis la clôture du 1^{er} semestre au 30 juin 2013, les investissements réalisés sont de même nature et d'un ordre de grandeur comparable à ceux de la période présentée et ont été autofinancés.

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 NANOBOTIX

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 »), plus de 15 millions de nouveaux cas de cancer sont anticipés en 2020.

Plus de 90 % des décès liés au cancer sont déterminés par l'expansion des cellules malignes aux organes vitaux, appelée métastase, démontrant en cela 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, même les avancées technologiques les plus performantes commercialisées actuellement 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 et a pour projet d'amener de nouveaux modes d'actions physiques au cœur de la cellule cancéreuse pour offrir de nouveaux outils thérapeutiques en oncologie. A cette fin, la Société 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, sa densité électronique élevée 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.

La structure HfO₂ 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.

Une fois dans la tumeur, les nanoparticules s'accumulent dans les cellules cancéreuses grâce à leur taille spécifique et à la particularité 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 (fonctionnalisation) et leur mode d'utilisation.

NBTXR3

Ce sont des nanoparticules conçues pour être injectées directement dans la tumeur. NBTXR3 fait l'objet de deux études cliniques en Europe. Ce produit destiné à avoir une action locale, pourrait avec la radiothérapie, permettre de traiter plus efficacement les tumeurs pour les rendre plus facilement opérables ou même pour les détruire complètement *in situ* dans d'autres situations cliniques.

Les premières indications visées pour NBTXR3 sont le cancer primaire du foie, le glioblastome multiforme (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. Un partenariat dédié à ce produit pour son développement et sa commercialisation sur la zone Asie - Pacifique a été signé avec la société Taïwanaise PharmaEngine.

NBTX IV

Ces sont des nanoparticules conçues pour être injectées par voie intraveineuse afin que le produit puisse atteindre tant la tumeur que 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 est par exemple destiné au traitement des tumeurs à un stade avancé et qui ont envahi les ganglions régionaux (invasion locorégionale) comme des cancers rectaux, de la prostate localement avancé ou encore aux carcinomes pulmonaires. Ce produit est en développement préclinique et fait l'objet d'un partenariat avec le Nanotechnology Characterization Laboratory du National Cancer Institute aux Etats-Unis.

NBTX TOPO

Ces sont des nanoparticules conçues pour une application directement dans la cavité tumorale (système implantaire en gel), et un usage chirurgical (pendant l'opération d'ablation de la tumeur), pour préparer le lit tumoral à la radiothérapie postopératoire destinée à détruire les cellules cancéreuses résiduelles.

Ce produit pourrait offrir une valeur unique en répondant de façon conjuguée à deux types de besoins médicaux non satisfaits dans le cadre des traitements par radiothérapie postopératoire : i) augmentation de l'élimination des cellules cancéreuses résiduelles et ii) aide à la localisation, après chirurgie, du « lit tumoral », c'est-à-dire du site exact où la tumeur retirée était nichée, pour mieux positionner la dose d'irradiation.

L'action thérapeutique du produit NBTX-TOPO pourrait ainsi être enrichie par une fonction d'outil de support pour la pratique de la radiothérapie postopératoire, et accroître la valeur intrinsèque d'utilisation du produit par les radiothérapeutes. Le produit est destiné notamment pour quelques types de cancer du sein, cancers pulmonaires opérables, des métastases vertébrales, et les sarcomes des tissus mous à localisation rétropéritonéale

A ce jour, seul le NBTXR3 est entré en phase clinique alors que pour NBTX IV et NBTX TOPO qui constituent des relais de croissance à terme, le développement préclinique a été initié en juin 2013 pour l'un et en décembre 2013 pour le second.

Fort des résultats des études précliniques ayant démontré l'absence d'effets indésirables significatifs ainsi qu'une très bonne tolérance à long terme du produit NBTXR3 et la démonstration d'une efficacité anti tumorale très intéressante dans des modèles animaux portant des cancers humains, NBTXR3 a reçu en août 2011, 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.

La Société a annoncé début juin 2013 avoir obtenu la preuve de concept clinique de NBTXR3 dans son essai de phase I chez des patients atteints d'un sarcome des tissus mous (STM). Les résultats positifs intermédiaires pour les 12 premiers patients traités dans cet essai clinique en cours, ont à la fois :

- démontré la nécessité d'une injection unique de NBTXR3 pour permettre une distribution, adaptée aux besoins, des nanoparticules dans la tumeur et ce, pendant toute la durée de la radiothérapie ;
- prouvé l'absence de passage du NBTXR3 vers les tissus environnant la tumeur et une présence négligeable dans la circulation systémique. Le traitement a ainsi permis une résection chirurgicale de la tumeur, comme prévu par le protocole de l'essai ;
- Enfin, le traitement a montré une très bonne sécurité, sans l'occurrence d'événements indésirables graves, ayant permis à tous les patients de recevoir le traitement complet par radiothérapie.

Dans le même temps, en juin 2013, Nanobiotix a reçu l'autorisation de l'ANSM (Agence Nationale de Sécurité des Médicaments), pour démarrer une deuxième étude clinique avec son produit NBTXR3 chez des patients atteints d'un cancer de la cavité buccale ou de l'oropharynx (cancers de la tête et du cou) localement avancé, à l'Institut Curie, à Paris (France).

De plus, Bpifrance a attribué 2,8M€ à la Société au travers d'un programme d'Innovation Stratégique Industrielle (ISI) permettant d'accélérer le développement clinique et industriel de son produit NBTXR3 dans une nouvelle indication : les cancers du foie (carcinome hépatocellulaire et cancers secondaires). Ce financement est réalisé dans le cadre d'un projet plus large appelé NICE (Nano Innovation for Cancer), auquel appartiennent Nanobiotix et 4 autres partenaires publics et privés. L'objectif de NICE est de développer des produits de nanomédecine et de structurer cette filière en France.

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 en cours), 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, plusieurs 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 récurrence. 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 les partenariats seront investis dans le développement réglementaire futur des produits NBTX IV et NBTX TOPO pour générer un « upside » significatif dans la mesure où ces deux produits visent, à travers les premières indications, une population de près de 870 000 patients sur les 7 marchés principaux en oncologie (Etats-Unis, Japon, Allemagne, France, Angleterre, Italie et Espagne). 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 ;
- 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.

Un programme clinique « dé risqué »

Les efforts consacrés au programme de développement préclinique ont permis à la Société de démarrer le développement chez l'Homme mais aussi une connaissance approfondie du produit, ce qui constitue un atout pour le contrôle des risques cliniques et industriels. 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 pour trois raisons principales :

- il repose sur un modèle solide en raison de l'aire thérapeutique visée et de son insertion dans la pratique médicale existante ;
- 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 aucune interaction moléculaire dans son mode d'action primaire, et 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 » ;
- les risques potentiels liés à la toxicité sont minimisés du fait des caractéristiques décrites ci-dessus et de la possibilité de contrôler l'activation du produit. 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. 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 tissulaire (radiosensible et radiorésistant), en recourant à différentes sources d'énergie. Toutes ces études ont aussi démontré une très bonne tolérance au produit sans l'occurrence de toxicité locale ou générale.

Une avancée clinique significative d'ores et déjà établie

Nanobiotix se concentre actuellement sur le développement clinique de ses produits, dont la première commercialisation est prévue à l'horizon 2017. Pour rappel, la preuve de concept clinique a été obtenue pour le NBTXR3, son produit phare, dans le cadre d'un essai de phase I chez des patients atteints d'un Sarcome des Tissus Mous, réalisé à l'Institut Gustave Roussy. Les résultats préliminaires positifs de cet essai, publiés en juin 2013, représentent une transition réussie des modèles précliniques au développement clinique pour la plateforme technologique NanoXray. Ils ont confirmé une très bonne tolérance, la faisabilité du traitement par injection intratumorale du NBTXR3 et un fait majeur, la disponibilité de NBTXR3 dans la tumeur pendant toute la durée de la radiothérapie.

Parallèlement, la société a reçu l'autorisation de l'ANSM et commencé un nouvel essai clinique pour le NBTXR3, chez des patients atteints d'un cancer de la tête et du cou, préoccupation majeure pour la santé publique en Europe et en Asie. La mise en place de l'étude a été faite cet été et le recrutement est actuellement en cours à l'Institut Curie.

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 dix années de travail ont permis à la Société de compter aujourd'hui parmi les sociétés les plus avancées dans ce domaine.

A travers l'ETPN (European Technology Platform of Nanomedicine), Nanobiotix est un des moteurs de la structuration de la nanomédecine au niveau européen. Aussi, la Société, en tant que partenaire du projet NiCe, s'implique fortement dans l'établissement de la première filière de nanomédecine en France.

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 publiés 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.

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

Constituant une validation supplémentaire de l'intérêt et du potentiel de la technologie NanoXray, un premier partenariat a été établi afin de développer le marché asiatique du premier produit. 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 entourées d'experts et de consultants de renommée internationale dans le domaine de l'oncologie et de la radiothérapie. 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 41 millions d'euros, dont 31,3 millions d'euros sous forme d'augmentations de capital successives auprès d'un actionnariat fidèle. Depuis le 23 octobre 2012, la Société est cotée sur le marché NYSE Euronext de Paris compartiment C.

Un potentiel de marché de 5 à 6 milliards d'euros

Un potentiel de marché de 5 à 6 milliards d'euros s'ouvre à la Société, grâce à une gamme de produits concernant à terme tous les cancers traités par radiothérapie. L'application potentielle très large, compatible

avec tout type d'équipement ouvre l'opportunité d'insérer le portefeuille NanoXray dans une multiplicité de contextes technologiques et culturels, en déterminant une forte possibilité de remboursement pour ces produits, une fois les développements cliniques terminés avec succès.

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. (source : cabinet GroupH –Etude d'avril 2011).

6.1.3 Une proposition de valeur unique concernant 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 :

- efficacité accrue 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 investissement supplémentaire ;
- 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.

6.1.4 Une année 2013 marquée par une accélération du développement et un élargissement de la valeur du portefeuille

Au cours des 15 derniers mois, la Société a validé chacun des objectifs qu'elle s'était fixée au moment de son introduction en bourse en octobre 2012.

Novembre 2012 : le Comité Indépendant d'Experts Scientifiques de Phase I a confirmé la sécurité du produit NBTXR3 chez le 1^{er} groupe de patients atteints d'un sarcome des tissus mous à un stade avancé. Le Comité a donc recommandé la poursuite de l'étude clinique et de procéder au recrutement du deuxième groupe de patients sans modifications du protocole.

Juin 2013 : la Société annonce avoir obtenu la preuve de concept clinique de NBTXR3 dans son essai de phase I chez des patients atteints d'un sarcome des tissus mous (STM).

Juin 2013 : Nanobiotix reçoit l'autorisation de l'ANSM et commence un nouvel essai clinique avec son produit leader NBTXR3 chez des patients atteints d'un cancer de la tête et du cou

Juin 2013 : Nanobiotix sélectionne son second produit NBTX-IV. Dans ce cadre, la Société a notamment conclu un partenariat avec le prestigieux National Cancer Institute aux Etats-Unis ce qui devrait à la fois optimiser les délais et faciliter à terme, l'introduction du produit sur le marché américain.

Juillet 2013 : Nanobiotix obtient un financement de 2,8 M€ de bpifrance pour accélérer le développement de son produit leader NBTXR3 dans une nouvelle indication, les cancers du foie.

Septembre 2013 : Nanobiotix renforce son management avec l'entrée au Directoire de Philippe MAUBERNA, Directeur Financier de Nanobiotix depuis fin mai 2013 et la création d'une Direction de la Communication et des Affaires publiques dirigée par Sarah GAUBERT.

Décembre 2013 : Nanobiotix renforce son portefeuille NanoXray avec le lancement du développement de NBTX-TOPO, le premier produit thérapeutique nano avec un radar embarqué.

2014 : une année riche à venir pour le développement de Nanobiotix

Après une année 2013 marquée par des avancées significatives du programme clinique en France, l'exercice 2014 devrait pour sa part se caractériser par une accélération du développement hors de la zone Europe avec d'une part, le démarrage des deux essais menés par PharmaEngine en Asie.

Nanobiotix entend continuer sa politique ambitieuse de partenariat et ainsi signer un premier partenariat relatif au territoire américain sur cette période afin d'adresser efficacement ce marché.

Les premiers résultats de l'étude clinique sur les cancers de la tête et du cou pourront être publiés et l'essai sur les cancers du foie pourrait démarrer d'ici la fin de l'année 2014.

Dans le même temps, en France, l'étude de phase I sur le sarcome des tissus mous devrait être finalisée.

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'incidence¹ n'a cessé de croître depuis 1980.

Évolution de l'incidence (taux standardisé monde estimé) des cancers de 1980 à 2012 selon le sexe

Année	1980	1990	2000	2005	2010	2012
Homme	283.5	317.8	351.7	396.1	364.6	362.6
Femme	176.4	203.2	234.9	248.8	251.2	252

Sources : Estimation nationale de l'incidence et de la mortalité par cancer en France entre 1980 et 2012. Partie 1 - Tumeurs solides - Traitement : INCa 2013 <http://lesdonnees.e-cancer.fr/les-fiches-de-synthese/29-incidence-mortalite/38-ensemble-des-cancers/#ind5>

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 396,1 cas pour 100.000 hommes et de 176,6 à 248,8 cas pour 100.000 femmes. Alors qu'en 2000, 10 millions de personnes ont été traitées 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.

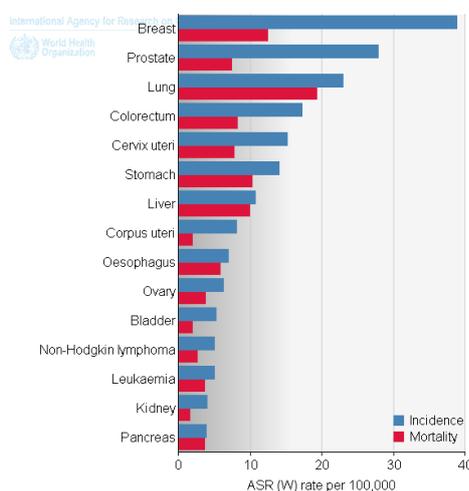
¹ Le taux d'incidence standardisé est le taux que l'on observerait si les populations avaient la même structure par âge qu'une population de référence.

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 « Estimation nationale de l'incidence et de la mortalité par cancer en France entre 1980 et 2012 » publié en juillet 2013 par l'Institut National du Cancer*).

Cancer de la prostate : Avec 53 465 nouveaux cas estimés en 2009, le cancer de la prostate se situe au 1er rang des localisations examinées. Le taux d'incidence standardisé est de 99,4.

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). Cependant, une baisse brutale de l'incidence était attendue et est observée dans cette nouvelle étude. Elle correspond à la conjonction de deux phénomènes : l'un épidémiologique, qui est lié au fait qu'après plusieurs années de dépistage, une partie des cancers prévalent sont diagnostiqués, l'autre social, qui résulte de la prise de conscience d'un risque de «sur-diagnostic» par les soignants et la population. L'incidence d'abord stabilisée entre 2004 et 2006, puis en baisse en 2008, s'est à nouveau stabilisée en 2010-2011. Ces considérations conduisent donc à ne pas fournir d'estimation des taux d'incidence au-delà de 2009. Toutefois en appliquant le taux observé en 2009 à la population de 2012, on attendrait 56 841 cas.

Cancer du sein: avec 48763 nouveaux cas estimés en 2012 en France, le cancer du sein se situe au 2^{ème} rang de tous les cancers pris dans leur globalité. Cancer le plus fréquent chez la femme, son incidence augmente de façon importante et constante depuis 25 ans mais on observe une diminution de 1,5 % par an sur la période située entre 2005 et 2012. Le taux d'incidence standardisé est de 88 pour 100.000 personnes/année en 2012. Le taux de mortalité standardisé est de 15,7.

Cancer colorectal: Avec 42 152 nouveaux cas estimés en 2012 dont 55 % survenant chez l'homme, le cancer colorectal se situe au 3^{ème} rang d'incidence avec un taux d'incidence standardisé de 38,4 chez l'homme contre 23,7 chez la femme, soit un rapport hommes/femmes de 1,62. Avec 17 722 décès, dont 52 % chez l'homme, ce cancer se situe au 2^{ème} rang des décès. La baisse de l'incidence observée aux États-Unis depuis 1985, n'est pas pour l'instant constatée en France, pour l'instant où seul un ralentissement de la croissance des taux d'incidence se dégage. La mortalité diminue régulièrement chez l'homme comme chez la femme entre 1980 et 2012 dans des proportions respectives de 1,2 % et 1,4 % par an.

Cancer du poumon : Avec 39 495 nouveaux cas estimés en 2012 dont 71 % survenant chez l'homme, le cancer du poumon se situe au 4^{ème} rang des cancers avec un taux d'incidence standardisé de 51,7 chez l'homme et de 18,6 chez la femme, soit un rapport hommes/femmes de 2,78. Avec 29 949 décès, dont 71 % chez l'homme, ce cancer se situe au 1^{er} rang des décès en France. L'augmentation de l'incidence chez les femmes est constatée dans tous les départements de France, ce qui pourrait être expliqué par le fait que l'augmentation de la consommation tabagique chez la femme touche l'ensemble des catégories socio-professionnelles.

Cancer de la tête et cou: Les cancers de Lèvre-Bouche-Pharynx ont eu une incidence de 11 316 nouveaux cas estimés en 2012 dont 71 % survenant chez l'homme. Pour la localisation du larynx, 3 322 nouveaux cas ont été estimés en 2012 dont 85 % survenant chez l'homme.

Comme pour les autres cancers des voies aérodigestives supérieures fortement liés à la consommation d'alcool et de tabac, l'évolution de l'incidence de ces cancers suit principalement l'évolution de cette consommation avec un décalage d'une vingtaine à une trentaine d'années. Chez la femme, l'incidence est en augmentation (3,5 cas pour 100 000 personnes-années en 1980 contre 5,6 cas en 2012).

Cancer primaire du foie : Avec 8 723 nouveaux cas estimés en 2012 dont 79 % survenant chez l'homme, le cancer du foie se situe au 10^{ème} rang d'incidence. Chez l'homme et la femme, l'incidence du cancer du foie a beaucoup augmenté entre 1980 et 2005, puis de façon nettement moins importante jusqu'en 2012. Entre 2005 et 2012 le taux annuel moyen d'évolution est de 1,3 % chez les hommes et de 3 % chez les femmes. 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 4 632 nouveaux cas estimés en 2012 dont 76 % survenant chez l'homme, le cancer de l'œsophage se situe au 15^{ème} rang d'incidence. L'incidence de ce cancer évolue différemment selon le sexe. L'œsophage est la localisation tumorale dont l'incidence a le plus diminué chez l'homme en France ces 30 dernières années. 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 est différente, particulièrement pour les localisations du tiers inférieur de l'œsophage avec une croissance faible mais régulière du taux d'incidence. L'augmentation de l'incidence de l'adénocarcinome de l'œsophage dont les principaux facteurs de risque sont le reflux gastro-œsophagien et l'obésité pourrait en être l'explication.

Cancer primaire du système nerveux central : avec 4.999 nouveaux cas estimés en 2012 dont 56 % surviennent chez l'homme, les cancers du système nerveux central se situent au 14^{ème} rang des localisations.

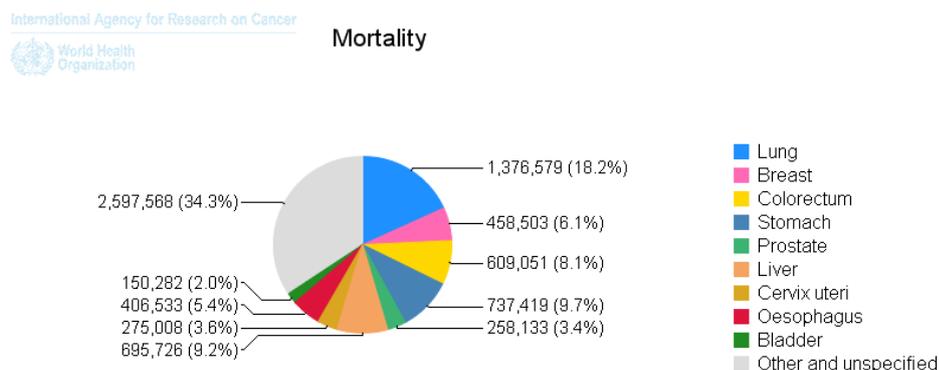
Les taux d'incidence standardisés sont de 6,3 chez l'homme et de 4,2 chez la femme, soit un rapport hommes/femmes de 1,5. Les taux de mortalité standardisés sur la population mondiale en 2012 étaient respectivement, chez l'homme et la femme, de 3,6 et 2,2.

Les cancers représentent ainsi un problème sanitaire en France et dans les autres pays, avec la poursuite de l'évolution marquée sur la période 1980-2012 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 encore en 2013 que le dépistage précoce et la vaccination peuvent prévenir ces maladies 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. L'OMS et son agence spécialisée le Centre international de Recherche sur le Cancer ont ainsi souligné l'importance de combattre les maladies chroniques qui sont étroitement liées à l'origine de plusieurs types de cancers.

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 envahi d'autres tissus est appelé thérapie systémique. Dans la médecine moderne, ces différents traitements sont combinés 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 principal 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. 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 débiter 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) prenant la forme de petites billes, ou de petits fils que l'on implante directement au sein de la tumeur. 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 locorégionale et métastase. Ils sont similaires, mais les cellules malignes n'ont pas de régulation appropriée des fonctions de prolifération, différenciation, 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.

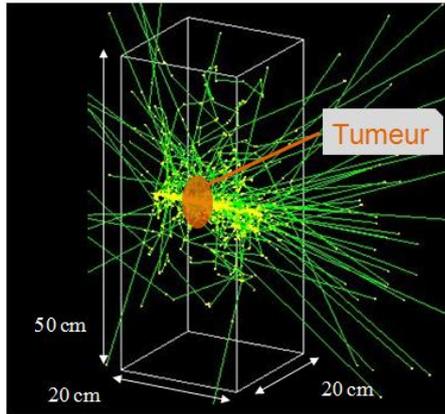
Il y a un engouement considérable dans le domaine du cancer à vouloir modifier le ratio thérapeutique visant à améliorer l'efficacité et la tolérance des traitements anticancéreux.

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.

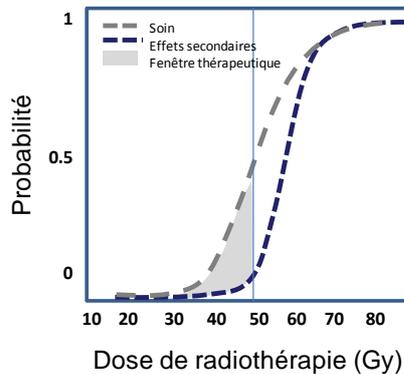
Actuellement, la pratique en radiothérapie est encore essentiellement empirique. Même après 100 ans d'utilisation en clinique, le régime optimal de fractionnement de la dose totale n'est pas encore clairement défini. L'incidence des réactions sévères est dépendante de la dose totale de radiation, de 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.

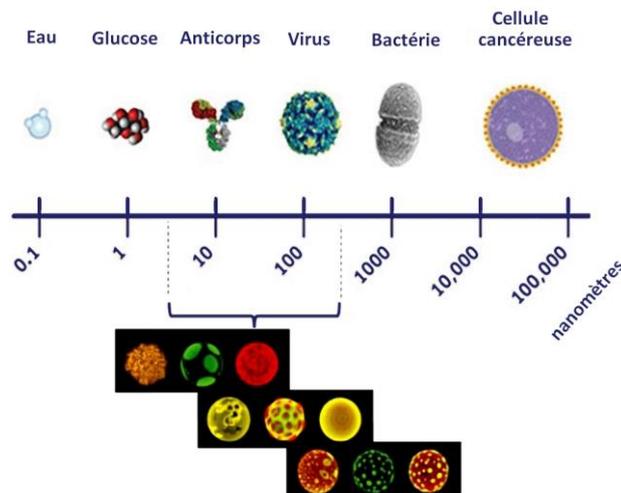
6.3 LA NANOMEDECINE : UNE REPOSE AUX LIMITES DES TRAITEMENTS ACTUELS

6.3.1 De nouvelles opportunités thérapeutiques offertes par la nanomédecine

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 – source : 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

L'étude menée par le LEEM et Bionest Partners en octobre 2008 considère la nanomédecine 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 :

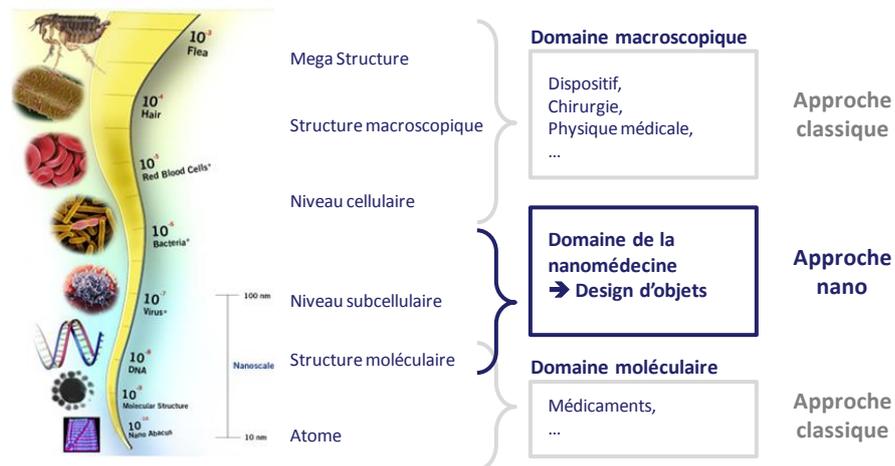
- obtenir des propriétés qu'il est impossible d'acquérir avec des matériaux non nanométriques. Un des aspects les plus révolutionnaires de cette approche utilisant des « nanos » est la maîtrise de principes scientifiques et de matériaux dotés de propriétés entièrement nouvelles, qui apparaissent lorsque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

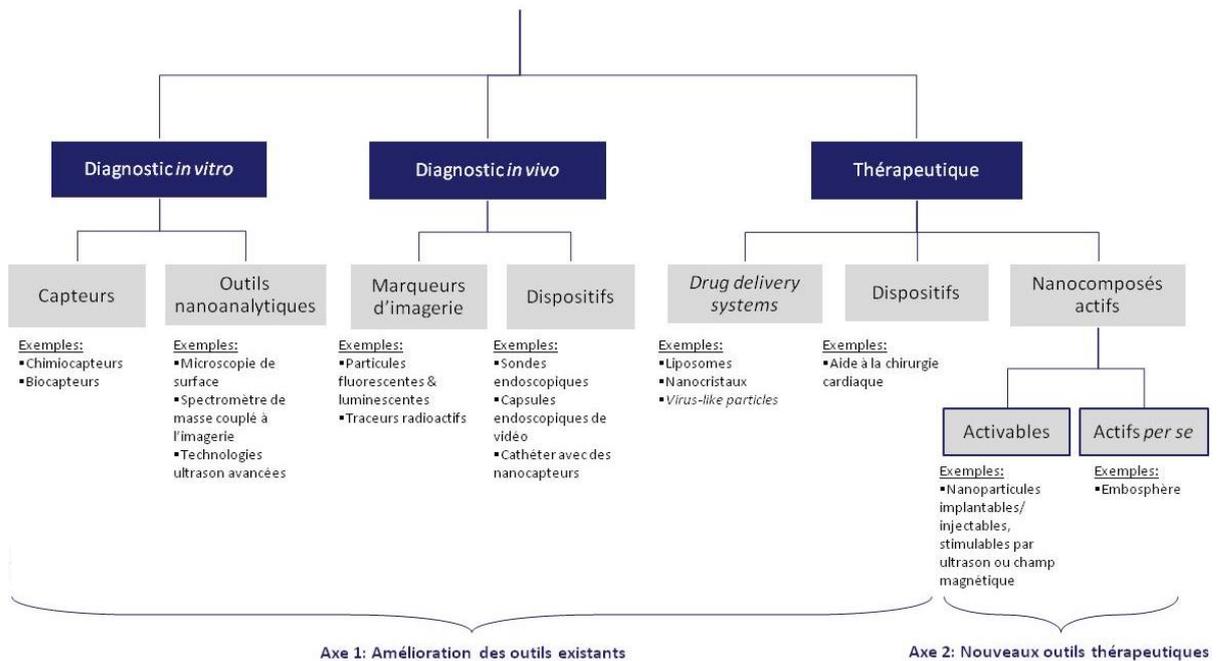


Position de la nanomédecine comparée aux approches thérapeutiques habituelles

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.

Nanomédecine



Applications de la nanomédecine

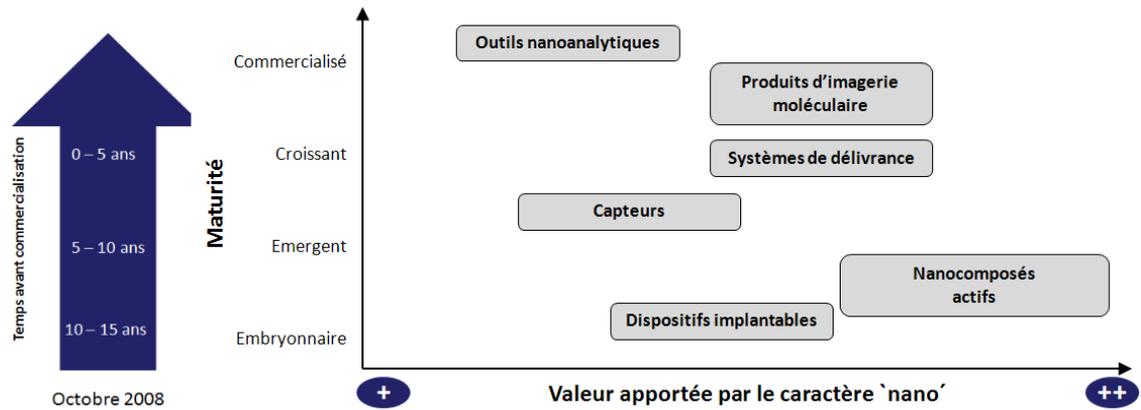
(Drug delivery systems: systèmes de délivrance pour des médicaments ou nanovecteurs)

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 NANOBOTIX

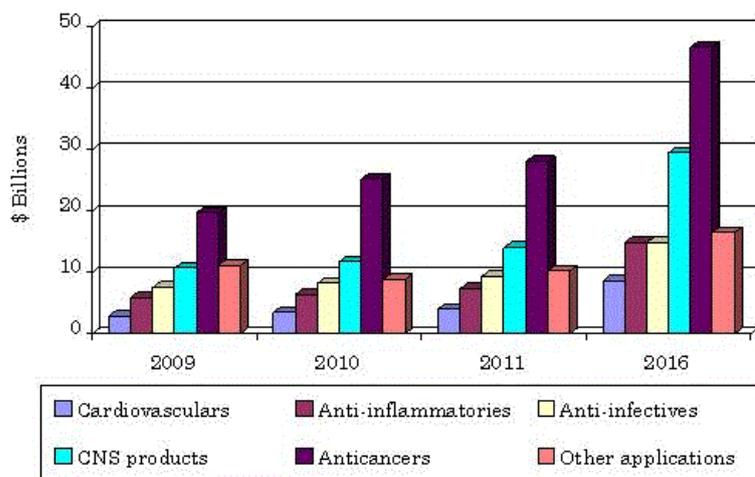
6.4.1 Nanobiotix à la croisée de deux marchés stratégiques

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 global de la nanomédecine a représenté 63,8 milliards de dollars en 2010 et 72,8 milliards en 2011. Les prévisions de croissance tablent sur un montant de 130,9 milliards de dollars vers 2016 avec un taux annuel de croissance de 12,5% sur la période 2011/2016. Sur ces montants totaux, le marché des produits anticancéreux a atteint 28,0 milliards de dollars en 2011 contre 25,2 milliards de dollars en 2010 et devrait dépasser les 45 milliards de dollars à l'horizon 2016.

Evolution du marché de la nano médecine par domaine thérapeutique 2009-2016 (En Md\$)

Sources: Market Research Report - 229027 -Nanotechnology in Medical Applications: The Global Market



Le marché de l'oncologie se caractérise en ce qui le 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	Erbix	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. D'une efficacité reconnue, la radiothérapie est largement utilisée dans la plupart des indications d'oncologie depuis des décennies. Son 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 ciblage 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 jeu. 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. La Société estime que NanoXray constitue la seule approche dont les pré-requis répondent aux besoins de la radiothérapie et qui peut être utilisée en synergie avec les autres améliorations.

Les acteurs principaux sur le marché du cancer sont les grands groupes pharmaceutiques tels que Pfizer, Bristol-Myers Squibb, Astra Zeneca, Novartis, Sanofi, Amgen, Roche, GSK, Lilly, Merck qui représentent la part majoritaire du marché mondial. Ils 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. En 2013, seulement deux produits ont déjà été mis sur le marché pour le traitement des lymphomes non hodgkiniens (cancers hématologiques) : le ⁹⁰Y-ibritumomab tiuxetan (Zevalin) et le ¹³¹I-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 le marché. Pentumomab, 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 a été arrêtée. Son développement a connu 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'¹³¹Iodine-metuximab associé à une chimioembolisation semble augmenter la survie (19 mois) d'une sous population de patients (phase I/II finalisée) avec un carcinome hépatocellulaire en comparaison avec les données de la littérature.

Cette approche est aussi l'objet d'un développement clinique chez des patients atteints d'un carcinome du pancréas. Une radioimmunothérapie fractionnée avec du ⁹⁰Y-clivatuzumab tetraxetan et des doses bases de gemcitabine (chimiothérapie constituant une partie du standard of care pour ce cancer) a démontré une activité préliminaire dans un essai de phase I, dont les résultats ont été publiés en novembre 2012.

D'autres recherches sont en cours notamment pour les cancers colorectaux et l'adénocarcinome de la prostate où le défi majeur est la détermination de la molécule cible tumorale pour construire son anticorps correspondant.

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 cotée, 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 pour le traitement du glioblastoma multiforme au

stade avancé (cancer du cerveau) et fait l'objet d'une recherche clinique pour les cancers du pancréas et de la prostate.

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 connue 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 bénéfique 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.

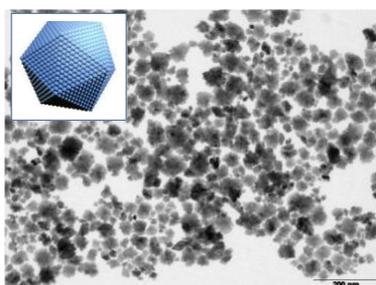


Image des nanoparticules d'oxyde d'hafnium par Microscopie Electronique à Transmission (en haut à gauche, représentation schématique d'une nanoparticule).

L'utilisation des nanoparticules NanoXray pourrait constituer une approche totalement novatrice pour le traitement local du cancer en apportant une réponse à la limitation fondamentale 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.

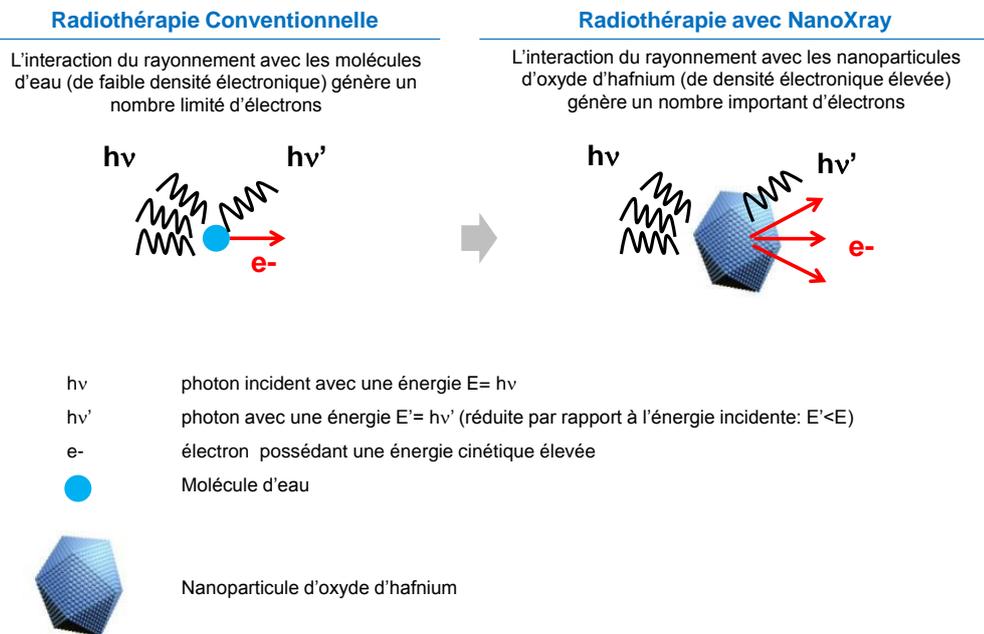
Le mode d'action des nanoparticules NanoXray, analogue à celui des radiations ionisantes, est le suivant :

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.

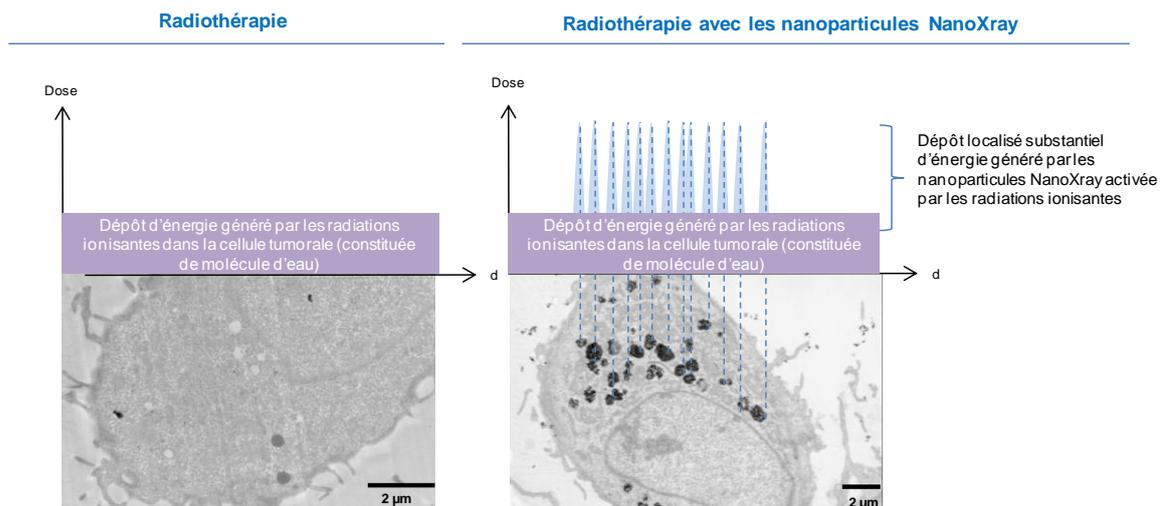
En revanche, au moment de leur activation par des rayons X, les phénomènes suivants se produisent : les rayons X sont absorbés par les nanoparticules d'oxyde d'hafnium. La probabilité d'absorption d'un photon étant proportionnelle à la densité électronique du matériau, le cœur de la nanoparticule va 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 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.

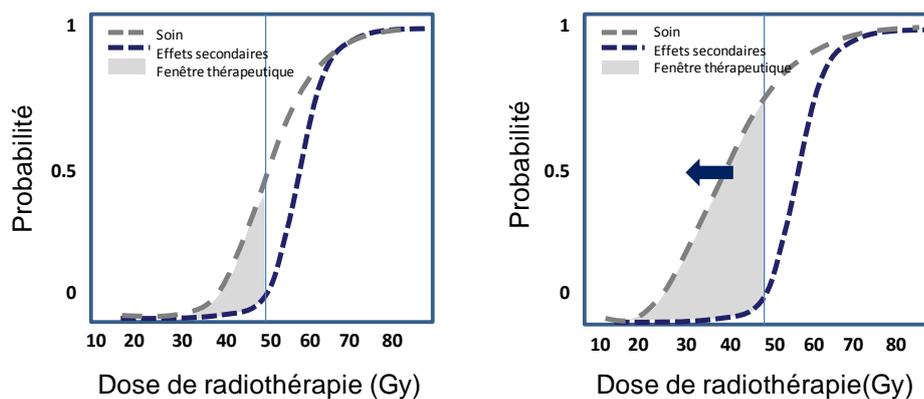
Selon la finalité recherchée en cancérologie, les nanoparticules NanoXray sont destinées à être administrées chez le patient par différentes voies, locale intra-tumorale ou intra-artérielle, systémique intraveineuse ou appliquées directement sur le lit tumoral, après l'enlèvement chirurgical de la tumeur.

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.



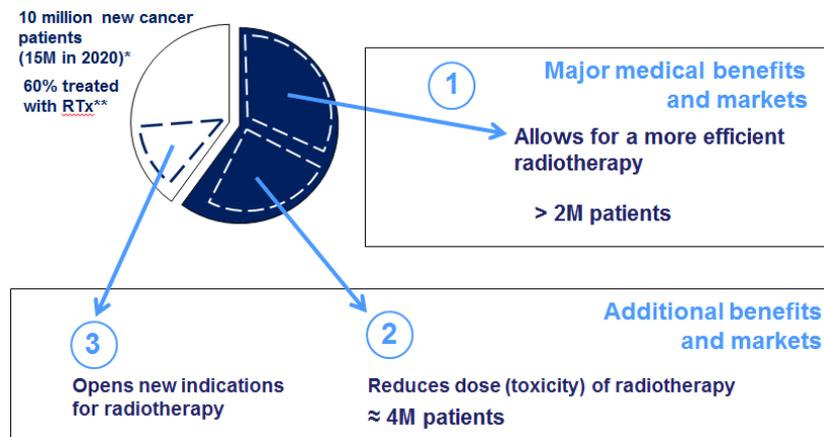
Représentation schématique de l'ouverture de la fenêtre thérapeutique de la radiothérapie apportée par les nanoparticules NanoXray (à gauche, radiothérapie seule ; à droite, radiothérapie en présence des nanoparticules NanoXray)

La technologie NanoXray pourrait constituer une avancée significative en radiothérapie, un domaine où l'accumulation des améliorations jusqu'à la date du présent Document 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 :

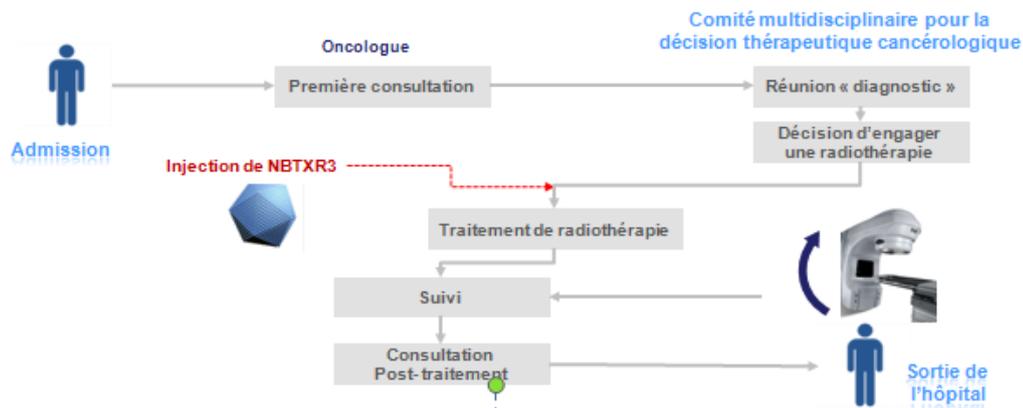
Sur le plan de l'efficacité antitumorale, la technologie NanoXray peut augmenter la dose d'énergie létale à l'intérieur de la masse tumorale, c'est-à-dire localement, sans augmenter la dose dans les tissus sains environnants. Ceci comporte plusieurs aspects très intéressants qui étayent le rationnel 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.



Utilisation et positionnement de NanoXray dans le monde de l'oncologie

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

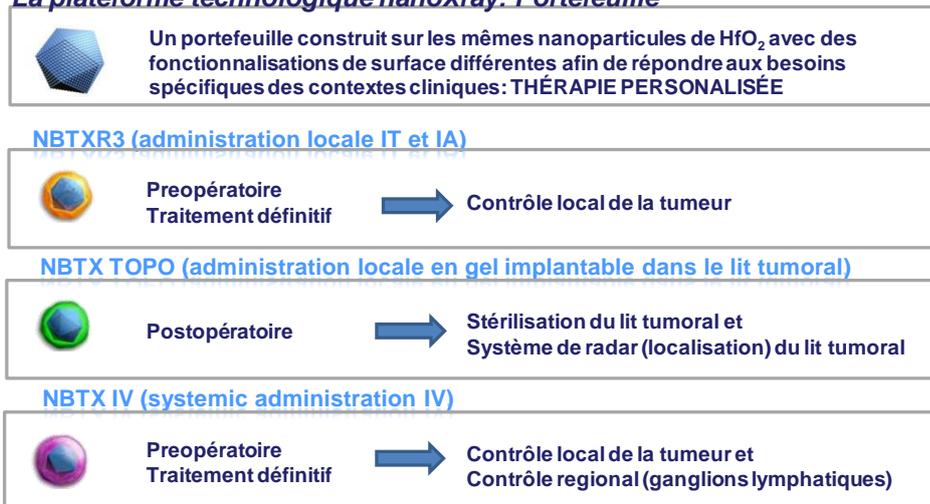
Ces différents aspects sont déterminants dans l'adoption de la technologie de la Société par les praticiens mais aussi jouent un rôle majeur dans l'acceptation des soins par le malade. En outre, les instances responsables du remboursement des coûts du traitement évaluent ces paramètres soigneusement 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 adapté à des modes d'administrations distincts : voie locale intratumorale et intra-artérielle, 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.

La plateforme technologique nanoXray: Portefeuille



Portefeuille NanoXray

NBTXR3

Ce sont des nanoparticules conçues pour être injectées localement, directement dans la tumeur ou dans l'artère nourricière de la tumeur. NBTXR3 est une suspension des nanoparticules qui possèdent un revêtement de surface négatif permettant d'avoir des interactions appropriées avec la surface des cellules tumorales et être retenues à l'intérieur de la masse tumorale. Les premières indications visées pour NBTXR3 sont les cancers primitifs et secondaires du foie, le glioblastome multiforme (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.

Le NBTXR3 est le seul produit entré en phase clinique dans 2 indications oncologiques: le sarcome des tissus mous et le cancer de la tête et du cou- dont l'essai clinique a été autorisée en juin 2013.

Les deux autres produits, NBTX IV et NBTX TOPO, constituent des relais de croissance à moyen terme. Ils sont en 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 deux autres 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.

Ce second produit issu du pipeline NanoXray est entré en développement préclinique et a été sélectionné en juin 2013 par le Nanotechnology Characterization Laboratory (NCL), organisme dépendant du National Cancer Institute (NCI). Cette sélection permettra notamment d'initier des études de caractérisation préclinique dont les résultats permettront à la Société d'étayer son dossier de soumission IND (Investigational New Drug) auprès de la U.S. Food and Drug Administration (FDA). En parallèle, la Société mènera d'autres études dans le cadre du développement préclinique du produit pour pouvoir soumettre un dossier complet.

Le produit NBTX-IV est une suspension aqueuse stérile de nanoparticules cristallines. Les nanoparticules sont constituées du cœur d'oxyde d'hafnium issu de la plateforme NanoXray et possèdent un traitement de surface adapté pour optimiser leur biodisponibilité une fois injectées dans la circulation sanguine.

Le produit est destiné notamment pour quelques types de cancer du sein, de la prostate, du poumon, du cervix ou encore des métastases cérébrales.

NBTX-TOPO

Le produit NBTX-TOPO est un gel contenant des nanoparticules, ayant vocation à être directement appliqué dans le « lit tumoral », à l'issue d'un acte chirurgical d'ablation de tumeur. En tant que produit thérapeutique, NBTX-TOPO, associé à une radiothérapie, permettra de mieux cibler et détruire les cellules cancéreuses rémanentes, c'est-à-dire non retirées lors de la résection de la tumeur ; le but étant de prévenir les rechutes locales ou distantes dont ces cellules cancéreuses sont responsables. A l'apport thérapeutique, NBTX-TOPO ajoute une qualité fondamentale grâce à la radio-opacité des cristaux d'hafnium qu'il contient. Ces derniers permettront une meilleure évaluation de la localisation du « lit tumoral » par le radiothérapeute. En effet, un ciblage d'une plus grande précision permettrait d'effectuer la délivrance des rayons X exactement sur le site d'intérêt.

Ce produit pourrait ainsi offrir une valeur unique en répondant de façon conjuguée à deux types de besoins médicaux non satisfaits dans le cadre des traitements par radiothérapie postopératoire : i) augmenter l'élimination des cellules cancéreuses résiduelles dans le « lit tumoral » et ii) aider à la localisation, après chirurgie, du « lit tumoral », c'est-à-dire du site exact où la tumeur retirée était nichée, pour mieux positionner la dose d'irradiation. L'action thérapeutique du produit NBTX-TOPO pourrait être enrichie par une fonction d'outil de support pour la pratique de la radiothérapie postopératoire, et accroître la valeur intrinsèque d'utilisation du produit par les radiothérapeutes.

Le produit est destiné notamment pour quelques types de cancer du sein, cancers pulmonaires opérables, des métastases vertébrales, et les sarcomes des tissus mous à localisation rétropéritonéale.

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 le NBTXR3 prioritairement.

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 de population

NBTXR3		
Indication	Incidence	Population cible
Sarcome des tissus mous	21 839	272 571
Cancer de l'oesophage	57 139	
Cancer colorectal	460 977	
Cancer du foie	97 338	
Cancer tête et cou	108 281	
Cancer de la prostate	549 901	
Glioblastome Multiforme	34 814	
Cancer du pancréas	108 326	
Total	1 438 614	
Sauf indication, nombre cumulé de patients en Europe (top 5 : Fr, Ge, Esp, It, UK), USA et Japon ¹ Données pour l'Europe et les États-Unis seulement		

(Source: DATAMONITOR; GLOBAL DATA; Brain and CNS! <http://seer.cancer.gov/statfacts/html/brain.html>; EUCAN: <http://eco.iarc.fr/EUCAN/Cancer.aspx?Cancer=13>; <http://www.cancer.gov/cancertopics/types/>)

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 NBTX IV et NBTX TOPO cibleront d'autres contextes tels que des cancers à localisation profonde 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 d'un cancer du poumon opérable ou des métastases osseuses vertébrales.

Les tableaux ci-dessous présentent 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 les débouchés commerciaux de la Société.

NBTX IV: indications ciblées et taille de population

NBTX-IV		
Indication	Incidence	Population cible
Cancer du sein	517 970	319 499
Cancer de la prostate	549 901	
Cancer du poumon (NSCLC)	454 536	
Métastases cérébrales	98 000	
Cancer du cervix	37 786	
Total	1 658 193	
Sauf indication, nombre cumulé de patients en Europe(top 5 : Fr, Ge, Esp, It, UK), USA et Japon		

(Source: DATAMONITOR; GLOBAL DATA; <http://www.cancer.gov/cancertopics/types/>)

NBTX-TOPO : indications ciblées et taille de population

NBTX-TOPO		
Indication	Incidence	Population cible
Cancer du sein	517 970	431 800
Cancer du poumon (NSCLC)	454 536	
Métastases osseuses	225 172	
Sarcome des Tissus Mous ¹	21 839	
Total	1 219 517	
Sauf indication, nombre cumulé de patients en Europe (top 5 : Fr, Ge, Esp, It, UK), USA et Japon		
¹ Données pour l'Europe et les États-Unis seulement		

(Source: DATAMONITOR; GLOBAL DATA; <http://www.cancer.gov/cancertopics/types/>)

Au total, sur ces 7 principaux marchés, les 3 produits issus de la plateforme pourraient concerner près d'un million de patients.

Les marchés émergents (Russie, Brésil, Chine, Inde ...) 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 (1 million de patients potentiels supplémentaires) 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 deux 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 des doses moindres. 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, une reconnaissance de la part des acteurs de la nanomédecine, de l'industrie pharmaceutique 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 environ quatre-vingt-dix experts internationaux aux États-Unis et en Europe afin de définir l'intérêt des produits NanoXray en oncologie. L'ensemble des médecins interrogés s'accorde sur le fait que cette technologie pourrait répondre aux besoins non-satisfaits de la radiothérapie et cela dans l'ensemble de ces indications. La collaboration avec le cabinet GoupH se poursuit afin d'appréhender le degré d'adhésion de la communauté médicale à l'approche novatrice de traitement local du cancer proposée par la Société.

Même si la Société a toujours privilégié le dépôt de solides brevets aux publications scientifiques afin de conserver et augmenter son leadership technologique, un certain nombre des travaux de recherche ou des résultats cliniques intermédiaires sur des produits de la Société sont présentés par des médecins académiques ou des membres de la Société lors d'évènements nationaux et internationaux:

- ESTRO 29, European Society for Radiotherapy & Oncology, September 12-16, **2010**, Barcelona, Spain ;
- 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 ;
- 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.
- Future leaders in the Biotech Industry, April 5, **2013**, New York, USA ;
- BIO International convention, April 22-25, **2013**, Chicago, USA ;
- Oncology Meeting – NBTXR3 Clinical proof of concept, May 31- June 4, **2013**, Chicago, USA ;
- EuroNanoForum, June 18- 20, **2013**, Dublin, Irlande ;
- 6th European Conference for Clinical Nanomedicine (CLINAM 2013), June 23-26, **2013**, Bâle, Suisse ;
- European Technology Platform of Nanomedicine General Assembly, October 1-2 **2013**, Grenoble, France ;
- Innovation Days, October 7 **2013**, Paris, France ;
- 19th Annual International Partnering Conference Bio-Europe 2013, November 4-6 **2013**, Vienne, Autriche.

Cet intérêt se traduit également par la qualité des huit membres actuels de son comité consultatif scientifique dont la composition est présentée au paragraphe 6.11.2 du présent Document.

Par ailleurs, au cours des 12 derniers mois, de très nombreuses radios et télévisions (en France et à l'étranger) ainsi que plusieurs dizaines d'articles dans différents journaux (presse papier et sites internet généralistes et spécialisés) 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.

La nanomédecine française à l'honneur

Le chercheur Laurent Levy, créateur de la société Nanobiotix, a reçu le Prix de l'entrepreneur de l'université américaine de Buffalo. Ses nanoparticules sont destinées à lutter contre le cancer.

Le renfort de la nanomédecine

On lui doit un traitement innovant contre le cancer

Si ce n'est pas une révolution, cela y ressemble. Quatorze ans aux Etats-Unis pour le Parisien... Les nanomédecines, un nouvel espoir

Le Monde Cancer : la radiothérapie entre au bloc

Réservée à certaines patientes atteintes de cancer du sein, la radiothérapie per opératoire permet, grâce à une radiotracante injectée juste après l'ablation de la tumeur, d'évaluer la présence de cellules résiduelles.

Laurent Levy, cofondateur de Nanobiotix

Le serial leveur de fonds révolutionne la nanomédecine

Des investisseurs, fonds d'investissement, investisseurs institutionnels... Laurent Levy a su convaincre les investisseurs de la validité de son projet.

Laurent Levy, PDG de Nanobiotix

Des nanoparticules utilisées dans le traitement contre le cancer

Laurent Levy, PDG de Nanobiotix

Des nanoparticules utilisées dans le traitement contre le cancer

Laurent Levy, PDG de Nanobiotix

Des nanoparticules utilisées dans le traitement contre le cancer

Laurent Levy, PDG de Nanobiotix

Des nanoparticules utilisées dans le traitement contre le cancer

Laurent Levy, PDG de Nanobiotix

Des nanoparticules utilisées dans le traitement contre le cancer

multiplier les effets de la radiothérapie en injectant dans la tumeur des nanoparticules mesurant quelques micromètres.

Les Echos Le français Nanobiotix mise sur les nanoparticules

Le concept de traitement in situ développé par la société française Nanobiotix est, lui, radicalement différent puisqu'il se combine à un traitement de radiothérapie classique.

Le concept de traitement in situ développé par la société française Nanobiotix est, lui, radicalement différent puisqu'il se combine à un traitement de radiothérapie classique.

Le concept de traitement in situ développé par la société française Nanobiotix est, lui, radicalement différent puisqu'il se combine à un traitement de radiothérapie classique.

Le concept de traitement in situ développé par la société française Nanobiotix est, lui, radicalement différent puisqu'il se combine à un traitement de radiothérapie classique.

Le concept de traitement in situ développé par la société française Nanobiotix est, lui, radicalement différent puisqu'il se combine à un traitement de radiothérapie classique.

Le concept de traitement in situ développé par la société française Nanobiotix est, lui, radicalement différent puisqu'il se combine à un traitement de radiothérapie classique.

Le concept de traitement in situ développé par la société française Nanobiotix est, lui, radicalement différent puisqu'il se combine à un traitement de radiothérapie classique.

Le concept de traitement in situ développé par la société française Nanobiotix est, lui, radicalement différent puisqu'il se combine à un traitement de radiothérapie classique.

Le concept de traitement in situ développé par la société française Nanobiotix est, lui, radicalement différent puisqu'il se combine à un traitement de radiothérapie classique.

Le concept de traitement in situ développé par la société française Nanobiotix est, lui, radicalement différent puisqu'il se combine à un traitement de radiothérapie classique.

Le concept de traitement in situ développé par la société française Nanobiotix est, lui, radicalement différent puisqu'il se combine à un traitement de radiothérapie classique.

Le concept de traitement in situ développé par la société française Nanobiotix est, lui, radicalement différent puisqu'il se combine à un traitement de radiothérapie classique.

Le concept de traitement in situ développé par la société française Nanobiotix est, lui, radicalement différent puisqu'il se combine à un traitement de radiothérapie classique.

Le concept de traitement in situ développé par la société française Nanobiotix est, lui, radicalement différent puisqu'il se combine à un traitement de radiothérapie classique.

Le concept de traitement in situ développé par la société française Nanobiotix est, lui, radicalement différent puisqu'il se combine à un traitement de radiothérapie classique.

Le concept de traitement in situ développé par la société française Nanobiotix est, lui, radicalement différent puisqu'il se combine à un traitement de radiothérapie classique.

oxyde d'hafnium (HfO). Ces cristallites inertes s'accumulent dans les cellules tumorales. Lors d'une radiothérapie, ils absorbent les rayons X dont ils sont détruits.

Les Echos Le français Nanobiotix mise sur les nanoparticules

Le concept de traitement in situ développé par la société française Nanobiotix est, lui, radicalement différent puisqu'il se combine à un traitement de radiothérapie classique.

Le concept de traitement in situ développé par la société française Nanobiotix est, lui, radicalement différent puisqu'il se combine à un traitement de radiothérapie classique.

Le concept de traitement in situ développé par la société française Nanobiotix est, lui, radicalement différent puisqu'il se combine à un traitement de radiothérapie classique.

Le concept de traitement in situ développé par la société française Nanobiotix est, lui, radicalement différent puisqu'il se combine à un traitement de radiothérapie classique.

Le concept de traitement in situ développé par la société française Nanobiotix est, lui, radicalement différent puisqu'il se combine à un traitement de radiothérapie classique.

Le concept de traitement in situ développé par la société française Nanobiotix est, lui, radicalement différent puisqu'il se combine à un traitement de radiothérapie classique.

Le concept de traitement in situ développé par la société française Nanobiotix est, lui, radicalement différent puisqu'il se combine à un traitement de radiothérapie classique.

Le concept de traitement in situ développé par la société française Nanobiotix est, lui, radicalement différent puisqu'il se combine à un traitement de radiothérapie classique.

Le concept de traitement in situ développé par la société française Nanobiotix est, lui, radicalement différent puisqu'il se combine à un traitement de radiothérapie classique.

Le concept de traitement in situ développé par la société française Nanobiotix est, lui, radicalement différent puisqu'il se combine à un traitement de radiothérapie classique.

Le concept de traitement in situ développé par la société française Nanobiotix est, lui, radicalement différent puisqu'il se combine à un traitement de radiothérapie classique.

Le concept de traitement in situ développé par la société française Nanobiotix est, lui, radicalement différent puisqu'il se combine à un traitement de radiothérapie classique.

Le concept de traitement in situ développé par la société française Nanobiotix est, lui, radicalement différent puisqu'il se combine à un traitement de radiothérapie classique.

Le concept de traitement in situ développé par la société française Nanobiotix est, lui, radicalement différent puisqu'il se combine à un traitement de radiothérapie classique.

Le concept de traitement in situ développé par la société française Nanobiotix est, lui, radicalement différent puisqu'il se combine à un traitement de radiothérapie classique.

Le concept de traitement in situ développé par la société française Nanobiotix est, lui, radicalement différent puisqu'il se combine à un traitement de radiothérapie classique.

intermédiaires montrent une distribution intra-tumorale prolongée des nanoparticules, leur bonne tolérance après radiothérapie et leur absence de passage vers les tissus sains.

Les Echos Le français Nanobiotix mise sur les nanoparticules

Le concept de traitement in situ développé par la société française Nanobiotix est, lui, radicalement différent puisqu'il se combine à un traitement de radiothérapie classique.

Le concept de traitement in situ développé par la société française Nanobiotix est, lui, radicalement différent puisqu'il se combine à un traitement de radiothérapie classique.

Le concept de traitement in situ développé par la société française Nanobiotix est, lui, radicalement différent puisqu'il se combine à un traitement de radiothérapie classique.

Le concept de traitement in situ développé par la société française Nanobiotix est, lui, radicalement différent puisqu'il se combine à un traitement de radiothérapie classique.

Le concept de traitement in situ développé par la société française Nanobiotix est, lui, radicalement différent puisqu'il se combine à un traitement de radiothérapie classique.

Le concept de traitement in situ développé par la société française Nanobiotix est, lui, radicalement différent puisqu'il se combine à un traitement de radiothérapie classique.

Le concept de traitement in situ développé par la société française Nanobiotix est, lui, radicalement différent puisqu'il se combine à un traitement de radiothérapie classique.

Le concept de traitement in situ développé par la société française Nanobiotix est, lui, radicalement différent puisqu'il se combine à un traitement de radiothérapie classique.

Le concept de traitement in situ développé par la société française Nanobiotix est, lui, radicalement différent puisqu'il se combine à un traitement de radiothérapie classique.

Le concept de traitement in situ développé par la société française Nanobiotix est, lui, radicalement différent puisqu'il se combine à un traitement de radiothérapie classique.

Le concept de traitement in situ développé par la société française Nanobiotix est, lui, radicalement différent puisqu'il se combine à un traitement de radiothérapie classique.

Le concept de traitement in situ développé par la société française Nanobiotix est, lui, radicalement différent puisqu'il se combine à un traitement de radiothérapie classique.

Le concept de traitement in situ développé par la société française Nanobiotix est, lui, radicalement différent puisqu'il se combine à un traitement de radiothérapie classique.

Le concept de traitement in situ développé par la société française Nanobiotix est, lui, radicalement différent puisqu'il se combine à un traitement de radiothérapie classique.

Le concept de traitement in situ développé par la société française Nanobiotix est, lui, radicalement différent puisqu'il se combine à un traitement de radiothérapie classique.

Le concept de traitement in situ développé par la société française Nanobiotix est, lui, radicalement différent puisqu'il se combine à un traitement de radiothérapie classique.

La Société a par ailleurs participé à de nombreuses conférences parmi lesquelles :

- XI International Symposium on Platinum Coordination Compounds in Cancer Chemotherapy, *Stem cells, DNA repair mechanisms, DNA-damaging agents*, October 11-14, 2012, Vérone, Italie ;
- DDTP Symposium, Novel Targeted Drug and Nanomedicine Approaches to the Radiotherapy of Human Cancers, November 30, 2012, McGill University, Montréal, Canada ;
- NanoGagliato Conference, July 25-30, 2013, Gagliato, Italie ;
- 40th Annual Meeting of the European Radiation Research Society, September 1-5, 2013, Dublin Castle, Ireland ;

Les publications suivantes font en outre partie du programme scientifique de communication relative à la plateforme NanXRay à l'attention de la communauté médicale.

Nanoscale radiotherapy with hafnium oxide nanoparticles. Maggiorella L, Barouch G, Devaux C, Pottier A, Deutsch E, Bourhis J, Borghi E, Levy L. *Future Oncology*, 2012 Sep; 8(9):1167-1181;

Deux articles ont été récemment soumis pour publication et acceptés:

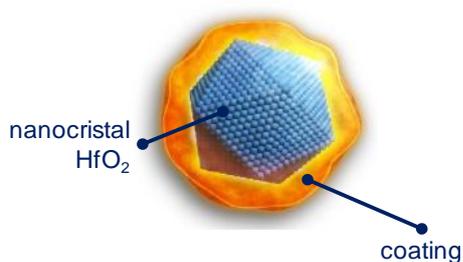
- **New Use of Metals as Nanosized Radioenhancers: Hafnium Oxide for Local Treatment of Cancer.** Pottier A, Borghi E, Levy L. *Anticancer Research*, Accepted November, 2013 ;
- **The "Nano" world can bring breakthrough to medicine.** Agnès Pottier and Elsa Borghi, *Laboratory News*, Accepted October 2013

6.6 NBTXR3, PRODUIT PHARE DE LA TECHNOLOGIE NANOXRAY

Parmi les trois produits du portefeuille NanoXray, le NBTXR3 constitue le prioritaire. Il est le seul à ce jour, à être entré en phase clinique dans deux indications oncologiques.

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 localement à l'intérieur de la tumeur, ou dans l'artère qui la nourrit, 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 ou dans l'artère qui la nourrit. 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 6.11.9 ci-après.

6.7 PROGRAMME CLINIQUE DU NBTXR3

Résultant d'une évaluation préclinique satisfaisante issue d'un développement préclinique réalisé en collaboration avec l'Institut Gustave Roussy (se reporter au paragraphe 22.1), deux études pilotes (Phase I) ont démarré :

- la première au second semestre 2011 portant sur l'indication du sarcome des tissus mous, et
- la deuxième au troisième trimestre 2013 portant sur le cancer de la tête et du cou localement avancés.

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 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).

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.

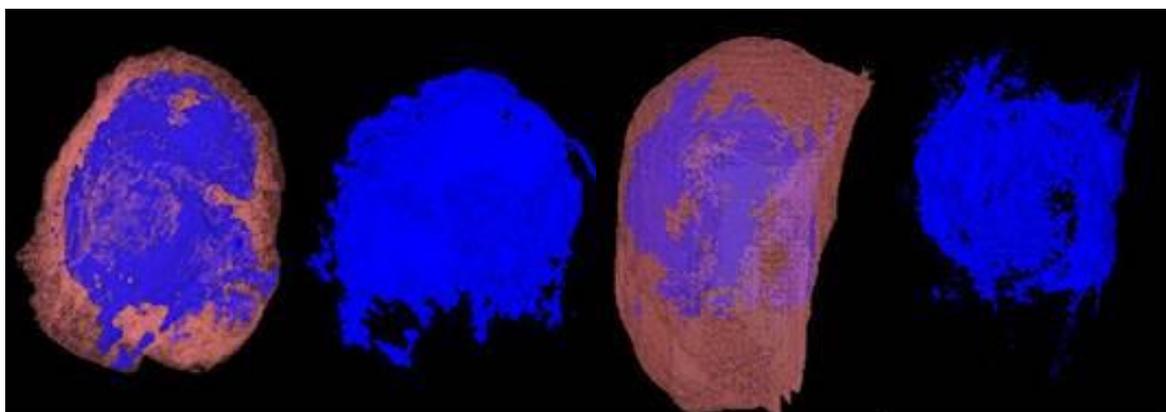
Etant donné que l'interaction des nanoparticules avec les rayons X pourrait différer selon la nature, la dose et le débit des irradiations, plusieurs sources d'énergie ont été explorées. De même, la spécificité biologique des cancers, qui diffèrent des organes/tissus dont ils sont issus, a été prise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

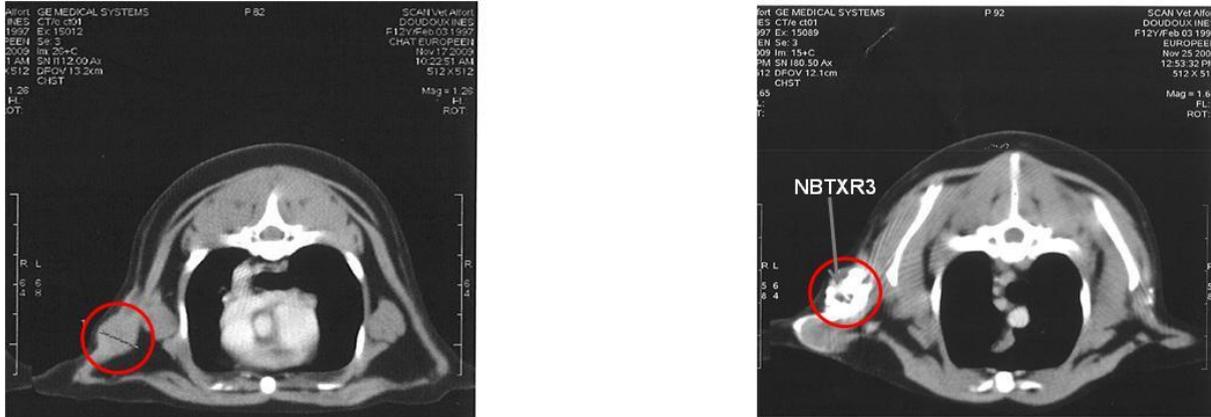


Tomographie informatisée : reconstruction en 3D de tumeurs, 2 jours (gauche) et 15 jours (droite) après administration intra-tumorale de NBTXR3 (en bleu, NBTXR3 à l'intérieur de la tumeur, en rose).

Aussi, une longue résidence intratumorale du NBTXR3 a été prouvée dans un autre modèle tumoral avec la confirmation de sa biodisponibilité soutenue d'au moins 7 semaines à l'intérieur de la masse tumorale. Ceci a apporté la preuve de la durée de résidence intratumorale des nanoparticules, égale et supérieure à la durée de la radiothérapie utilisée pour la plupart des cancers en clinique oncologique.

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).



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.

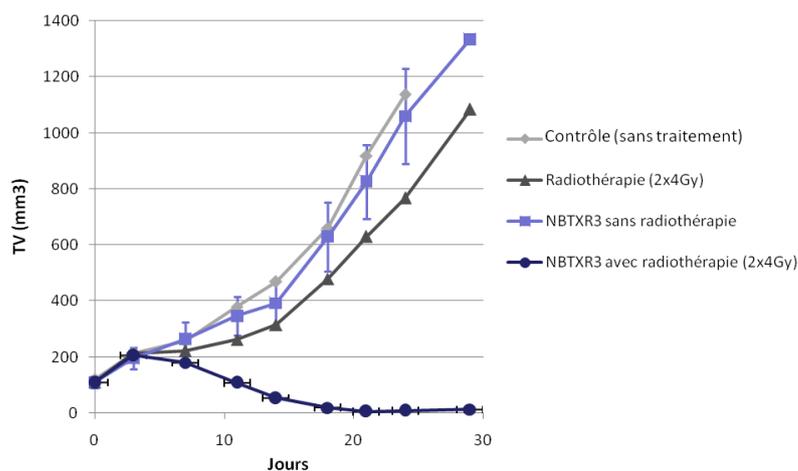
Les études d'efficacité

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.

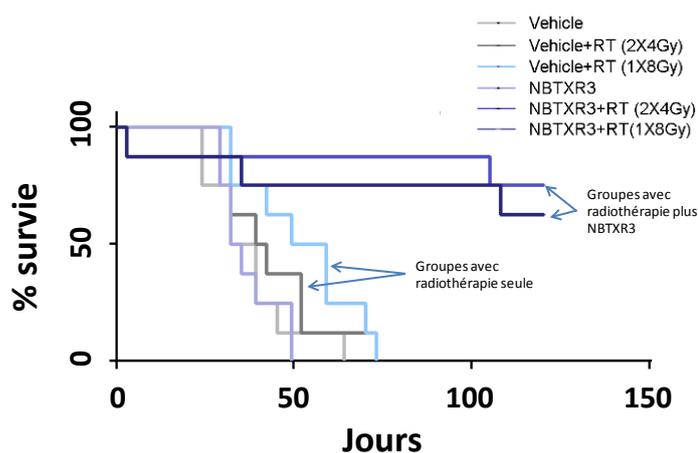
Source d'énergie	90 kV	200 kV	Ir192(380 ke V)	Co (0,9 Me V)
Modèles de tumeurs testés	Fibrosarcome HT1080	Fibrosarcome HT1080	Fibrosarcome HT1080	Fibrosarcome HT1080
		Liposarcome LPS80T3	Carcinome colorectal HCT116	Sarcome d'Ewing A673

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. Ainsi, des rémissions totales de tumeurs chez la souris traitée furent observées avec absence de rechute.



*Courbes de retard de croissance tumorale chez la souris immunodéficente porteuse de tumeur colorectale (lignée cellulaire HCT 116 xéno greffées, 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.*



*Courbes de survie chez la souris immunodéficente porteuse de tumeur colorectale (lignée cellulaire HCT 116 xéno greffées, 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 localement par voie intra-tumorale et dans l'artère qui nourrit la tumeur, 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.

Comme détaillé au paragraphe 6.13 du présent Document, 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 dans le cadre d'études cliniques sur l'homme à l'issue d'un programme préclinique concluant. Ces études se déroulent en deux étapes successives : une étude pilote et une étude pivot chez une population atteinte d'un cancer ciblé comme indication pour le produit en développement.

Fort d'une évaluation préclinique positive, le NBTXR3 a déjà reçu l'autorisation de l'ANSM (Agence Nationale de Sécurité du Médicament, ex Afssaps) pour être testé dans 2 études cliniques, l'une chez des patients atteints d'un sarcome des tissus mous à haut risque et l'autre chez des patients avec des cancers de la tête et du cou localement avancés.

6.7.3 Deux indications oncologiques: études de Phase I (étude pilote) en cours

6.7.3.1 Phase I chez des patients atteints d'un sarcome des tissus mous à haut risque

La Société a décidé de mener sa première étude pilote sur le sarcome des tissus mous (STM) des membres et de la paroi du tronc à haut risque de récurrence au regard du besoin médical non satisfait important qu'il présente, les résultats actuels de la radiothérapie ne permettant des réponses complètes (« pathological response ») que dans 8% des cas et des réductions de volumes tumoraux non significatives (*source : D. Roberge et al. Radiotherapy and Oncology 97 (2010) 404-407*). Cette indication est un choix pour la preuve du concept du NBTXR3, 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 cm³ (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 cm³. 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 et la paroi du tronc, 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 à haut risque de récurrence 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.

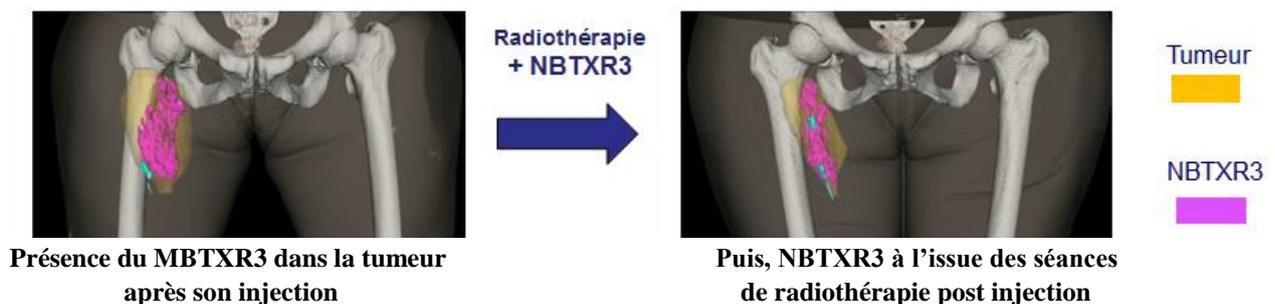
Cette étude Pilote, qui prévoit le recrutement de 27 à 30 patients d'ici le 30 septembre 2014, répartis en quatre groupes successifs, est menée dans deux centres anticancéreux dans le cadre de conventions de recherche biomédicale, l'une conclue avec l'Institut Gustave Roussy (IGR), un des centres européens de référence mondiale en matière de cancérologie, et l'autre avec l'Institut Bergonié à Bordeaux, centre d'excellence pour la recherche moléculaire et clinique des sarcomes des tissus mous (se reporter au descriptif des deux contrats figurant respectivement aux paragraphes 22.3.1 et 22.3.2 du présent Document).

L'étude définit quatre volumes de NBTXR3 à tester. A chaque escalade de volume, un comité d'experts externes revoit les données de tolérance. Recruté en novembre 2011, le premier patient a reçu NBTXR3 en injection intratumorale et le protocole complet de radiothérapie standard en phase préopératoire, ainsi que l'intervention chirurgicale et le contrôle de cicatrisation. Cinq autres patients ont été traités à ce premier niveau de volume du NBTXR3 complétant ainsi le premier palier. Le deuxième niveau de volume a aussi inclus six patients et a été finalisé avec succès.

Les données de cette première étape du développement clinique ont confirmé la biodisponibilité intratumorale de NBTXR3 à long terme et une absence d'échappement des nanoparticules vers les tissus sains qui environnent la tumeur.

Un suivi spécifique très intéressant a démontré la permanence du produit tout au long de la radiothérapie (5 semaines) dans la masse tumorale, ce qui confirme la faisabilité de l'injection locale de NBTXR3 et la pertinence d'une unique administration chez le patient. Aussi, une injection a montré être suffisante pour atteindre cette longue permanence intratumorale dans tous les types histologiques et tailles tumorales des sarcomes traités. Et enfin, aucun effet secondaire de niveau 3 ou 4 n'a été constaté. Cette première partie du développement clinique constitue la preuve du concept de cette nouvelle approche thérapeutique chez l'Homme. Ces résultats intermédiaires ont fait l'objet d'une communication spécifique à un groupe d'experts cliniques des hôpitaux et de l'industrie pharmaceutique à Chicago (Etats-Unis) en juin 2013.

http://www.nanobiotix.com/en/wp-content/files_mf/1370204567Nanobiotix_June2013NanoXrayInterimresultsSTS.pdf



En conséquence, la Société a procédé à un élargissement de la population cible de l'essai et un amendement du protocole de recherche a été réalisé en octobre 2013. En effet, des patients avec un sarcome de la paroi du tronc pourront aussi être traités dans l'étude.

Le recrutement est très actif même si cette maladie est assez rare et le traitement des patients recrutés au troisième niveau de volume est en cours avec une très bonne tolérance du produit à ce jour.

Les données de sécurité et de tolérance à plus long terme, recueillies chez ces patients font partie du socle pour le lancement des autres études pilotes dans différentes indications de cancer.

6.7.3.2 Phase I (étude pilote) chez des patients atteints d'un cancer de la tête et du cou localement avancé

La deuxième cible du développement clinique de NBTXR3 avec radiothérapie est le carcinome de la tête et du cou localement avancé, chez des patients âgés pour lesquels des nouvelles thérapies sont d'une grande nécessité. En effet, les cancers très évolués de la bouche et la première partie du pharynx constituent un défi majeur; la chimio-radiothérapie est le traitement standard avec un taux de rechute ultérieure très élevé. Cette rechute de la maladie se produit sur le site primitif de la tumeur et sur les ganglions lymphatiques du cou. Du point de vue local, la perméabilité des voies digestives et respiratoires doit être assurée même

indépendamment de l'évolution de la maladie ailleurs. C'est sur cet aspect essentiel de la conservation des fonctions du carrefour aéro-digestif que NBTXR3 pourrait jouer un rôle thérapeutique important.

En juin 2013, la Société a obtenu l'autorisation de l'ANSM pour conduire l'"*Essai clinique de phase I avec escalade de doses, du produit NBTXR3 activé par radiothérapie conformationnelle avec modulation d'intensité (IMRT) chez des patients atteints d'un carcinome épidermoïde localement avancé de la cavité buccale ou de l'oropharynx.*"

Les objectifs principaux pour les deux schémas d'administration programmés (injection intra-artérielle ou intratumorale) sont:

- Déterminer les doses recommandées (RD) et les toxicités précoces limitant la dose du NBTXR3.

Les objectifs secondaires sont:

- Évaluer la toxicité et le profil de tolérance du NBTXR3,
- Évaluer le taux de réponse complète de NBTXR3 par imagerie (IRM),
- Évaluer la durée de survie sans progression de la maladie (locale et générale) de NBTXR3,
- Évaluer la faisabilité de l'administration locale par injection intratumorale (IT) ou intra-artérielle (IA) lente, du NBTXR3, et
- Caractériser le profil cinétique du NBTXR3 administré par injection intratumorale ou intra-artérielle avant activation par radiothérapie conformationnelle avec modulation d'intensité (IMRT).

Les patients éligibles seront âgés de 70 ans et plus. Ceux dont l'âge est compris entre 65 et 70 ans seront également éligibles en cas de contre-indication à la chimiothérapie.

Un total de 24 patients environ, par schéma d'administration (IT ou IA) est attendu, soit un total de 48 patients à traiter. NBTXR3 sera injecté soit par voie intra-artérielle, soit par voie intratumorale, puis sera activé par radiothérapie conformationnelle avec modulation d'intensité (IMRT) conformément à la pratique médicale (70Gy), avec un début 24h après l'implantation.

Cette étude est menée à l'Institut Curie à Paris pour sa première étape (se reporter au descriptif du contrat figurant au paragraphe 22.4 du présent Document). Une fois que des données de sécurité seront connues pour les premiers patients qui reçoivent du NBTXR3 et radiothérapie sans aucun autre médicament anticancéreux associé, la deuxième partie de ce développement sera étendue à d'autres centres et réalisée en combinaison avec la chimiothérapie ou d'autres anticancéreux .

Le recrutement des patients est en cours. La Société considère cette indication d'un grand intérêt stratégique parce qu'elle représente une modalité thérapeutique qui dans le cas de réponse positive au produit, exclut une chirurgie très invalidante dans ce contexte. Aussi, l'administration par des deux voies d'abordage tumorale élargie l'utilisation locale et permettrait une personnalisation de l'usage de NBTXR3 adaptée à la singularité des patients.

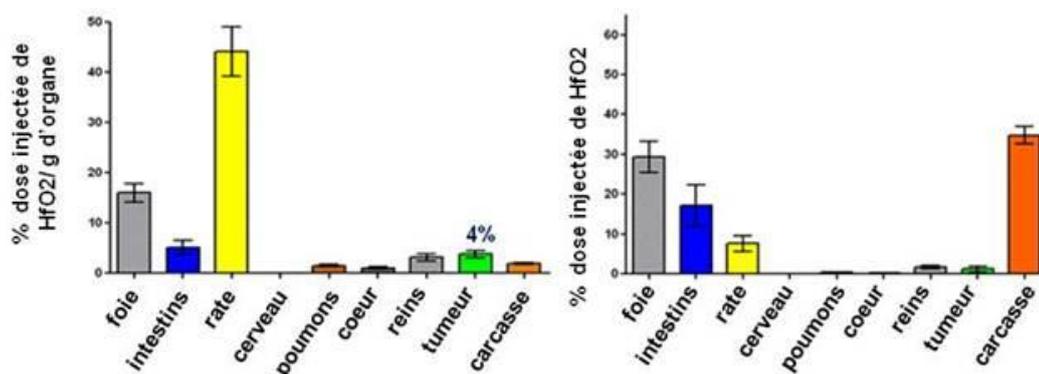
Au cours des prochains mois et sous réserve de l'accord de l'ANSM, le programme clinique de la Société pourrait être élargi à une troisième indication, les cancers primitifs et secondaires du foie (HCC, métastases) dans la cadre d'un projet ayant reçu le soutien financier de la Bpifrance (se reporter au chapitre 12 ci-après).

6.8 NBTX-IV : un produit pour les cancers avec une invasion locorégionale

Second produit issu de la plateforme NanoXray, le produit NBTX-IV est une suspension aqueuse stérile de nanoparticules cristallines. 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. Son développement préclinique a été initié en juin 2013.

6.8.1 La biodistribution du produit NBTX-IV et son biodisponibilité dans la structure tumorale

La biodistribution du produit NBTX-IV a été évaluée sur des souris porteuses d'une xénogreffe de modèle de tumeur d'adénocarcinome pulmonaire humain (NCI-H460-Luc2). Après une seule injection intraveineuse, les nanoparticules NBTX-IV présentent une biodisponibilité intratumorale satisfaisante avec un pourcentage de la dose injectée par gramme de tumeur qui permet une efficacité anticancéreuse très prometteuse (résultats ci-dessous). Aussi, NBTX-IV s'accumule dans d'autres organes principalement dans le foie et la rate comme cela était attendu. Ces deux organes faisant partie du système réticulo-endothélial impliqué dans la captation des nanoparticules circulant dans le sang. Il est important de noter que le produit n'est pas présent dans le cerveau, ce qui a confirmé l'absence de son passage à travers la barrière hémato-encéphalique.

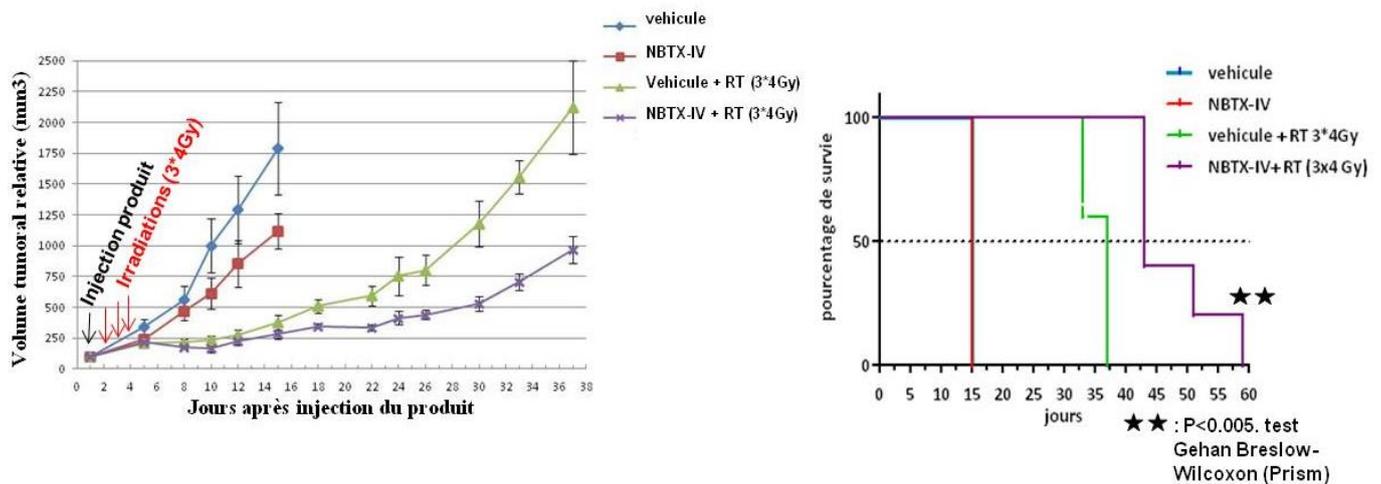


Biodistribution du produit NBTX-IV chez la souris porteuse d'une xénogreffe d'adénocarcinome pulmonaire humain: le hafnium est quantifié dans les tissus par dosage ICP-MS, après injection intraveineuse

6.8.2 Etude de l'efficacité anticancéreuse du NBTX-IV

La figure ci-dessous présente les résultats d'une étude d'efficacité anti-tumorale conduite sur des souris greffées avec le modèle d'adénocarcinome pulmonaire NCI-H460-Luc2. L'activation de NBTX-IV par une source de rayons X 200KVp, 24 heures après une injection intraveineuse du produit, démontre une efficacité anti-tumorale remarquable.

Cette efficacité anti-tumorale est associée à une inhibition de la croissance tumorale ainsi qu'à une prolongation significative de la survie des animaux. Par ailleurs, aucune toxicité locale ou systémique n'a été observée.



Efficacité anticancéreuse : souris porteuses du modèle NCI-H460-Luc2 (adénocarcinome pulmonaire humain) traitées par NBTX-IV ou du glucose stérile, irradiées ou non.

L’irradiation a été délivrée avec une radiothérapie fractionnée (12Gy en 3 fractions de 4 Gy) à partir d’un irradiateur de rayons X - 200KVp. La première session de radiothérapie a eu lieu 24h après injection du produit, la seconde et la troisième 48 et 72h post-injection, respectivement.

Le retard de croissance tumorale a démontré l’efficacité supérieure du traitement NBTX-IV et radiothérapie comparé à la radiothérapie seule (courbes violet et vert respectivement). Une prolongation significative de la survie des animaux est montrée par la courbe de Kaplan-Meier (courbe à droite).

6.8.3 Etude de la tolérance du produit NBTX-IV

Une étude pour évaluer la tolérance du produit NBTX-IV a été effectuée en injectant de manière répétée le produit chez des souris immunocompétentes. L’injection du produit a été réalisée selon deux protocoles:

- une injection chaque jour durant 5 jours (5 injections au total) ou,
- une injection tous les deux jours pendant 5 jours (3 injections au total).

Dans les conditions de l’étude, après les injections intraveineuses du produit NBTX-IV, aucun signe de toxicité local ou systémique n’a été observé chez les animaux traités comparés au groupe contrôle.

L’ensemble de ces résultats constituent une base solide de validation non clinique. NBTX-IV est par ailleurs l’objet d’une collaboration avec le National Cancer Institute aux Etats-Unis (NCL) qui enrichie les connaissances sur la caractérisation physico-chimique du produit. Elle permettra aussi la réalisation des évaluations précliniques notamment pour étayer le dossier réglementaire pour la demande d’un IND.

6.9 NBTX TOPO: un produit pour les indications de radiothérapie postopératoire

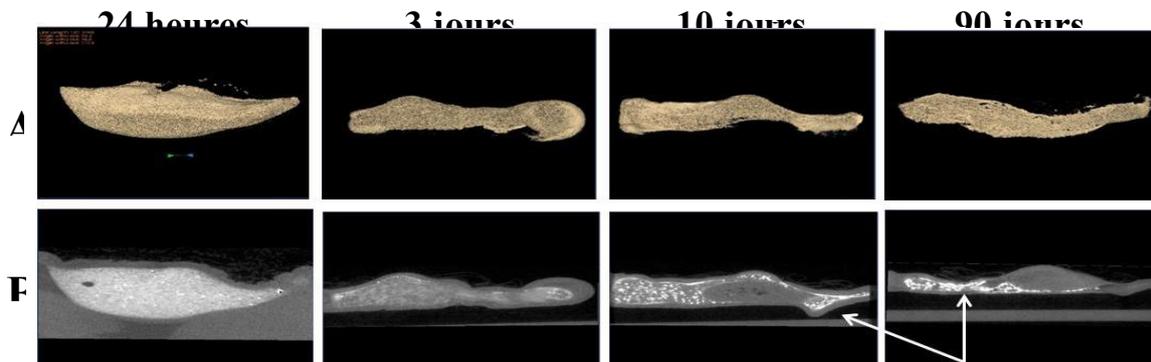
Troisième produit issu de la plateforme NanoXray, le produit NBTX-TOPO est constitué de nanoparticules NanoXray dans un système implantaire en gel. Il a été conçu pour être directement appliqué dans le « lit tumoral », à l'issue d'un acte chirurgical d'ablation de tumeur. Il pourrait préparer ainsi la cavité tumorale à la radiothérapie postopératoire (adjuvante) et permettre de mieux détruire les cellules cancéreuses résiduelles (non enlevées par la chirurgie).

Ce produit unique recèle pour la première fois une double compétence : détruire plus efficacement les cellules cancéreuses restantes après chirurgie et permettre un affinage de la localisation du lit tumoral due à sa radio-opacité. En effet, NBTX-TOPO permettrait la localisation de la cavité tumorale pour un ciblage d'une plus grande précision des rayons X exactement sur le site d'intérêt. Son développement préclinique a démarré en décembre 2013.

6.9.1 Etude de la délimitation et persistance du produit NBTX-TOPO dans la cavité tumorale

Le produit NBTX-TOPO est conçu pour être déposé sur le lit tumoral, avant sa fermeture chirurgicale. Au cours du temps, la modification de la structure du système implantaire en gel détermine le dépôt des nanoparticules sur les parois de la cavité tumorale.

La figure ci-dessous montre la délimitation et la persistance des nanoparticules dans la cavité tumorale après le dépôt du produit NBTX-TOPO pendant une chirurgie d'ablation tumorale. La modification du système implantaire au cours du temps permet le dépôt des nanoparticules sur les parois de la cavité, où elles persistent au moins 90 jours.



Images par micro-tomographie informatisée (μ CT-scan) obtenues 24 heures, 3 jours, 10 jours et 90 jours après implantation du produit NBTX-TOPO dans la cavité laissée par la résection d'une tumeur colorectale (HCT 116), chez la souris.

A. Reconstitutions 3D du volume occupé par les nanoparticules sur le lit tumoral.

B. Images μ CT-scan correspondantes. Les flèches blanches indiquent la présence des nanoparticules sur le lit tumoral.

La délimitation du lit tumoral devrait permettre une meilleure définition du volume cible lors de la radiothérapie postopératoire (les nanoparticules NanoXray sont radio-opaques) et améliorer l'efficacité du traitement local du cancer par radiothérapie.

Le produit NBTX-TOPO est destiné notamment à quelques types de cancer du sein, cancers pulmonaires opérables, des métastases vertébrales et les sarcomes des tissus mous à localisation rétropéritonéale. NBTX-TOPO intéressera potentiellement l'ensemble des indications de radiothérapie postopératoire.

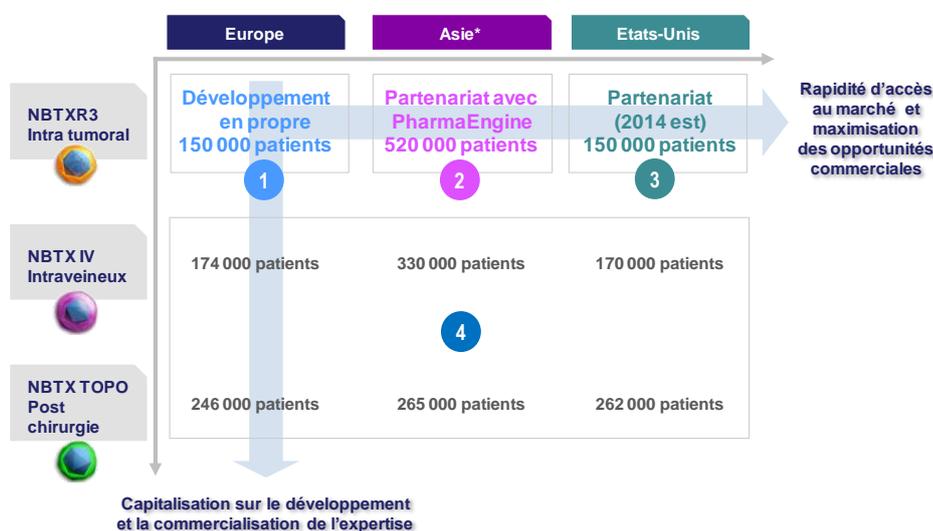
Le NBTX-TOPO a bénéficié de l'expérience et des approches technologiques déjà utilisées pour le NBTXR3 ce qui d'un point de vue réglementaire, présente un avantage en termes de développement non clinique et de coût puisque les essais précliniques de NBTXR3 constituent un socle solide du programme toxicologique. De ce fait, la Société pourrait envisager la finalisation de l'étape préclinique réglementaire d'ici fin 2014.

6.10 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 comme produit prioritaire alors que NBTX IV et NBTX TOPO, actuellement en phase d'évaluation préclinique, constituent des relais de croissance à moyen terme.

Dans un premier temps, les efforts de la Société sont concentrés exclusivement sur le développement clinique du NBTXR3 dans différentes indications afin d'obtenir rapidement des données cliniques qui ouvriront la voie pour l'obtention du marquage CE, basées sur les résultats des études pivots. Dans le même temps, en vue d'accélérer le développement sur les régions Asie et Etats-Unis, la Société s'appuiera sur des partenariats avec des acteurs locaux.

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. A la suite des 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 d'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 deux 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 pilotes dans les 18 mois qui suivent la signature du partenariat. Les principaux termes de ce partenariat sont décrits au paragraphe 22.4 du présent Document.

Dans ce contexte, PharmaEngine est dans l'attente de l'autorisation réglementaire pour débiter le premier essai pilote chez des patients avec un cancer rectal localement avancé, dont l'étude sera mise en place courant le premier trimestre 2014.

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 pour adresser 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.

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€ (contrevalueur 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.

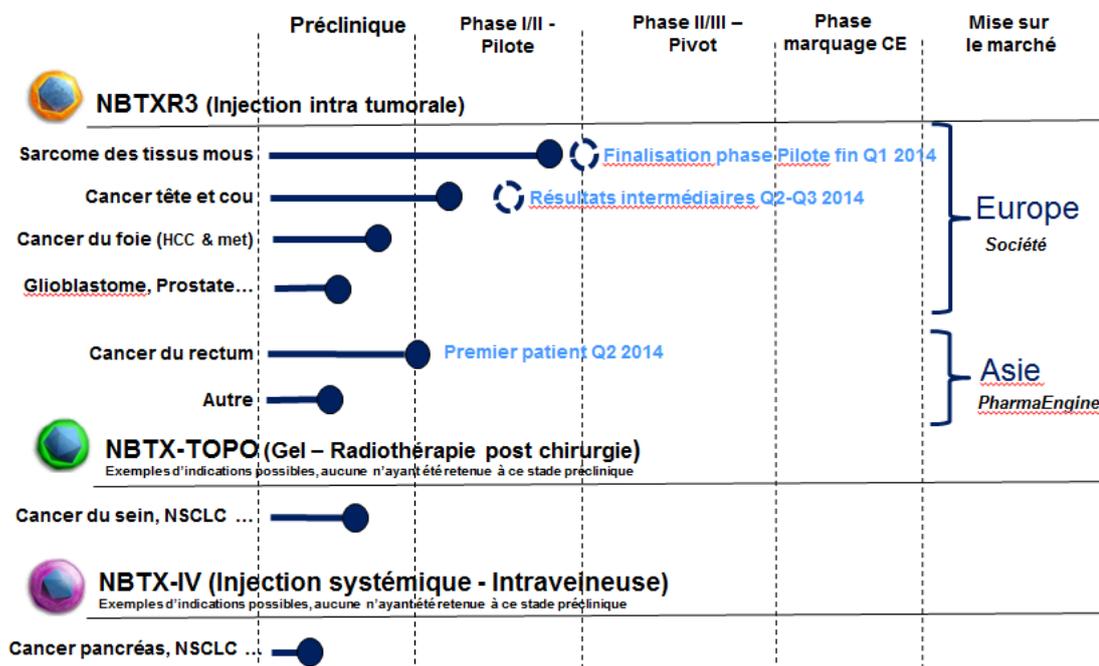
Cette stratégie mise en place par Nanobiotix vise à optimiser l'usage de ses ressources avec un développement important et rapide, une prise de risque limitée sur les territoires en dehors de l'Europe, et un modèle de revenus qui permettrait de générer du chiffre d'affaires dans un délai court avec une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

6.10.1 D'autres indications cibles à envisager de façon prioritaire

A ce jour, la stratégie clinique qui sera mise en place directement par Nanobiotix à l'horizon 2016, prévoit un programme d'études pilotes couvrant les indications prioritaires suivantes 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 qui devrait pouvoir être initiée d'ici la fin 2014, voire plusieurs en fonctions des ressources financières disponibles. A ce jour, il est prévu que l'étude pivot porte sur les cancers primitifs ou secondaires du foie ou des cancers de la tête et du cou.

Il est cependant à noter que si l'étude pilote en cours portant sur le sarcome des tissus mous n'est à ce stade destinée qu'à constituer une « preuve de concept », en cas d'obtention de résultats très prometteurs, il pourrait être alors envisagé d'entreprendre une étude pivot sur cette première indication oncologique.

Synthèse de l'état d'avancement du programme clinique



Chacune des nouvelles études pilotes à engager sera réalisée au sein de 2 ou 3 centres de recherche clinique, alors que les études pivot ultérieures seront pour leur part 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.

Prochaines communications attendues

1er semestre 2014

- Finalisation de l'étude clinique de phase Pilote (I/II) sur le sarcome des tissus mous ;
- Traitement du 1^{er} patient en Asie par PharmaEngine, étape constitutive d'un paiement de milestone ;
- Annonce du choix d'indication à porter en Phase Pivot (II/III)

Second semestre 2014

- Résultats intermédiaires de l'étude clinique de phase Pilote (I/II) sur le cancer tête et cou ;
- Point d'étape sur la signature d'un nouveau partenariat industriel.

6.11 ORGANISATION DE LA SOCIETE

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

Nanobiotix compte 40 collaborateurs encadrés par un management complémentaire et très expérimenté ainsi que par un comité consultatif composé de personnalités faisant référence dans leur domaine.

6.11.1.1 Un management de qualité

La direction de la Société compte des profils particulièrement expérimentés.



Laurent LEVY, Ph.D., Co-fondateur, 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 de vingt ans. 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. Laurent est le Vice-président de l'ETPN, où il s'engage à promouvoir la nanomédecine pour en faire un enjeu crucial auprès des pouvoirs publics et à mettre les Petites et Moyennes Entreprises (PMEs) au 1er plan de ce secteur.



Philippe MAUBERNA, Directeur administratif et financier: Expert en direction et développement de projets financiers et opérationnels de l'industrie pharmaceutique, entre autres pour Astellas Pharma, MitryChem ; il a conduit de nombreux projets en France comme à l'international, notamment de par la mise sur le marché de plusieurs produits. Il a évolué au sein de start-up et de PME innovantes, dont il a accompagné les phases clés de création et de développement. Consultant, il a délivré un conseil stratégique à plusieurs laboratoires pharmaceutiques en phase de développement. Titulaire d'un ISG-INSEAD, Philippe a rejoint Nanobiotix en mai 2013 dans la perspective de mise sur le marché de nos produits ainsi que pour accompagner la stratégie de croissance de Nanobiotix à l'international.



Elsa BORGHI, MD, Directeur du développement et des affaires médicales: 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 d'Aventis, puis Sanofi. 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 a démarré sa carrière 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. Diplômée de l'Université de Cordoba- School of Medicine en 1984, elle 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., Directeur 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 Muehlenweg est co-auteur de plus de 17 publications et 2 brevets. Il est membre du Pharma Licensing Club of Germany (Pharmalizenclub). 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, Directeur 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 de Médicaments finlandaise, 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'EMA 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 où elle était responsable des inspections BPF / BPC partout dans le monde, les inspections de contrôle de qualité de laboratoire en Afrique et elle a également représenté l'OMS dans diverses formations au niveau mondial. De 2007 à 2010, elle a été consultante privée dans le domaine BPF / BPL / BPC. En tant que consultante Maija a enseigné à l'École de Conformité Réglementaire pour le ministère de la Santé Italien et a effectué 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. Maija 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 et le contrôle de production de la Société.



Agnès POTTIER, Ph.D., Directeur de la Discovery et de la recherche non clinique: 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 ».



Mikaela DIMITRIU, Ph.D., Directeur de la recherche clinique: Mikaela a rejoint l'équipe de Nanobiotix en décembre 2012, après 20 ans de coordination et management des opérations cliniques en R&D dans l'industrie pharmaceutique (Cis Bio International, Pierre Fabre Oncologie) et CROs (Quintiles, ICON) pour le développement de médicaments de la phase I à la phase IV en Oncologie et Anti-Infectieux. Elle a démarré carrière en 1990 au CEA de Saclay sur des essais phase I sur des marqueurs tumoraux. Puis elle a développé et managé des protocoles de phases II à IV avec des agents de chimiothérapie (IV et orale) des combo chimio & radiothérapie. Elle a par la suite, occupé des fonctions de Directeur de Projet et Formateur : en essais cliniques et thérapeutique oncologique pour spécialiser les ARCs et les PMs pour différents laboratoires pharmaceutiques, les dernières années en tant que directeur-associé et directeur de l'unité d'Oncologie en charge de la supervision et de la planification des activités, formation, budgets et personnel de 64 projets de phase I à IV concernant 16 molécules en Oncologie pour un partenariat clef avec les laboratoires Lilly à travers le monde, ses responsabilités incluant le développement stratégique et la priorisation des études jusqu'à la mise sur le marché. Mikaela est titulaire d'un doctorat en oncologie spécialisé sur les proto-oncogènes obtenu au Mount Sinai School of Medicine, NY University en 1994, elle a complété sa formation par un Master en Pouvoirs des Décisions en avenir incertain et Gestion de la R&D au CNAM, Paris en 1997 et par un PMP à Londres en 2006.



Sarah GAUBERT, Directeur de la communication et des affaires publiques : titulaire d'une double formation en droit et en sciences politiques, Sarah a débuté sa carrière au sein du service juridique d'une association internationale de lutte contre le racisme (2002-2004). Elle a ensuite rejoint la sphère publique. Après un passage au Parlement Européen auprès d'un député français (2004-2005), elle a successivement conseillé les Ministres de l'Education et de la Recherche (2005-2007) de la Santé et des Sports (2007-2010) et enfin des solidarités et de la cohésion sociale (2010-2011), pour leur communication à l'égard des élus et leurs relations avec le Parlement français. En 2011, elle rejoint le cabinet du Président de la République, en tant que conseiller technique chargé au sein du pôle politique, parlementaire et Outre-mer, de suivre les relations avec le Sénat et le Parlement Européen. Dès 2012, elle crée sa société de conseil en communication stratégique et rejoint Nanobiotix en juillet 2013, pour prendre la tête de la Direction de la Communication et des Affaires publiques nouvellement créée.

6.11.2 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 :

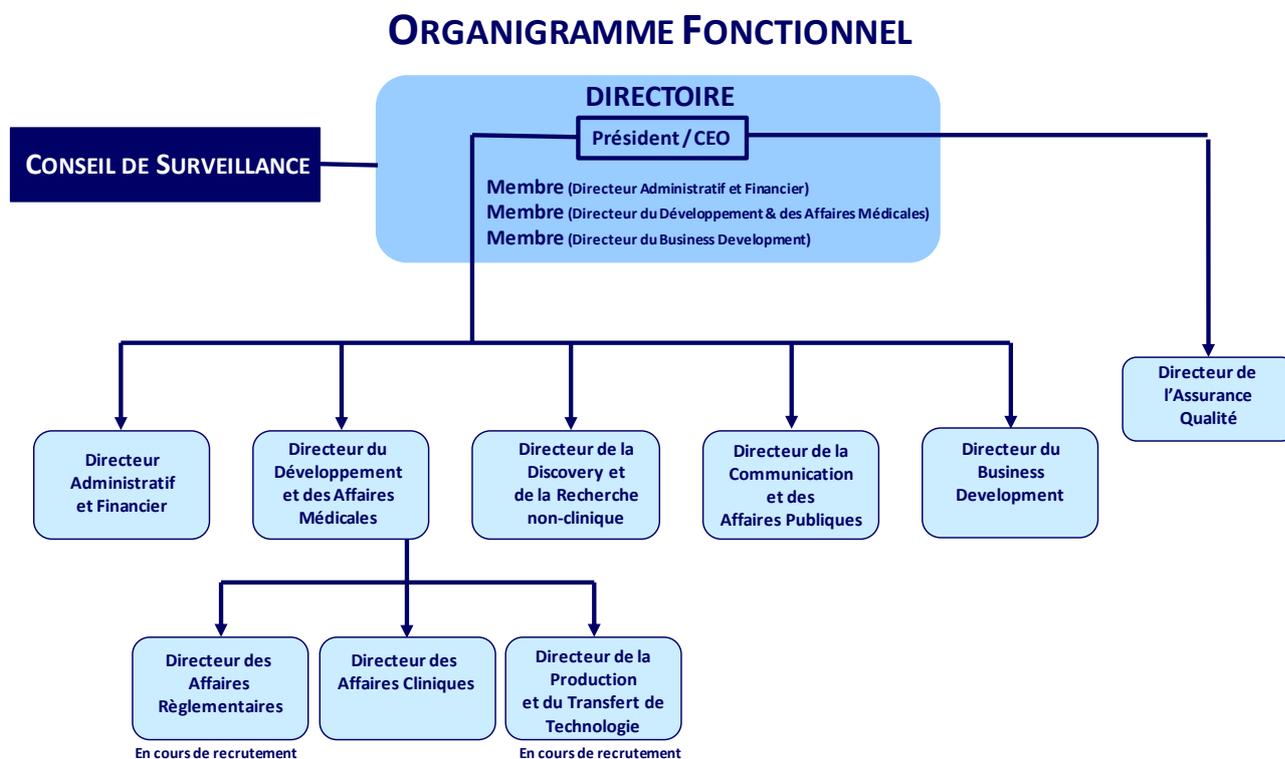
- **Jean Bourhis**, Responsable de la radiothérapie, Institut Gustave Roussy, France, Président de l'ESTRO,
- **Patrick Schöffski**, Oncologue, Hôpital Universitaire de Louvain, Belgique, Président du Conseil d'administration de la Division de Recherches Cliniques d'EORTC, Membre du Conseil d'administration 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. Une première réunion devrait se tenir en 2014, la Société ayant considéré plus pertinent en 2013 d'organiser des réunions consultatives avec des experts spécialisés en indications oncologiques spécifiques.

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.

6.11.3 Organigramme opérationnel

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



6.11.4 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 Discovery et de la recherche non clinique 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.

6.11.5 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 en collaboration avec la direction de la recherche clinique, 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.

Fort de son 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 agréés 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 services accréditée Bonnes Pratiques de Laboratoire et de Fabrication, dont les domaines d'expertise touchent le métabolisme, la pharmacocinétique, la bio analyse pour la médecine vétérinaire et humaine ;
- un laboratoire indépendant, accrédité Bonnes Pratiques de Laboratoire, 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 ci-après).

Pour la deuxième étape de cet essai clinique, une fois que la preuve de concept clinique fut obtenue, un deuxième centre d'investigation a été ouvert et la Société a établi une convention hospitalière avec l'Institut Bergonié (Bordeaux) (se reporter au paragraphe 22.3.2 ci-après).

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 6.13 du présent Document), 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.

6.11.6 La Direction de la Recherche Clinique

Le département de la recherche clinique a été structuré comme identité indépendante en décembre 2012. Il s'appuie sur les affaires médicales.

Le but ultime de la recherche chez l'Homme est d'améliorer la prise en charge et le traitement des patients, à tous les stades de la maladie. Les essais cliniques permettent d'évaluer l'efficacité et la tolérance de nouveaux traitements avant de pouvoir les proposer à tous les patients concernés.

Les missions et objectifs du département sont la détermination de la stratégie de la recherche clinique dont Nanobiotix est le promoteur, la gestion de projets incluant la mise en œuvre de plans de gestion des risques, la gestion de budgets d'études complexes et des ressources associées (organisation, administration, gestion, contrôle, appui technico-réglementaire des essais cliniques), ainsi que la politique et les partenariats hospitaliers et académique en collaboration avec le business development.

Les objectifs opérationnels fondamentaux se résument ainsi:

- l'amélioration de la qualité des essais cliniques réalisés en établissements de santé,
- l'accélération des recrutements des patients dans les essais,
- l'amélioration de la sécurité des patients inclus dans les essais cliniques, et
- l'optimisation des moyens dédiés à la recherche clinique.

Pour atteindre ces objectifs, le département s'appuie sur des collaborateurs multidisciplinaires:

- qui s'occupent des dépôts aux instances réglementaires, de la logistique, et du monitoring des essais cliniques promus par Nanobiotix qu'ils soient nationaux, européens ou internationaux;
- qui consacrent une partie de ses activités à la conception de la méthodologie des essais, la gestion des données, leur analyse et la publication de leurs résultats.

Nanobiotix sous-traite les activités :

- de monitoring 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 technologie, expertise scientifique, logistique de pharmacovigilance...). Les résultats et données 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, notamment aux publications sur la médecine oncologique.

Dans tous les cas, les études cliniques ont obtenu une validation réglementaire, suivent des protocoles scientifiques rigoureux, et respectent, selon les principes éthiques, l'intérêt des personnes soumises à la recherche médicale.

6.11.7 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.

Aussi, les affaires réglementaires ont établi la mise en place et le suivi de la pharmacovigilance (réglementations pour les médicaments) selon l'EMA (European Medicines Agency), la FDA et nationales françaises. Une coordination orchestrée de l'application des réglementations des dispositifs médicaux et des médicaments en relation avec la sécurité (safety) est aussi assurée par ce département.

6.11.8 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 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 (système de traitement des déviations). Le traitement des changements repose sur l'utilisation appropriée, en groupe, de méthodes et outils de la qualité (système de maîtrise du changement), 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

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. L'ordre et les objectifs sont définis par le Nanobiotix Quality Board et sont basés sur la criticité de sous-traitant ou de l'activité (analyse de risque). Ils sont approuvés lors de la Revue de Direction de Nanobiotix.

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.

Les documents critiques des essais non-cliniques et cliniques sont stockés selon les standards BPL/BPC dans une salle d'archivage à l'accès limité.

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). La documentation CMC (Chemistry, Manufacturing and Control) sera établie et intégrée au dossier de demande de mise sur le marché.

6.11.9 Production du NBTXR3

La production de NBTXR3 est sous-traitée chez un fabricant 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). Dans cet établissement pharmaceutique, Nanobiotix loue une salle blanche dédiée pour la production de NBTXR3. 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.

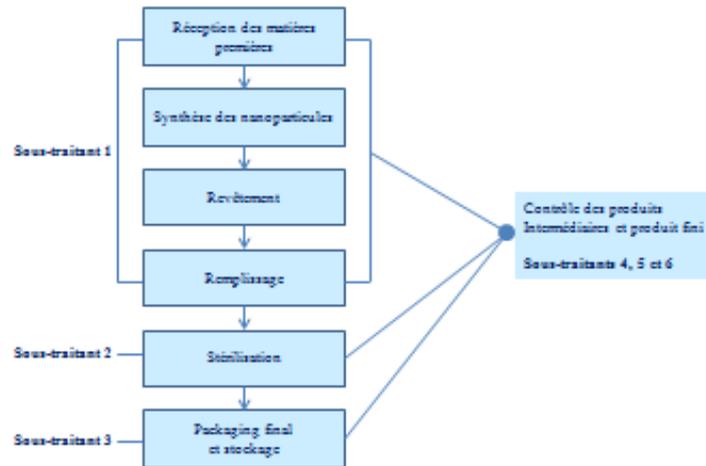
Le produit est ensuite envoyé chez un second sous-traitant de fabrication BPF (sous-traitant 2 dans le schéma présenté ci-dessous) pour la stérilisation finale par le rayonnement gamma.

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 du site d'investigation). Le sous-traitant 3 est aussi en charge des études de stabilité de NBTXR3 réalisées selon les protocoles définis par Nanobiotix.

Le produit fini est caractérisé par des spécifications prédéfinies, dont le contrôle est réalisé chez plusieurs sous-traitants BPF (sous-traitants 4, 5 et 6 dans le schéma présenté ci-dessous) et en accord avec les méthodes analytiques validées.

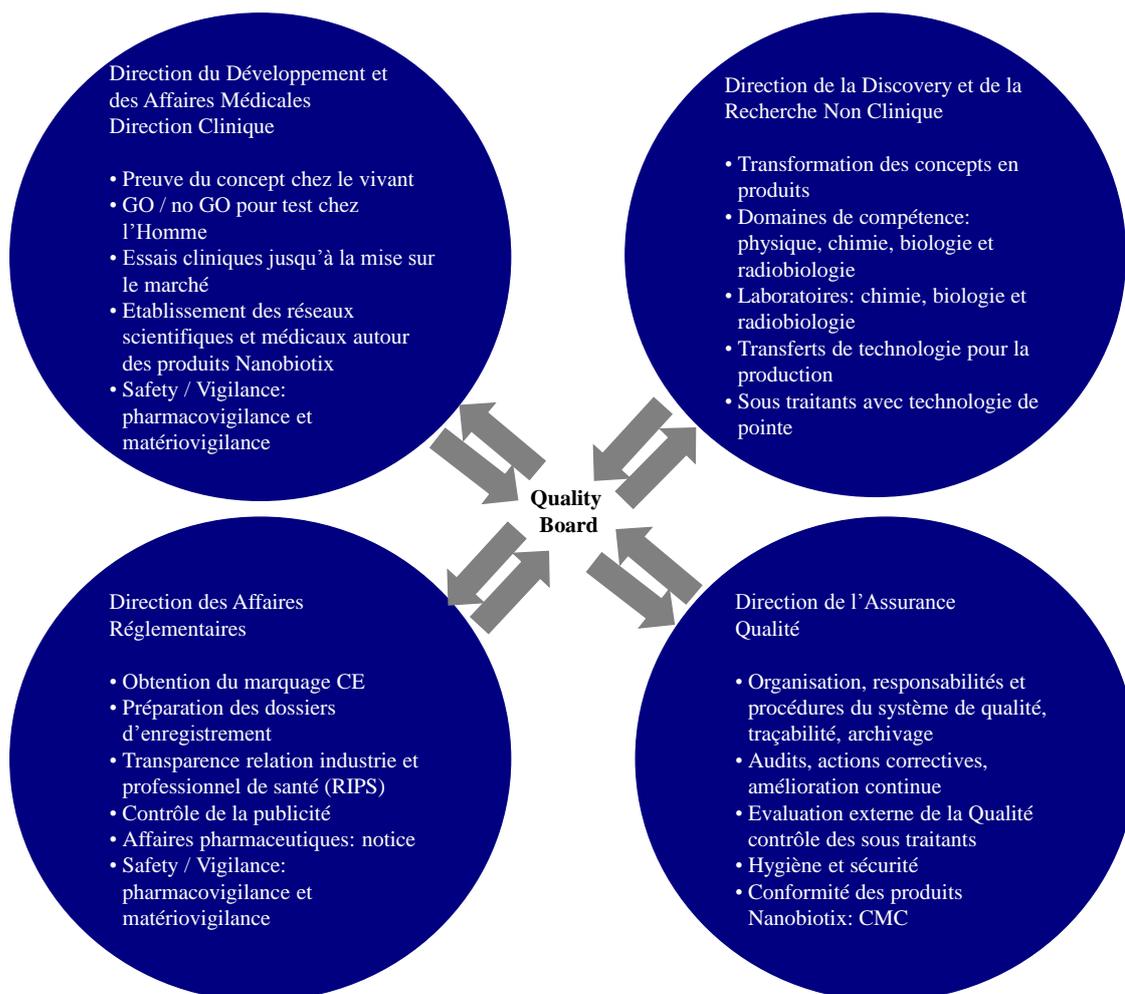
Le délai moyen pour la fabrication du produit fini, mis en œuvre lors d'une campagne de production, est de l'ordre de 12 et 14 semaines. L'étape analytique pour la caractérisation complète du produit fini s'étend typiquement sur 8-10 semaines additionnelles.

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



6.12 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

6.13 LE CADRE REGLEMENTAIRE

6.13.1 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 sont testées), 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.

6.13.2 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 deux études pilotes (phase I) de NBTXR3, la première depuis août 2011 et la deuxième commencée au troisième trimestre de 2013.

6.13.3 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).

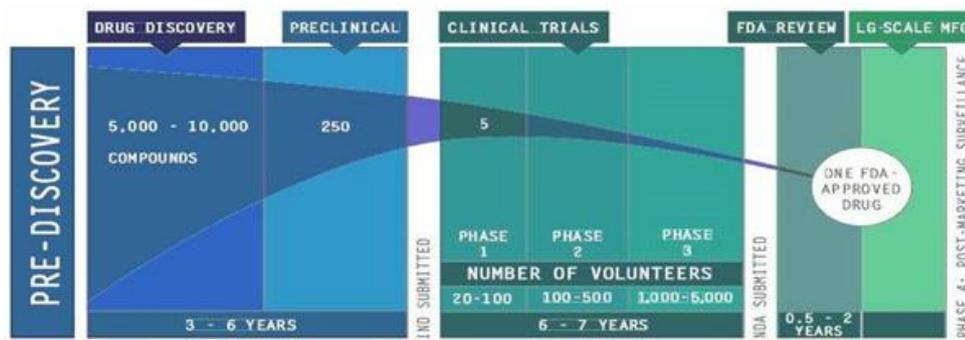
Le développement clinique suivra 3 phases de recherche différentes dont les objectifs sont clairement définis. Elles se succéderont afin d'obtenir la démonstration d'un bénéfice clinique significatif chez des patients atteints d'un type spécifique de cancer (phases II et III). Ceci permettrait l'obtention 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.

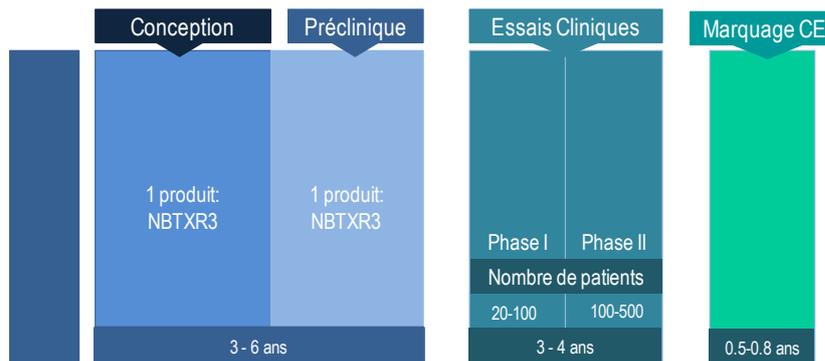
Le tableau ci-dessous met en exergue de manière schématique les différences des voies du développement clinique d'un médicament et du dispositif médical NBTXR3. Le temps est raccourci de manière avantageuse pour NBTXR3, ainsi que le nombre d'étapes du processus d'un dispositif médical. L'ensemble détermine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



6.13.4 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** (février 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.

http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2013/08/WC500147874.pdf

http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2013/02/WC500138390.pdf

http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2013/03/WC500140351.pdf

FDA

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

<http://www.fda.gov/downloads/medicaldevices/deviceregulationandguidance/guidancedocuments/ucm348890.pdf>

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, USINES ET EQUIPEMENTS

La Société ne détient aucune propriété immobilière.

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 (Cancérogène, 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 ci-dessus relatif aux « Risques industriels ».

9 EXAMEN DU RESULTAT ET DE LA SITUATION FINANCIERE

Dans le cadre de son 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, 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 ci-après sont établis sur la seule base des comptes établis en normes IFRS.

9.1 SITUATION FINANCIERE

9.1.1 Analyse du compte de résultat

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

Les produits des activités ordinaires de la Société ont évolué comme suit :

En €	Exercice 2012	Exercice 2011	30/06/2013 (6 mois)	30/06/2012 (6 mois)
Cession de licence	74 153	0	92 236	0
		0		0
Chiffre d'affaires	74 153	0	92 236	0
Subventions	176 875	237 717	58 413	79 957
Crédit Impôt Recherche	718 660	1 122 597	513 080	386 162
Autres	920		2 722	
Autres produits de l'activité	896 455	1 122 597	574 215	466 119
Total des produits des activités ordinaires	970 608	1 360 314	666 451	466 119

La Société a perçu dans le cadre de son contrat conclu en août 2012, avec la société taïwanaise PharmaEngine, un « up-front payment » de 1MUSD (se reporter au chapitre 22 du présent Document). Considérant que cet up-front payment rémunère l'engagement de Nanobiotix à s'impliquer ultérieurement dans le bon déroulement du contrat, il a été décidé de reconnaître ce produit linéairement entre la date de signature du contrat et la date prévisionnelle de commercialisation sur la zone concernée. Un produit de cession de licence a donc été comptabilisé en 2012 ainsi qu'au 1^{er} semestre 2013.

Concernant les autres revenus d'exploitation, le crédit impôt recherche (CIR) en baisse de 1 122 597 € en 2011 à 718 660 € en 2012 résulte de l'encaissement durant le premier semestre 2012 d'une nouvelle avance remboursable d'Oséo à hauteur de 1 M€, venant minorer l'assiette de calcul du CIR sur l'exercice considéré. Dès le 1^{er} semestre 2013, le produit relatif au CIR a retrouvé un niveau plus proche des montants historiques. La Société a reçu le remboursement des créances de CIR 2011 et 2012 au cours de l'année suivant la clôture des exercices concernés.

9.1.1.2 *Charges opérationnelles*

9.1.1.2.1 *Dépenses de recherche et de développement*

Ces frais comprennent notamment :

- les frais de personnel affectés à la recherche et au développement des trois produits issus de la plateforme NanoXray ;
- les frais d'études précliniques et clinique de Phase I (pilote) relatifs au NBTXR31 ;
- 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, l'ensemble de ses dépenses de recherche et développement (R&D) engagées à ce jour ont été comptabilisées en charges, la Société considérant que la faisabilité technique de ses projets de développement ne sera 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.

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

En €	Exercice 2012	Exercice 2011	30/06/2013 (6 mois)	30/06/2012 (6 mois)
Achats et sous traitance	2 072 777	3 103 821	1 417 883	1 201 038
Charges de personnel	2 146 500	1 986 250	1 285 428	1 017 359
Amortissements et provisions	92 738	122 620	36 021	53 064
Total des frais de Recherche et Développement	4 312 015	5 212 691	2 739 332	2 271 461

- a) Achats et sous-traitance : le total des dépenses de R&D s'établit respectivement à 4 312 015 € et 5 212 691 € au titre des exercices clos les 31 décembre 2012 et 2011. La baisse est principalement due à une diminution du poste « achats et sous-traitance » résultant de la fin du traitement en septembre 2012 du 1^{er} groupe de patients recrutés. Puis, suite à la reconnaissance par un comité d'expert de la sécurité du produit, l'inclusion d'un second groupe de cinq patients a été engagée dès novembre 2012 conduisant à retrouver au 1^{er} semestre 2013, un niveau de dépenses de sous-traitance supérieur à celui du 1^{er} semestre 2012.
- b) Charges de personnel :
Les charges sont restées relatives stable de 2011 à 2012 mais ont sensiblement progressé au cours du 1^{er} semestre 2013 sous l'effet d'un effectif dédié à la R&D passé de 13 collaborateurs fin 2012 (contre 11 fin 2011) à 16 au 30 juin 2013 et de la charge IFRS 2 relative à la valorisation des BSPCE.
- c) Amortissements et provisions : Leur évolution est peu significative sur la période présentée. Ce poste concerne principalement les amortissements du matériel dédié à la recherche.

9.1.1.2 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'est établi comme suit au cours de la période présentée :

En €	Exercice 2012	Exercice 2011	30/06/2013 (6 mois)	30/06/2012 (6 mois)
Locations, honoraires et autres charges	863 044	512 540	1 075 778	229 366
Charges de personnel	492 346	521 079	574 113	319 966
Amortissements et provisions	4 835	74 986	158 816	28 690
Total des frais généraux	1 360 225	1 108 605	1 808 707	578 022

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 2011 et 31 décembre 2012. Cette hausse est pour l'essentiel imputable à l'apparition de coûts inhérents au nouveau statut de société cotée. La très forte progression constatée au 30 juin 2013 traduit à la fois le coût des contraintes liées à la cotation (honoraires juridiques et comptables notamment) ainsi que celui du renforcement de la structure de gouvernance de l'entreprise, à la mise à jour d'une étude de marché confiée à un cabinet extérieur et enfin, à des prestations d'intérim et de recrutement liées à la préparation du renforcement de la structure.
- la progression des charges de personnel constatée au cours du 1^{er} semestre 2013 reflète la progression des effectifs des équipes administratives et comptables ainsi que celles liées à la production et aux affaires médicales passés de 18 collaborateurs fin 2012 (contre 19 fin 2011) à 22 au 30 juin 2013 ainsi qu'au versement d'une indemnité relative au départ d'un membre du directoire.
- Et enfin, l'évolution du poste « amortissements et provisions » est en grande partie imputable aux provisions pour risques de litiges prudhommaux qui ont sensiblement évolué au cours de la période présentée. Celui provisionné fin 2011 a été réglé au cours de l'exercice 2012 alors qu'un nouveau est apparu au cours du 1^{er} semestre 2013 conduisant à doter une nouvelle provision à hauteur de 133,8 K€ représentant 50% du risque encouru.

9.1.1.3 Formation du résultat net

9.1.1.3.1 Produits et charges financières

Concernant le résultat financier, la perte nette annuelle s'est creusée pour passer de 19,3 K€ au titre de 2011 à 99,2 K€ en 2012 sous l'effet notamment :

- d'une augmentation de la charge d'intérêt d'environ 46,2 K€ (essentiellement relative au traitement IFRS des avances remboursables OSEO-Anvar et OSEO) traduisant l'augmentation des avances remboursables dont dispose la Société ;
- d'une perte de change nette en progression de près de 22,1 K€ imputable au paiement en dollars de l'up front dans le cadre du partenariat Pharma Engine ;
- d'une baisse de près de 11,5 K€ des revenus de placements de la trésorerie sous l'effet de la consommation progressive de cette dernière au cours de la période.

En revanche, au 30 juin 2013, le produit financier net s'élève à 10,0 K€ du fait notamment d'un résultat de change non significatif et surtout d'une augmentation très sensibles des revenus de trésorerie, conséquence

mécanisme du placement du produit net de l'augmentation de capital réalisée fin octobre 2012 à l'occasion de l'introduction en bourse de la Société.

9.1.1.3.2 Impôts sur les sociétés

Compte tenu des déficits constatés au cours de la période présentée, la Société n'a pas enregistré de charge d'impôt sur les sociétés.

La Société disposait de déficits fiscaux indéfiniment remboursables d'un montant total de 24 787 K€ au 31 décembre 2012 et 19 358 K€ au 31 décembre 2011.

9.1.1.3.3 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 0,65 € au 31 décembre 2012 et à 0,68 € au 31 décembre 2011 après ajustement lié la division par cinq de la valeur nominale des actions décidée par l'assemblée générale du 4 mai 2012 (soit 3,42 € par actions avant ajustement).

Au 30 juin 2013, la perte par action s'est élevée à 0,40 € contre 0,32 € au 30 juin 2012.

9.1.2 Analyse du bilan

9.1.2.1 Actifs non courants

Les actifs non courants nets, composés des immobilisations incorporelles, corporelles et financières, s'élevaient respectivement à 484 728 € et 580 464 € les 31 décembre 2012 et 2011, puis ont été portés à 542 172 € au 30 juin 2013.

En €	Exercice 2012	Exercice 2011	30/06/2013 (6 mois)	30/06/2012 (6 mois)
Immobilisations incorporelles	0	6 515	14 550	0
Immobilisations corporelles	416 126	510 787	459 548	416 126
Immobilisations financières	68 602	63 162	68 615	68 602
Total des actifs non courants	484 728	580 464	542 712	484 728

La diminution constatée entre 2011 et 2012 résulte d'un niveau d'investissements (matériel technique principalement) d'un montant inférieur à celui des dotations de l'exercice. En revanche, au cours du 1^{er} semestre 2013, en vue de la prochaine campagne de production devant être engagée au cours du second semestre, la Société a notamment acquis deux réacteurs de cristallisation et une centrifugeuse pour un montant total de 93 K€.

9.1.2.2 Actifs courants

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 la baisse de la créance du CIR entre les 31 décembre 2011 et 2012 pour les raisons expliquées au paragraphe 9.1.1.1 ci-dessus l'augmentation très significative du poste « crédit impôt recherche » entre le 31 décembre 2009 et le 31 décembre 2011. L'augmentation de ce poste au 30 juin 2013 s'explique par le fait que la créance 2012 n'a été remboursée qu'après la clôture du 1^{er} semestre qui du coup, cumulait le montant au 31 décembre 2012 avec celui de la créance de CIR comptabilisé au titre des six premiers mois de l'exercice 2013, soit 513 080 €.

En €	Exercice 2012	Exercice 2011	30/06/2013 (6 mois)	30/06/2012 (6 mois)
Personnel et comptes rattachés		87	15 725	185
Crédit d'impôt recherche	718 660	1 122 597	1 231 740	1 508 759
Taxe sur la valeur ajoutée	343 995	171 780	164 691	155 988
Charges constatées d'avance	107 006	87 807	158 558	96 540
Subventions à recevoir		38 888		128 059
Autres créances	6 949	13 173	28 600	10 314
Total des autres actifs courants	1 176 610	1 434 332	1 599 314	1 899 844

Pour leur part, les postes d'actifs financiers et de trésorerie ont évolué comme suit sur la période présentée.

En €	Exercice 2012	Exercice 2011	30/06/2013 (6 mois)	30/06/2012 (6 mois)
Trésorerie et équivalent de trésorerie	12 361 473	898 523	8 083 926	968 922
Total actifs financiers et trésorerie	12 361 473	898 523	8 083 926	968 922

Leur évolution résulte dans une large mesure de l'effet conjugué de la consommation de trésorerie liée aux activités opérationnelles et aux flux nets dégagés par les activités de financement dont notamment l'augmentation de capital réalisée à l'occasion de l'introduction en bourse de la Société fin octobre 2012.

En €	Exercice 2012	Exercice 2011	30/06/2013 (6 mois)	30/06/2012 (6 mois)
Flux net de trésorerie lié aux activités opérationnelles	(3 785 750)	(4 873 240)	(3 988 506)	(2 906 699)
Flux net de trésorerie lié aux activités d'investissement	(49 510)	4 945 523	(118 991)	(6 154)
Flux net de trésorerie lié aux activités de financement	15 298 210	177 373	(170 051)	2 983 252
Variation de trésorerie sur la période	11 462 950	249 656	-4 277 548	70 399

9.1.2.3 *Capitaux propres*

L'évolution 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 d'une étude pilote d'une part, et d'autre part, des variations positives liées aux levées de fonds réalisées au cours de la période présentée dont l'introduction en bourse en octobre 2012. Se reporter au point 10.1.3 ci-après.

En €	Exercice 2012	Exercice 2011	30/06/2013 (6 mois)	30/06/2012 (6 mois)
Capitaux propres	10 696 542	925 533	6 819 862	(790 063)

9.1.2.4 *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.

Jusqu'au 30 juin 2013, la Société a bénéficié au total de quatre aides remboursables dont une OSEO-ANVAR obtenue en 2004 et intégralement remboursée à fin 2011. Les trois aides OSEO encore en cours à cette date sont les suivantes.

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 des exercices 2011 et 2012 ainsi qu'au cours du 1^{er} semestre 2013, la Société a remboursé les échéances prévues au contrat, pour un montant respectif total de 45 000 € (l'échéance du 31 décembre 2011 ayant été appelée dans les premiers jours de janvier 2012), 165 000 € et 90 000 €.

- (ii) En cas de cessions de licences ou de commercialisation, la Société s'est engagée à verser à OSEO, au plus tard le 31 mars de chaque année et à compter du 1^{er} janvier 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 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 des exercices 2011 et 2012 ainsi qu'au cours du 1^{er} semestre 2013, la Société a remboursé les échéances prévues au contrat, pour un montant respectif total de 37 500 € (l'échéance du 31 décembre 2011 ayant été appelée dans les premiers jours de janvier 2012), 187 500 € et 75 000 €.

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 ». L'intégralité du montant, soit 1.000.000 €, a été encaissé le 30 avril 2012.

En cas de réussite du programme, la Société remboursera à OSEO la somme de 1.000.000 € en 16 trimestrialités de 62 500 € chacune à compter du 31 décembre 2014.

En cas de cessions de licences ou de commercialisation, la Société s'est engagée à verser à OSEO, au plus tard le 31 mars de chaque année et à compter du 1^{er} janvier 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 €, en 16 trimestrialités de 15 625 € chacune à compter du 31 mars 2014.

9.1.2.5 *Passifs courants*

Le poste se décompose comme suit.

En €	Exercice 2012	Exercice 2011	30/06/2013 (6 mois)	30/06/2012 (6 mois)
Provision - Part courante		48 365	133 829	48 365
Dette financière - Part courante	360 313	295 443	348 361	1 827 086
Dettes fournisseurs	279 358	399 822	408 557	275 263
Dettes fiscales et sociales	613 622	599 173	701 719	561 498
Autres dettes	906 840	71 808	783 842	159 626
Total des passifs courants	2 160 133	1 414 612	2 376 308	2 871 838

La principale évolution des passifs courants constatée entre 2011 et 2012 est relative au poste « Autres dettes » passé de 71,8 K€ fin 2011 à plus de 906,8 K€ fin 2012. Cette très forte progression résulte pour l'essentiel du produit constaté d'avance relatif à l'encaissement de 1 MUSD (soit une contrevalleur d'environ 710 K€) reçu le 21 août 2012 dans le cadre du partenariat signé avec la société Taïwanaise PharmaEngine le 6 août 2012) et dont le montant au bilan diminue au fur et à mesure de sa comptabilisation en chiffre d'affaires. Au 30 juin 2013, le solde du produit constaté d'avance s'élève à 645,4 €.

Concernant les autres postes :

La provision pour risques liée à un litige prudhommal comptabilisé fin 2011 à hauteur de 50% du risque alors encouru a été utilisée à hauteur de 20 K€ courant 2012 dans le cadre de règlements intervenus suite à une condamnation de la société. La partie non utilisée de la provision et reprise pour 28 K€ correspond à des risques estimés au mieux de la connaissance des litiges en cours à l'occasion de la précédente clôture.

Au 30 juin 2013, une provision pour litige a été constituée à hauteur de 133,8 K€ (se reporter au 9.1.1.2.2).

L'augmentation des dettes financières est relative à la part courante (moins d'un an) des aides OSEO suite au versement d'une aide supplémentaire courant 2012. Le montant est demeuré inchangé au 1^{er} semestre 2013 (à l'impact de l'actualisation IFRS près)

Les dettes fournisseurs ont peu évolué sur la période alors que dans le même temps, les dettes fiscales et sociales connaissent une augmentation de 14,3% au cours du 1^{er} semestre 2013 après une relative stabilité entre 2011 et 2012. Cette hausse est notamment attribuable à l'évolution des effectifs qui après une stabilité entre 2011 et 2012, sont passés de 31 collaborateurs fin 2012 à 38 au 30 juin 2013.

9.2 RESULTAT D'EXPLOITATION

9.2.1 **Facteurs importants, y compris les événements inhabituels ou peu fréquents ou les nouveaux développements, influant sensiblement sur le revenu d'exploitation de l'émetteur, en indiquant la mesure dans laquelle celui-ci est affecté.**

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.

9.2.2 **Lorsque les états financiers font apparaître des changements importants du chiffre d'affaires net ou des produits nets, expliciter les raisons de ces changements.**

Néant

9.2.3 **Mentionner toute mesure ou tout facteur de nature administrative, économique, budgétaire, monétaire ou politique ayant influé sensiblement ou pouvant influencer sensiblement, de manière directe ou indirecte, sur les opérations de l'émetteur.**

Néant à ce jour.

10 TRESORERIE ET CAPITAUX

10.1 SOURCE ET MONTANT DES FLUX DE TRESORERIE

A cours de la période présentée, les flux nets de trésorerie se présentent comme indiqué dans le tableau ci-dessous.

Nanobiotix SA - Normes IFRS (en €)	Exercice 2012	Exercice 2011	30 06 2013	30 06 2012
	12 mois audités	12 mois audités	6 mois examen limité	6 mois examen limité
Capacité d'autofinancement	-4 699 299	-4 786 943	-3 658 972	-2 285 401
Variation du besoin en fond de roulement lié à l'activité	913 549	-86 297	-329 534	-621 298
Flux net de trésorerie lié aux activités opérationnelles	-3 785 750	-4 873 240	-3 988 506	-2 906 699
Flux net de trésorerie lié aux activités d'investissement	-49 510	4 945 523	-118 991	-6 154
Flux net de trésorerie lié aux activités de financement	15 298 210	177 373	-170 051	2 983 252
Flux net de trésorerie	11 462 950	249 656	-4 277 547	70 399

10.1.1.1 Flux de trésorerie liés aux activités opérationnelles

La consommation nette de trésorerie liée aux activités opérationnelles se décompose principalement en la capacité d'autofinancement dégagée sur la période et la variation du besoin en fond de roulement.

Nanobiotix SA - Normes IFRS (en €)	Exercice 2012	Exercice 2011	30 06 2013	30 06 2012
	12 mois audités	12 mois audités	6 mois examen limité	6 mois examen limité
Résultat net	(5 330 896)	(5 246 578)	(4 279 261)	(2 522 182)
Elimination des amortissements et provisions	146 533	197 616	206 254	101 249
Charges et produits calculés liés aux paiements en actions	451 196	266 256	407 632	125 809
Autres charges et produits calculés	33 868	7 288	6 403	9 724
Charges et produits financiers	29 637	(11 525)		
Capacité d'autofinancement	-4 699 299	-4 786 943	-3 658 972	-2 285 401
Variation du besoin en fond de roulement lié à l'activité	913 549	-86 297	-329 534	-621 298
Flux net de trésorerie lié aux activités opérationnelles	-3 785 750	-4 873 240	-3 988 506	-2 906 699

Au cours des exercices 2011 et 2012, la capacité d'autofinancement est restée à un niveau relativement proche. En revanche, celle dégagée au 1^{er} semestre 2013 est sensiblement supérieure à celle au 30 juin 2012, les fonds levés par la Société en octobre 2012 à l'occasion de son introduction en bourse lui ayant permis d'accélérer ses dépenses de développement. Se reporter 9.1.1.2.1 ci-dessus.

Les principaux postes expliquant la différence avec le résultat net sont à la fois les dotations aux amortissements et provisions constatés ainsi que la charge calculée liée aux paiements en actions passée de 266,2 K€ en 2011 à 451,2 K€ en 2012 puis à 407,6 K€ au 30 juin 2013. L'évolution de cette charge non décaissable est liée à l'émission en 2012 de plusieurs plans de Bons de Souscription d'Actions et de Bons Créateurs d'Entreprise attribuées aux dirigeants ainsi qu'aux membres du conseil de surveillance (se reporter au paragraphe 21.1.4 ci-après).

En revanche, la variation du besoin en fond de roulement présente un profil différent d'une année sur l'autre. Alors que le besoin en fond de roulement s'était creusé de 86,3K€ en 2011 ce dernier a été réduit très

sensiblement au cours de l'exercice 2012. Sa diminution de 913,5 K€ est en grande partie imputable au produit constaté d'avance relatif à l'encaissement de 1 MUSD (soit une contrevaletur d'environ 710 K€) reçu le 21 août 2012 dans le cadre du partenariat signé avec la société Taïwanaise PharmaEngine le 6 août 2012). Puis au cours du 1^{er} semestre 2013, le besoin en fond de roulement a de nouveau augmenté, à hauteur de 329,5 K€ sous l'effet notamment d'une hausse de 422,7 K€ du poste « autres actifs courants » imputable à la créance de CIR comprenant à la fois celle relative au 1^{er} semestre 2013 et le montant relatif à l'exercice 2012 dont le remboursement n'a été obtenu qu'en août 2013.

Ainsi, au cours de la période présentée, la consommation nette de trésorerie imputable aux activités opérationnelles s'est élevée respectivement à 4 873,2 K€ au titre de 2011, 3 785,8 K€ au titre de 2012 et 3 988,5 € sur les six premiers mois de l'exercice 2013.

10.1.1.2 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.

Nanobiotix SA - Normes IFRS (en €)	Exercice 2012	Exercice 2011	30 06 2013	30 06 2012
	12 mois audités	12 mois audités	6 mois examen limité	6 mois examen limité
Investissements de l'exercice	(45 391)	(60 023)	(118 979)	(4 503)
Cessions d'immobilisations	1 321			
Variation des actifs financiers	(5 440)	(21 000)	(13)	(1 652)
Flux net de trésorerie lié aux activités d'investissements relatif aux activités opérationnelles	(49 510)	(81 023)	(118 991)	(6 154)
Autres actifs financiers		5 026 546		
Flux net de trésorerie lié aux activités d'investissements relatif à la gestion de trésorerie		5 026 546		
Flux net de trésorerie lié aux activités d'investissements	(49 510)	4 945 523	(118 991)	(6 154)

Comme expliqué au paragraphe 5.2 du présent Document, 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 pour accompagner l'évolution des effectifs passé de 31 collaborateurs fin 2010 à 37 au 30 juin 2013.

L'augmentation des actifs financiers en 2011 concerne 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 dégagé en 2011 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. Alors que fin 2010, les montants placés en dépôts à terme s'élevait à 5 000 K€ (hors intérêts courus), ces dépôts sont arrivés à terme et ont été consommés dans le cadre du financement de l'activité opérationnelle.

10.1.2 Flux de trésorerie liés aux activités de financement

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 avances remboursables OSEO ;
- 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.

L'évolution sur la période présentée du flux net de trésorerie lié aux activités de financements a été la suivante.

Nanobiotix SA - Normes IFRS (en €)	Exercice 2012	Exercice 2011	30 06 2013	30 06 2012
	12 mois audités	12 mois audités	6 mois examen limité	6 mois examen limité
Augmentation de capital	16 895 977	14 700		1 021 743
Emission de BSA	38 500			
Frais relatifs au projet d'introduction en bourse	(2 088 554)			(340 965)
Nouveaux emprunts - Avances remboursables	1 000 000	343 648		1 000 000
Remboursements d'emprunts - Avances remboursables	(352 500)	(192 500)	(165 000)	(197 500)
Nouvel emprunt obligataire				1 499 974
Acquisition d'actions propres	(1 109 062)		(1 021 105)	
Cessions d'actions propres	913 849		1 016 055	
Intérêts financiers	(29 637)	11 525		
Flux net de trésorerie lié aux activités de financement	15 268 573	177 373	(170 051)	2 983 252

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€ (hors impact de l'actualisation relative au retraitement IFRS) correspondant au solde de la seconde aide OSEO et un total de remboursement de 192,5 K€.

L'exercice 2012 a été principalement marqué par l'introduction en bourse de la Société en octobre 2012 à l'occasion de laquelle une augmentation de capital d'un produit brut de 14 170 K€ a été dégagée et le remboursement en actions d'un emprunt obligataire de 1 500 K€ émis au 1^{er} semestre 2012 a été constaté. La Société a par ailleurs encaissé au avril 2012 une nouvelle avance remboursable notifiée en novembre 2011 à hauteur de 1 000 K€ et a décaissé des échéances de remboursements inhérents à d'autres aides OSEO à hauteur de 352,5 K€.

Puis au cours du 1^{er} semestre 2013, le flux net s'établit à (170,1) € principalement relatif à des remboursements d'aides OSEO pour 165 K€ et un flux net de 5, 1 K€ relatif au solde des acquisitions d'actions propres.

10.2 RESTRICTION A L'UTILISATION DES CAPITAUX

A l'exception des dépôts de garantie comptabilisés en actifs financiers non courants pour un montant total de 68,6 € au 30 juin 2013, la Société n'est confrontée à aucune restriction quant à la disponibilité de ses capitaux.

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. Le second produit, « NBTX-IV », issu de la plateforme technologique NanoXray fait l'objet d'une collaboration avec le Nanotechnology Characterization Laboratory (NCL), organisme dépendant du National Cancer Institute (NCI). Le NCL va mettre en place des études de caractérisation précliniques du produit NBTX-IV dont les résultats permettront à Nanobiotix d'étayer son dossier de soumission IND (Investigational New Drug) auprès de la U.S. Food and Drug Administration (FDA).

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 6.5).

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 a doublé la capacité de sa ligne de production pour son produit NBTXR3 sur l'année 2013. 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 ainsi comptabilisé au titre des exercices 2012 et 2011 s'établit respectivement à 4.312.015 € et 5.212.691 €.

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, préférentiellement en oncologie, couvrant notamment des nanoparticules magnétiques utilisables en diagnostic et en thérapie ainsi que des nanotransporteurs utilisables en thérapie encapsulant des agents photosensibilisants.

A ce jour, le portefeuille de propriété intellectuelle de la Société comprend 14 familles de brevets (dont une co-détenue, 4 non encore publiées et 2 détenues à travers des contrats de licences exclusives et mondiales) que l'on peut scinder en deux selon les domaines concernés.

Concernant **la technologie NanoXray** - couvrant les concepts, les produits et l'utilisation des nanoparticules activées par des radiations ionisantes, la Société est titulaire de 9 familles de brevets en pleine propriété dont 6 sont publiées et détaillées dans le tableau récapitulatif du portefeuille-brevets au paragraphe 11.2.2.1 ci-après.

Concernant des **domaines autres que la technologie NanoXray** :

- a) La Société est titulaire d'une famille de brevets en pleine propriété 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 ;
- b) La Société est aussi titulaire d'une famille de brevets détenue en copropriété avec le Centre National de la Recherche Scientifique (CNRS) concernant une méthode de suivi de la libération de molécules actives par des liposomes.
- c) Une autre famille de brevets déposée par la Société concernant de nouvelles applications de nanomédecine n'est pas encore publiée.

Le détail de ces 4 familles de brevets publiées dont les deux faisant l'objet de licences (se reporter au paragraphe 11.3.2.2 ci-après), concernant d'autres domaines de la nanotechnologie est présenté au paragraphe 11.2.2.2 ci-après.

De nouvelles demandes de brevets sont déposées régulièrement avec en moyenne un dépôt par an depuis 2008.

Nanobiotix possède 4 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 nouvelles technologies 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 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.

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 de propriété intellectuelle de 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 » sur lequel la Société concentre ses activités, mais également par d'autres brevets déposés par la Société.

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

(3 familles de brevets relatives à la technologie NanoXray ont été déposées en 2013 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	Publiée ⁽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) CA, MX, ZA, HK, IL, AU, CN, JP, IN and KR En vigueur ⁽⁶⁾ : US, BR
2	Nanoparticules comprenant un élément de ciblage intracellulaire, préparation et utilisation de celles-ci.	5 novembre 2004	Publiée en tant que : WO 2006/051198 Délivré: FR Délivré: JP En vigueur : US, EP
3	Nanoparticules inorganiques, préparation et utilisations de celles-ci.	5 juin 2008	Publiée en tant que : WO 2009/147214 Délivré: ZA, NZ, CN, MO En vigueur : AE, AU, BR, CA, 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	Publiée en tant que : WO 2011/003999 Délivré : ZA, NZ En vigueur : AE, AU, BR, CA, CN, DZ, EA, EG, EP, HK, ID, IL, IN, JP, KR, MA, MX, SG, US, TH,
5	Systèmes de délivrance de nanoparticules, préparation et utilisations de ceux-ci	31 janvier 2011	Publiée en tant que : WO 2012/104275 Entrées en phase nationale ou régionale réalisées en 2013 : EP, JP, AU, BR, CA, CN, EA, IL, IN, KR, UK, ZA
6	Nanoparticules comprenant un matériau métallique et de l'oxyde d'hafnium, préparation et utilisations de celles-ci.	16 décembre 2011	Publiée en tant que : WO 2013/087920

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; UK, Ukraine; 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.

La famille de brevets intitulée « *Systèmes de délivrance de nanoparticules, préparation et utilisations de ceux-ci* » décrit des liposomes thermosensibles utilisables en santé humaine encapsulant des nanoparticules présentant une charge électrostatique appropriée.

La famille de brevets intitulée « *Nanoparticules comprenant un matériau métallique et de l'oxyde d'hafnium, préparation et utilisations de celles-ci.* » décrit des nanoparticules utilisables en santé humaine. Ces nanoparticules sont constituées d'un cœur métallique (par exemple l'or) et recouvertes au moins en partie ou totalement par un oxyde métallique, préférentiellement par de l'oxyde d'hafnium. Ces nanoparticules offrent un ratio bénéfice / risque remarquable ; en particulier, elles permettent de potentialiser l'efficacité des

nanoparticules métalliques en préservant leurs propriétés intrinsèques tout en diminuant le risque de toxicité lors de leur utilisation.

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 des nanotransporteurs encapsulant des agents photosensibilisants pour le traitement du cancer ainsi qu'une méthode de suivi de la libération de molécules actives par des liposomes.

Les familles de brevets dont est titulaire Nanobiotix - incluant celle détenue en copropriété avec le Centre National de la Recherche Scientifique (CNRS) -, ou pour lesquelles elle dispose d'une licence exclusive, relatives aux autres nanoparticules activables par des sources d'énergie externes, sont mentionnées dans les trois 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	Publiée ⁽⁴⁾ en tant que : WO 2007/118884 Délivré ⁽⁵⁾ : EP (CH, LI, DE, ES, FR, GB, IE, IT, LU, MC, NL), EA, JP En cours de délivrance: CA En vigueur ⁽⁶⁾ : US

(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 autres familles de brevets détenues par Nanobiotix en copropriété, et publiées

Famille	Titre de la demande PCT ⁽¹⁾	Date de priorité ⁽²⁾	Statut ⁽³⁾
2	Méthode de suivi de la libération d'un produit d'intérêt par des liposomes à l'aide de nanoparticules superparamagnétiques	31 janvier 2011	Publiée ⁽⁴⁾ en tant que : WO 2012/104277 Entrées en phase nationale ou régionale réalisées en 2013 : US, JP En vigueur : EP

(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 « Méthode de suivi de la libération d'un produit d'intérêt par des liposomes à l'aide de nanoparticules superparamagnétiques » décrit une méthode mettant en œuvre une source d'énergie externe (champ magnétique) pour suivre la libération d'un produit d'intérêt par des liposomes thermosensibles.

(iii) 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	Publiée ⁽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	Publiée en tant que : WO 2004/067508 Délivré: US 7,364,754 En vigueur ⁽⁶⁾ : (EP 1675570 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 photodynamique 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, l'Institut Bergonié et l'Institut Curie (se reporter aux paragraphes 6.7.3 et au chapitre 22 du présent Document.

Nanobiotix a terminé le 31 octobre 2012 une collaboration entamée le 1^{er} novembre 2008 pour une durée de 4 ans, avec le consortium « SonoDrugs ». Ce projet réunissait au total 15 partenaires du secteur, des centres médicaux universitaires et des institutions universitaires dans toute l'Union Européenne. Le consortium « SonoDrugs » avait pour objectif le développement de nouveaux vecteurs médicamenteux nanoparticulaires qui pourraient 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 ci-après.

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.

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 sélective* ») 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 photo dynamique 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	Classes	Country	Status	Registration	Registration No.
	5, 10, 42, 44	FRANCE	Registered	11 MAY 2011	11/3830491
	5, 10, 42, 44	CHINA	Pending		
	5, 10, 42, 44	EUROPEAN UNION	Registered	09 NOV 2011	1102522
	5, 10, 42, 44	JAPAN	Pending		
	5, 10, 42, 44	RUSSIAN FEDERATION	Pending		
	5, 10, 42, 44	UNITED STATES	Registered	01 JAN 2013	1102522 / 4266230

Marque	Classes	Country	Status	Registration	Registration No.
Nanobiotix	5	BRAZIL	Pending		
	10	BRAZIL	Pending		
	42	BRAZIL	Pending		
	44	BRAZIL	Pending		
	5, 10, 42, 44	INDIA	Pending		
	5	SOUTH AFRICA	Pending		
	10	SOUTH AFRICA	Pending		
	42	SOUTH AFRICA	Pending		
	44	SOUTH AFRICA	Pending		
	5, 9, 42	FRANCE	Registered	24 MAR 2004	04/3281940
	5, 10, 42, 44	FRANCE	Registered	11 MAY 2011	11/3830478
	5, 10, 42, 44	SWITZERLAND	Registered	09 NOV 2011	1102523
	5, 10, 42, 44	CHINA	Pending		
	5, 10, 42, 44	EUROPEAN UNION	Registered	09 NOV 2011	1102523
	5, 10, 42, 44	ISRAEL	Pending		
	5, 10, 42, 44	JAPAN	Pending		
	5, 10, 42, 44	KOREA, REPUBLIC OF	Registered	12 APR 2013	1102523
	5, 10, 42, 44	RUSSIAN FEDERATION	Pending		
	5, 10, 42, 44	TURKEY	Registered	09 NOV 2011	1102523
5, 10, 42, 44	UKRAINE	Registered	09 NOV 2011	1102523	
5, 10, 42, 44	UNITED STATES	Registered	27 NOV 2012	1102523 / 4248032	

Marque	Classes	Country	Status	Registration	Registration No.
NanoXray	5, 10, 42, 44	FRANCE	Registered	11 MAY 2011	11/3830480
	5, 10, 42, 44	CHINA	Pending		
	5, 10, 42, 44	EUROPEAN UNION	Pending		
	5, 10, 42, 44	JAPAN	Pending		
	5, 10, 42, 44	RUSSIAN FEDERATION	Pending		
	5, 10, 42, 44	UNITED STATES	Registered	27 NOV 2012	1102537 / 4248033

Marque	Classes	Country	Status	Registration	Registration No.
NanoBiodrug	5, 9, 42	FRANCE	Registered*	24-mars-04	04/3281939

Marque	Classes	Country	Status	Registration	Registration No.
Nanobiotique	5, 9, 42	FRANCE	Registered	16-juli-04	04/3303512

* Note : En 2014, pas de renouvellement pour cette marque déposée

La Société est titulaire des domaines suivants :

nanobiotix.comfrnetorgeubiz
Date de création	26/07/2001	26/03/2007	26/07/2001	26/07/2001	10/05/2012	13/03/2013
Date d'expiration	26/07/2014	12/09/2014	26/07/2014	26/07/2014	31/05/2014	12/03/2014

nanoxray.netorgbiz
Date de création	18/03/2011	18/03/2011	13/03/2013
Date d'expiration	18/03/2014	18/03/2014	12/03/2014

	Nanomedtv.com	nanomedtv.org	nanomedicinetv.com	nanomedicinetv.org
Date de création	18/10/2010	18/10/2010	18/10/2010	18/10/2010
Date d'expiration	18/10/2014	18/10/2014	18/10/2014	18/10/2014

	nanomedicine-days.com	nanomedicine-day.com	nanomedicine-award.com
Date de création	07/04/2011	05/04/2011	03/06/2013
Date d'expiration	07/04/2014	05/04/2014	03/06/2014

12 TENDANCES

12.1 PRINCIPALES TENDANCES DEPUIS LA FIN DU DERNIER SEMESTRE CLOS LE 30 JUIN 2013

Informations relatives à l'activité

Tout au long du second semestre 2013, Nanobiotix s'est attaché à conforter son développement clinique.

Début juillet 2013, Bpifrance (ex OSEO) a attribué un financement de près de 9,0 M€ pour soutenir la mise en place d'un consortium NICE (Nano Innovation for CancEr) constitué de 5 partenaires (publics et privés) dont l'objectif est d'établir la première filière de nanomédecine en France. Nanobiotix est l'un de ces partenaires et, à ce titre, Bpifrance a décidé d'attribuer, sur cette enveloppe, 2,8 M€ directement à la Société au travers d'un programme d'Innovation Stratégique Industrielle (ISI) permettant d'accélérer le développement clinique et industriel de son produit NBTXR3 dans une troisième indication : le cancer du foie (carcinome hépatocellulaire). Le versement de cette aide qui se décompose en 0,3 M€ de subventions et 2,5 M€ d'avances remboursables sera réalisé en plusieurs fois, avec un premier versement de 1,6 M€ qui devrait intervenir sur le premier semestre 2014.

A travers l'ETPN (European Technology Platform of Nanomedicine), Nanobiotix est un des moteurs de la structuration de la nanomédecine au niveau européen et s'implique dans un premier exemple au niveau local avec le projet NICE.

En décembre, la Société a annoncé avoir, conformément à ses plans, sélectionné son nouveau produit NBTX-TOPO en vue de son développement pré-clinique, ce qui constitue une étape clé dans le développement du 3ème produit de la plateforme NanoXray. Ce produit unique recèle pour la première fois une double compétence : détruire plus efficacement les cellules cancéreuses restantes après chirurgie et permettre un affinage de la localisation des tumeurs. NBTX-TOPO intéressera potentiellement l'ensemble des indications de radiothérapie postopératoire.

Informations comptables

Le chiffre d'affaires réalisé au troisième trimestre 2013, retraité selon le référentiel IFRS, s'est établi à 46,4 K€ contre 27,7 K€ au 30 septembre 2012. Le chiffre d'affaire cumulé au cours des neuf premiers mois de l'exercice 2013 s'élève à 141,4 K€ contre 27,7 K€ au 30 septembre 2012.

Il correspond à la quote-part du paiement initial (« upfront payment ») perçu par la Société en août 2012 lors de la signature du contrat de licence signé avec la société taïwanaise PharmaEngine, et qui porte sur le développement et la commercialisation du NBTXR3 dans la région Asie-Pacifique.

Pour mémoire, PharmaEngine s'est engagée à verser un montant maximum de 56 millions de dollars, en fonction de la réalisation des différentes étapes de développement du programme clinique. Nanobiotix pourra en outre percevoir des royalties à deux chiffres sur les ventes de la région Asie-Pacifique.

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 ce jour, 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	27-mai-04	Renouvelé par le conseil de surveillance du 7 mars 2008, puis celui du 1er mars 2012 pour une durée de 4 ans à compter du 7 mars 2012
Elsa BORGHI	Membre du directoire	Directeur médicale / Responsable du développement	Néant	07-mars-08	Renouvelé par le conseil de surveillance du 1er mars 2012 pour une durée de 4 ans à compter du 7 mars 2012
Bernd MUEHLENWEG	Membre du directoire	Responsable du business development	Néant	22-mars-12	Nommé par le Conseil de surveillance réuni le 22 mars 2012 pour une durée de 4 ans
Philippe MAUBERNA	Membre du directoire	Directeur financier	Néant	28-août-13	Nommé par le Conseil de surveillance réuni le 28 août 2013 pour une durée de 4 ans

Les membres du directoire ont pour adresse professionnelle le siège social de la Société.

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
Christophe DOUAT	Vice président *	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
Alain Herrera	Membre	Néant	Président d'AOC (Alain Oncologie Consulting)	28 06 2013	Nomination à titre provisoire par le conseil de surveillance du 22 janvier 2013, puis ratifiée par l'assemblée du 28 juin 2013, (en remplacement de Thierry Chopin, démissionnaire) pour la durée du mandat restant à courir, soit jusqu'à l'AG devant approuver les comptes de l'exercice clos le 31/12/2017.
Anne-Marie GRAFFIN	Membre	Néant	Experte consultante pour l'industrie pharmaceutique	18 12 2013	Nomination à titre provisoire par le conseil de surveillance du 18 décembre 2013, puis ratifiée par l'assemblée du 28 juin 2013 (en remplacement de Cap Décisif représenté par Jérôme SNOLLAERT, démissionnaire, pour la durée du mandat restant à courir, soit jusqu'à l'AG devant approuver les comptes de l'exercice clos le 31/12/2017.

* Nomination en tant que vice-président décidée par le conseil de surveillance réuni le 2 juillet 2013 en remplacement de Monsieur Thierry CHOPIN démissionnaire.

Les adresses professionnelles des membres du conseil de surveillance sont les suivantes :

- Laurent CONDOMINE et Madame Anne-Marie GRAFFIN : siège social de la Société ;
- Christophe DOUAT, Medincell SA, 1 rue Charles Cros, 34830 Jacou ;
- Alain HERRERA chez AOC, 77 rue de Vaugirard 75006 Paris.

L'expertise et l'expérience en matière de gestion de ces personnes résultent de différentes fonctions salariées et de direction qu'elles ont précédemment exercées (se reporter au paragraphe 14.1.3).

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 (y compris par des organismes professionnels désignés).

Le conseil de surveillance en date du 18 décembre 2013 a par ailleurs nommé Monsieur Enno SPILLNER en tant que censeur. Cette nomination sera soumise à ratification par la prochaine assemblée générale.

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	DIAXONHIT
Christophe DOUAT (membre indépendant)	Président Administrateur Gérant	MEDINCELL SA GREENSHOOT Corp. GREAT NORTH Sarl
Alain HERRERA (membre indépendant)	Membre du conseil d'administration Membre du conseil d'administration Membre du conseil d'administration Gérant Gérant	IDDI (Belgique) Fondation AVEC Gustave Roussy Transfert AD Bio Consulting Alain Oncologie Consulting
Anne-Marie GRAFFIN (membre indépendant)	Administrateur Administrateur	VALNEVA SE Themis Bioscience GmbH

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	
Christophe DOUAT (membre indépendant)	Administrateur Administrateur Administrateur	ARTERIAL REMODELING TECHNOLOGIES E2MA SA GLUCOLIGHT Corp. (US)
Alain HERRERA (membre indépendant)	Néant	
Anne-Marie GRAFFIN (membre indépendant)	Administrateur Administrateur Administrateur Administrateur	SPMSD Espagne SPMSD Portugal SPMSD UK SPMSD Irlande

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.

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 Laurent 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 MedImmune. 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 PDG 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.



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).



Alain HERRERA bénéficie de 25 années d'expérience dans l'industrie pharmaceutique et plus particulièrement dans le marketing et le développement de médicaments en oncologie. Avant de créer sa propre société de consulting - Alain Oncologie Consulting (AOC), il a dirigé pendant dix ans la Division Oncologie de Sanofi-Aventis, dont il a été successivement Vice-président en charge de la stratégie mondiale et du développement en oncologie (2007-2008) et à la tête de la Franchise Oncologie Globale (1998-2007). Il a contribué à ce titre à l'enregistrement dans le monde entier de deux produits: Oxaliplatine (Eloxatine®) et Rasburicase (Fasturtec® / Elitek®), ainsi qu'à l'enregistrement du Docetaxel (Taxotere®) dans les indications gastrique et les indications tête et cou. Il a par ailleurs assuré différentes responsabilités au sein de l'industrie pharmaceutique : Président de Chiron Therapeutics Europe, Directeur général des Laboratoires Pierre Fabre Oncologie et Directeur de la plateforme Oncologie de Roger Bellon (Rhône Poulenc). Outre ces fonctions, le Dr. Herrera est, depuis 1991, Consultant Hématologue à l'hôpital Antoine Bécclère.



Anne-Marie GRAFFIN bénéficie de 20 ans d'expérience au sein de l'industrie pharmaceutique. Elle possède une double expertise en développement de projets d'accès au marché et en stratégie de croissance des entreprises de biotechnologie. Expert consultante pour l'industrie pharmaceutique depuis 2011, Anne-Marie GRAFFIN a préalablement exercé 5 ans chez ROC en tant que « chef de groupe international », puis 12 ans au sein de Sanofi Pasteur MSD avec des fonctions à la direction marketing France puis marketing stratégique Europe (Directrice Marketing Europe vaccins adulte), mais aussi des responsabilités de Direction (Directeur Exécutif « Business Management » puis Vice-Présidente Europe).

Par ailleurs, Enno SPILLNER, récemment nommé censeur par le conseil de surveillance, est président et directeur financier de la société de biotechnologie allemande cotée, 4sc AG, qui développe des molécules innovantes pour le traitement du cancer et des maladies auto-immunes. Sa solide expérience en finance et ses compétences en matière de stratégie de développement d'entreprises de biotechnologie se nourrissent également de son remarquable parcours. Il a ainsi notamment assuré les fonctions de directeur financier du fonds de capital-risque spécialisé en biotechnologies BioM AG, ainsi que la direction générale d'entreprises telles qu'ACTIPAC Biosystems GmbH et Munich innovative biomaterials.

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 ainsi que certains membres du conseil de surveillance sont actionnaires de la Société et/ou titulaires de valeurs mobilières donnant accès au capital de la Société (voir détail au paragraphe 17.2 ci-après).

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

Les tableaux ci-dessous sont présentés conformément à la « Recommandation AMF relative à l'information à donner dans les prospectus sur la rémunération des mandataires sociaux du 22 décembre 2008 ».

15.1.1 Rémunérations et avantages versés aux membres du directoire

Tableau n°1 : Synthèse des rémunérations et des BSPCE attribués à chaque dirigeant mandataire social

Tableau de synthèse des rémunérations et des BSPCE attribués à chaque dirigeant mandataire social		
	Exercice 2012	Exercice 2011
Laurent LEVY - Président du directoire		
Rémunération due au titre de l'exercice	174 417 €	167 571 €
Valorisation des BSPCE attribués au cours de l'exercice (1)	175 522 €	80 778 €
Valorisation des actions de performance attribuées au cours de l'exercice		
TOTAL	349 939 €	248 349 €
Abdel Kader BOUSSAHA (2)		
Rémunération due au titre de l'exercice	110 912 €	120 000 €
Valorisation des BSPCE attribués au cours de l'exercice (1)	131 816 €	61 031 €
Valorisation des actions de performance attribuées au cours de l'exercice (2)		
TOTAL	242 728 €	181 031 €
Elsa BORGHI		
Rémunération due au titre de l'exercice	147 774 €	143 000 €
Valorisation des BSPCE attribués au cours de l'exercice (1)	144 102 €	43 635 €
Valorisation des actions de performance attribuées au cours de l'exercice		
TOTAL	291 876 €	186 635 €
Bernd MUEHLENWEG		
Rémunération due au titre de l'exercice	159 840 €	Nommé le
Valorisation des BSPCE attribués au cours de l'exercice (1)	144 102 €	14 03 2012
Valorisation des actions de performance attribuées au cours de l'exercice		
TOTAL	303 942 €	- €
TOTAL	1 188 485 €	616 015 €

Il est rappelé que Monsieur Philippe MAUBERNA, actuel membre du directoire n'a été nommé qu'en août 2013 après avoir rejoint la Société en tant que directeur financier en mai 2013.

- (1) La méthode de valorisation est décrite aux notes 3.10 et 16 de l'annexe aux comptes établis selon le référentiel IFRS présentés au paragraphe 20.3.1 du présent Document. Les montants indiqués correspondent à la charge comptable totale qui s'étalent sur plusieurs exercices compte tenu des conditions d'exercice des plans de BSPCE ;
- (2) Monsieur BOUSSAHA a quitté ses fonctions de membre du directoire à compter du 22 janvier 2013.

Tableau N°2 : Tableau récapitulatif des rémunérations de chaque dirigeant mandataire social

Tableau récapitulatif des rémunérations de chaque dirigeant mandataire social				
	Exercice 2012		Exercice 2011	
	Montants dus	Montant versés	Montants dus	Montant versés
Laurent LEVY - Président du directoire				
Rémunération fixe annuelle (1)	120 000 €	120 000 €	120 000 €	120 000 €
Rémunération variable (2)	45 600 €	39 000 €	39 000 €	36 000 €
Rémunération exceptionnelle	- €	- €	- €	- €
Jetons de présence	- €	- €	- €	- €
Avantages en nature (assurance GSC)	8 817 €	8 817 €	8 571 €	8 571 €
TOTAL	174 417 €	167 817 €	167 571 €	164 571 €
Abdel Kader BOUSSAHA (3)				
Rémunération fixe annuelle (4)	95 000 €	95 000 €	95 000 €	95 000 €
Rémunération variable (2)	15 912 €	27 115 €	- €	- €
Rémunération exceptionnelle	- €	- €	25 000 €	21 375 €
Jetons de présence	- €	- €	- €	- €
Avantages en nature	- €	- €	- €	- €
TOTAL	110 912 €	122 115 €	120 000 €	116 375 €
Elsa BORGHI				
Rémunération fixe (4)	115 000 €	115 000 €	115 000 €	115 000 €
Rémunération variable (2)	32 774 €	30 724 €	- €	- €
Rémunération exceptionnelle	- €	- €	28 000 €	27 600 €
Jetons de présence	- €	- €	- €	- €
Avantages en nature	- €	- €	- €	- €
TOTAL	147 774 €	145 724 €	143 000 €	142 600 €
Bernd MUEHLENWEG				
Rémunération fixe (5)	145 274 €	152 306 €	Nommé le 14 mars 2012	
Rémunération variable (2)	14 566 €	- €		
Rémunération exceptionnelle	- €	- €		
Jetons de présence	- €	- €		
Avantages en nature	- €	- €		
TOTAL	159 840 €	152 306 €		
TOTAL DIRIGEANTS	592 943 €	587 962 €	430 571 €	423 546 €

- (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) Bonus fondés sur des objectifs combinant performances individuelle et de la Société définis par le comité des rémunérations et dont l'atteinte ou non est appréciée par ce même comité ; le montant versé au cours d'un exercice correspond généralement au montant dû au titre de l'exercice précédent ;
- (3) Monsieur BOUSSAHA a quitté ses fonctions de membre du directoire le 22 janvier 2013 ;
- (4) Rémunération fixe octroyée dans le cadre d'un contrat de travail ;
- (5) Jusqu'au 2 juillet 2012, Monsieur MUEHLENWEG bénéficiait d'une convention de prestations de services (se reporter au paragraphe 16.2 ci-dessous) ayant pris fin à cette même date. Depuis lors, sur décision du conseil de surveillance prise à partir des recommandations du comité des rémunérations, Monsieur Muehlenweg perçoit une rémunération au titre de son seul mandat de membre du directoire sur la base d'un montant fixe annuel de 112 K€. Au titre de l'exercice 2012, sa rémunération fixe se décompose en 85,9 K€ d'honoraires et 59,4 K€ au titre de son mandat. Suite à une erreur, le montant total de sa rémunération n'a pas été retranscrit dans le tableau de la note 21 de l'annexe aux comptes 2012 établis selon le référentiel IFRS.

Sur proposition du comité des rémunérations, un conseil de surveillance réuni le 25 avril 2013 a décidé une augmentation des rémunérations fixes de trois des membres du directoire, inchangées depuis 2010. A compter de l'exercice 2013, les rémunérations fixes de Messieurs Laurent LEVY, Bernd MUEHELENWEG et Madame Elsa BORGHI seront portées à respectivement : 160 000 €, 120 750 € et 136 500 €.

Tableau n°3 : Ce tableau figure au paragraphe 15.1.2 ci-après.

Tableau N°4

Options de souscription ou d'achat d'actions attribuées durant l'exercice 2012 à chaque dirigeant mandataire social par l'émetteur						
Nom du dirigeant mandataire social	N° et date du plan	Nature des options (achat ou souscription)	Valorisation des options selon la méthode retenue pour les comptes (normes IFRS) 31/12/2012	Nombre d'options attribuées durant l'exercice 2012	Prix d'exercice	Période d'exercice
Laurent LEVY	BCE 2012-1 04-mai-12	Bons de souscription de parts de créateurs d'entreprises	175 522 €	1 027 986 (2)	6,00 €	Se référer au détail figurant au paragraphe 21 1 4 1 du présent document de référence
Kader BOUSSAHA (1)	BCE 2012-1 04-mai-12	Bons de souscription de parts de créateurs d'entreprises	131 816 €	772 014 (2)	6,00 €	Se référer au détail figurant au paragraphe 21 1 4 1 du présent document de référence
Bernd MUEHELENWEG	BCE 2012-2 18-déc-12	Bons de souscription de parts de créateurs d'entreprises	144 102 €	50 000	6,63 €	Se référer au détail figurant au paragraphe 21 1 4 1 du présent document de référence
Elsa BORGHI	BCE 2012-2 18-déc-12	Bons de souscription de parts de créateurs d'entreprises	144 102 €	50 000	6,63 €	Se référer au détail figurant au paragraphe 21 1 4 1 du présent document de référence
Philippe MAUBERNA	Néant au titre de 2012. A rejoint la Société au cours de l'exercice 2013.					

Tableau N° 5

Options de souscription ou d'achat d'actions levées durant l'exercice par chaque dirigeant mandataire social			
Nom du dirigeant mandataire social	N° et date du plan (1)	Nombre d'options levées durant l'exercice	Prix d'exercice
Elsa BORGHI	BSPCE 03 10-mars-08	12 000 BCE 03 donnant droit à la souscription de 60 000 actions	2,08 € par action

Aucune action de performance n'ayant été attribuée, les tableaux 6 et 7 ne sont pas présentés.

Tableau N°8

L'historique des attributions de titres donnant accès au capital figure aux paragraphes 21.1.4.1 et 21.1.4.2 du présent Document.

Tableau n° 9 : Ce tableau figure au paragraphe 17.1.2 ci-après.

Tableau N°10

Le tableau ci-dessous mentionne les membres actuels du directoire étant rappelé que depuis le 22 janvier 2013, Monsieur Kader BOUSSAHA a quitté ses fonctions de directeur financier et son mandat de membre du directoire.

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 <i>Président du directoire</i> <i>Date de début de mandat</i> <i>Date de fin de mandat</i>		X		X	X (1)			X
Elsa BORGHI <i>Membre du directoire</i> <i>Date de début de mandat</i> <i>Date de fin de mandat</i>	X			X		X	X (2)	
Bernd MUHLENWEG <i>Membre du directoire</i> <i>Date de début de mandat</i> <i>Date de fin de mandat</i>		X		X	X (3)			X
Philippe MAUBERNA <i>Membre du directoire</i> <i>Date de début de mandat</i> <i>Date de fin de mandat</i>	X (4)			X		X	X (4)	

- (1) Suite à la cotation de la Société en octobre 2012, un conseil de surveillance du 2 juillet 2013 a précisé les termes d'une précédente décision en date du 27 mai 2004 selon laquelle Monsieur Laurent LEVY pourra prétendre à une indemnité de rupture à laquelle il aurait droit en cas de départ forcé de la Société. Se reporter au paragraphe 15.2 ci-après ;
- (2) Madame Elsa 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 19.2.1 ci-après ;
- (3) Sur décision du conseil de surveillance du 2 juillet 2013, Monsieur Bernd MUHLENWEG s'est vu attribuer le bénéfice d'une indemnité de rupture à laquelle il aurait droit en cas de départ forcé de la Société dont les termes sont décrits au paragraphe 15.2 ci-après ;
- (4) Monsieur Philippe MAUBERNA est tenu au respect d'une clause de non concurrence limitée au territoire Français et pour une durée de un an à compter de la cessation de son contrat de travail, en contrepartie de laquelle la Société s'engage à lui verser une indemnité mensuelle égale à 30% de son dernier salaire brut. Se reporter au descriptif du contrat de travail présenté au paragraphe 19.2.1 ci-après.

15.1.2 Rémunérations et avantages versés aux membres du conseil de surveillance

Tableau N°3 : Jetons de présences et les autres rémunérations perçues par les mandataires sociaux non dirigeants

Mandataires sociaux non dirigeants	Exercice 2012	
	Montants dus	Montants versés
Laurent CONDOMINE Jetons de présence (1) (2) Autres rémunérations	15 000 €	15 750 €
Christophe DOUAT Jetons de présence (2) Autres rémunérations	12 000 €	12 000 €
Thierry CHOPIN Jetons de présence (2) Autres rémunérations (3)	7 000 €	7 000 € 2 600 €
	<i>Démission en date du 22/01/2013</i>	
AMORCAGE RHONE-ALPES représenté par Isabelle BOU-ANTOUN	Néant	Néant
	<i>Démission en date du 19/12/2012</i>	
CM CIC CAPITAL INNOVATION représenté par Karine LIGNEL	Néant	Néant
	<i>Démission en date du 26/04/2013</i>	
MASSERAN GESTION représenté par Sébastien GROYER	Néant	Néant
	<i>Démission en date du 16/05/2013</i>	
CAP DECISIF représenté par Jérôme SNOLLAERTS	Néant	Néant
	<i>Démission en date du 12/11/2013</i>	

- (1) Le conseil de surveillance réuni le 3 octobre 2011 a nommé Monsieur CONDOMINE, président du conseil de surveillance et fixé sa rémunération mensuelle au titre de ce mandat à 1 250 € à compter du 1^{er} octobre 2011. Le montant versé en 2012 correspond aux jetons de présence dus au titre du dernier trimestre 2011 et aux 10 premiers mois de l'exercice 2012 ;
- (2) Montant fixé par le conseil de surveillance en date du 22 janvier 2013 sur proposition du comité des rémunérations.

Au total, le montant des jetons de présence du au titre de 2012 s'élève à 34 000 €. L'écart de 12 500 € avec le montant figurant dans le tableau de la note 21 de l'annexe aux comptes 2012 établis selon le référentiel IFRS (se reporter au paragraphe 20.3.1 ci-dessous) s'explique par l'erreur de montant de la provision comptabilisée au titre de la rémunération due à M. Condomine pour les mois de novembre et décembre 2012 , pour un montant de 15 000 € au lieu de 2 500 €.

- (3) Solde dû au titre de l'exercice 2010 correspondant à des honoraires versés au titre d'un contrat de consultant dans le domaine de la stratégie de développement et de financement, ayant pris fin le 31 octobre 2011. Ce contrat prévoyait une rémunération sur la base d'un tarif journalier payable à chaque fin de trimestre.

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 du conseil de surveillance à l'exception des sommes provisionnées au titre de l'assurance GSC souscrite au profit de M. LEVY pour les exercices 2011 et 2012 s'élevant respectivement à 8.571 € et 8.871 €.

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 MUHELENWEG.

Par décision du conseil de surveillance réuni le 27 mai 2004, Monsieur Laurent LEVY, président du directoire, peut prétendre à une indemnité de rupture dans le cas d'un départ forcé de la Société. Suite à l'introduction en bourse de la Société, un conseil de surveillance réuni le 2 juillet 2013 a précisé les termes de ces indemnités conformément aux dispositions de l'article L 225-90-1 du Code de commerce (i.e. conditions de performance).

Il est ainsi convenu que Monsieur Laurent LEVY peut dorénavant prétendre à une telle indemnité en cas :

- (i) de révocation ou de non renouvellement de son mandat de membre du directoire (ou de licenciement) pour une raison autre qu'une faute lourde au sens de la jurisprudence de la chambre sociale de la cour de cassation,
- (ii) de démission pour de bonnes raisons (soit un départ à la suite d'une réduction significative de ses fonctions et responsabilités, d'une réduction de sa rémunération (en ce compris sa rémunération fixe, ses avantages en nature, sa rémunération variable cible ou ses indemnités de départ) ou d'un changement de son lieu de travail dans un autre pays, à chaque fois, sans son accord) dans les six mois d'un changement de contrôle de la Société au sens de l'article L. 233-3 du code de commerce,

Le montant des indemnités de départ de l'intéressé sera déterminé par le conseil de surveillance de la manière suivante.

Elles seront d'un montant maximum égal au montant total de la rémunération brute annuelle moyenne (fixe et variable) reçue par l'intéressé au cours de l'année précédant celle au cours de laquelle sa démission, sa révocation ou son licenciement est intervenu (le « Montant Maximum »), étant précisé que la date de sa révocation, de son licenciement ou de sa démission sera présumée être, selon le cas, la date à laquelle la lettre de révocation (ou de licenciement) est reçue par l'intéressé ou la date à laquelle la lettre de démission est reçue par la Société.

Leur bénéfice sera subordonné, et leur montant modulé, en fonction de la moyenne arithmétique du taux d'atteinte des objectifs fixés selon la politique de rémunération variable en vigueur dans la société qui déterminent la part variable de la rémunération de l'intéressé au cours des trois derniers exercices clos précédant sa démission, sa révocation ou son licenciement. Ainsi si cette moyenne est :

- strictement inférieure à 50%, aucune indemnité de départ ne sera versée,
- égale ou supérieure à 50%, l'intéressé recevra des indemnités de départ d'un montant égal à 100% du Montant Maximum,

Ces indemnités de départ incluront les montants des indemnités légales (en ce compris celles le cas échéant prévues au titre de la loi et de la convention collective applicable), mais non celui relatif à une éventuelle indemnité de non-concurrence. Toutefois, dans l'hypothèse où le montant auquel Laurent Levy aurait droit au titre de ses indemnités de départ et de ses indemnités de non-concurrence excéderait deux fois le montant de sa rémunération fixe et variable cible (soit en supposant, s'agissant de la part variable, que les objectifs seront pleinement atteints) au cours de l'année de sa démission, de sa révocation, de son non-renouvellement ou de son licenciement, le montant de ses indemnités de départ serait réduit de telle sorte qu'ajouté à celui des indemnités de non-concurrence, n'excède pas le plafond susvisé. Il est par ailleurs précisé, en tant que de besoin, que le montant des indemnités de départ de Laurent Levy ne saurait être inférieur au minimum, le cas échéant, prévu par la loi et la convention collective applicable.

Il est en outre précisé, en tant que de besoin, qu'aucune indemnité de départ ne sera due dans l'hypothèse où l'intéressé serait révoqué, licencié, non-renouvelé ou démissionnerait de son mandat social mais resterait salarié de la Société ou d'une Société du Groupe sans réduction significative de ses fonctions, de ses responsabilités ou de sa rémunération (en ce compris sa rémunération fixe, ses avantages en nature, sa rémunération variable cible ou ses indemnités de départ) et sans changement de son lieu de travail dans un autre pays, décidé à chaque fois sans son accord.

Le même conseil de surveillance a accordé à Monsieur Bernd MUHELENWEG le bénéfice d'un principe d'une même indemnité que celle décrite ci-dessus à l'exception de la définition du montant des indemnités de départ qui seront déterminées par le conseil de surveillance comme suit.

Elles seront d'un montant égal au montant total des indemnités chômage que l'intéressé aurait été en droit de percevoir s'il avait été affilié au régime d'assurance chômage français, déduction faite des cotisations qu'il aurait supportées, dans la limite du Montant Maximum (tel que ce terme est défini ci-dessous), étant précisé que la date présumée d'affiliation à l'assurance chômage est la date de prise de son mandat au sein du Directoire et que la date de sa révocation, de son licenciement ou de sa démission sera présumée être, selon le cas, la date à laquelle la lettre de révocation (ou de licenciement) est reçue par l'intéressé ou la date à laquelle la lettre de démission est reçue par la Société. Le montant de cette indemnisation sera calculé sur la base des règles en vigueur pour les affiliés au moment du départ. Le « Montant Maximum » désigne le montant total de la rémunération brute annuelle moyenne (fixe et variable) reçue par l'intéressé au cours de l'année précédant celle au cours de laquelle sa démission, sa révocation ou son licenciement est intervenu, étant précisé que la date de sa révocation, de son licenciement ou de sa démission sera présumée être, selon le cas, la date à laquelle la lettre de révocation (ou de licenciement) est reçue par l'intéressé ou la date à laquelle la lettre de démission est reçue par la Société.

15.3 BONS DE SOUSCRIPTION D' ACTIONS (BSA) ET/OU BONS DE SOUSCRIPTION DE PARTS DE CREATEUR D'ENTREPRISE(BSPCE) ATTRIBUÉS AUX MEMBRES DU DIRECTOIRE ET DU CONSEIL DE SURVEILLANCE

Se reporter aux paragraphes 17.2 et 21.1.4 ci-après où figurent de manière détaillée, les conditions des plans dont bénéficient les membres du directoire.

16 FONCTIONNEMENT DES ORGANES D'ADMINISTRATION ET DE DIRECTION

16.1 DIRECTION DE LA SOCIETE

Nanobiotix est une société anonyme à directoire et conseil de surveillance dont la composition figure au paragraphe 14.1 ci-dessus.

Au cours de l'exercice clos le 31 décembre 2012, le directoire s'est réuni 13 fois avec un taux de présence moyen de ses membres de 66 %.

16.2 INFORMATIONS SUR LES CONTRATS DE SERVICES LIANT LES MEMBRES DU DIRECTOIRE ET DU CONSEIL DE SURVEILLANCE AVEC LA SOCIÉTÉ

Jusqu'au 2 juillet 2012, Monsieur Bernd MUEHLENWEG devenu membre du directoire le 14 mars 2012, exerçait la fonction de directeur du « Business Development » dans le cadre d'un contrat de consultant signé à cet effet avec la Société en date du 2 février 2011 et qui incluait notamment les prestations suivantes :

- 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.

En contrepartie des prestations fournies, une rémunération de 580 € HT par jour, payable mensuellement, était prévue à laquelle s'ajoutait, le cas échéant, un montant maximum de 30.000 € en fonction de l'atteinte ou non des objectifs annuels assignés au consultant.

Conformément au contrat, le directoire a par ailleurs 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 survénance à cette date de l'un au moins des événements 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).

Ce contrat a pris fin le 2 juillet 2012, date à partir de laquelle Monsieur Bernd MUEHLENWEG ne percevait plus qu'une rémunération au titre de son mandat de membre du directoire. Se reporter aux paragraphes 15.1.2 ci-dessus et 19.3 du présent Document.

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 2012, le conseil de surveillance s'est réuni 11 fois et le taux de présence moyen des membres du conseil de surveillance s'est élevé à 90 %.

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.

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.

Suite aux différents changements dans la composition du conseil de surveillance, le conseil de surveillance réuni le 2 juillet 2013 a nommé les personnes suivantes en tant que membres du comité d'audit :

- Monsieur Laurent CONDOMINE, Président et
- Monsieur Jérôme SNOLLAERT,

Chacun d'entre eux disposant de compétences particulières en matière financière ou comptable.

Suite à la récente démission de Monsieur Jérôme SNOLLAERT du conseil de surveillance, il devrait être prochainement pourvu à son remplacement en tant que membre du comité d'audit.

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 échéant, trimestriels, sur un ordre du jour arrêté par son président et adressé aux membres du comité d'audit sept jours au moins avant la date de la réunion. Il se réunit aussi à la demande de son président, de deux de ses membres, ou du président du conseil 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 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.

Suite aux différents changements dans la composition du conseil de surveillance, le conseil de surveillance réuni le 2 juillet 2013 a nommé les personnes suivantes en tant que membres du comité des rémunérations :

- Monsieur Christophe DOUAT, Président, et
- Monsieur Alain HERRERA.

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

La Société se réfère au Code de gouvernement d'entreprise pour les valeurs moyennes et petites tel qu'il a été publié en décembre 2009 par 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. 225-68 du Code de commerce.

Recommandations du Code Middlenext	Adoptée
I. Le pouvoir exécutif	
R1 : Cumul contrat de travail et mandat social	X
R2 : Définition et transparence de la rémunération des dirigeants mandataires sociaux	X
R3 : Indemnités de départ	X
R4 : Régime des retraites supplémentaires	X
R5 : Stock-options et attribution gratuite d'actions	X
II. Le pouvoir de « surveillance »	
R6 : Mise en place d'un règlement intérieur du Conseil	X
R7 : Déontologie des membres du Conseil	X
R8 : Composition du Conseil – Présence des membres indépendants au sein du Conseil de surveillance	X
R9 : Choix des membres du Conseil	X
R10 : Durée des mandats des membres du Conseil	X
R11 : Information des membres du Conseil	X
R12 : Mise en place des Comités	X
R13 : Réunions du Conseil et des Comités	X
R14 : Rémunération des membres du Conseil	X
R15 : Mise en place d'une évaluation des travaux du Conseil de surveillance	En cours

La Société dispose de deux comités spécialisés (se reporter au paragraphe 16.3 ci-dessus).

La Société considère qu'elle dispose, en les personnes de MM. Condomine, Douat et Herrera ainsi que de Madame Anne-Marie GRAFFIN, de quatre 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 (se reporter au paragraphe 16.5 ci-dessous).

La Société s'est par ailleurs dotée d'un règlement intérieur du conseil de surveillance (se reporter au paragraphe 16.5 ci-après).

Comme cela avait été annoncé au moment de l'introduction en bourse de la Société, le conseil de surveillance a procédé à une évaluation des modalités de son fonctionnement pour l'exercice 2012.

16.5 RAPPORT DU PRÉSIDENT DU CONSEIL DE SURVEILLANCE SUR LE GOUVERNEMENT D'ENTREPRISE, LE CONTROLE INTERNE ET LA GESTION DES RISQUES

Le rapport ci-dessous est celui présenté à l'assemblée générale ordinaire du 28 juin 2013 au titre de l'exercice 2012. Depuis lors, la composition du conseil de surveillance et des comités spécialisés a évolué. Se reporter aux paragraphes 14.1 et 16.3.2.1 et 16.3.2.2 détaillant leurs compositions actuelles respectives.

« Mesdames, Messieurs les actionnaires,

Conformément aux dispositions de l'article L. 225-68 du code de commerce, j'ai l'honneur de vous rendre compte dans le présent rapport, en ma qualité de président du conseil de surveillance, de la composition du conseil de surveillance et de l'application du principe de représentation équilibrée des femmes et des hommes en son sein, des conditions de préparation et d'organisation des travaux de ce conseil au cours de

l'exercice 2012 ainsi que des procédures de contrôle interne et de gestion des risques mises en place par la Société.

Ce rapport, préparé par le secrétariat général et la direction financière de la Société, a été soumis au comité d'audit puis approuvé par le conseil de surveillance lors de sa réunion du 25 avril 2013.

1. Gouvernement d'entreprise et représentation des femmes et des hommes au conseil de surveillance

Nanobiotix SA (ou la « Société »), est une société anonyme à directoire et conseil de surveillance constituée le 4 mars 2003.

Le conseil de surveillance (ou le « Conseil »), lors de sa séance du 11 avril 2012, s'est doté d'un règlement intérieur qui précise notamment, les règles de fonctionnement du conseil, les principes de conduite et les obligations des membres du conseil de surveillance de la Société et les modalités de fonctionnement du conseil et des comités. Les principales dispositions du règlement intérieur du conseil sont reproduites ci-après.

Le conseil de surveillance, lors de sa séance du 11 avril 2012, a décidé de 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 (le « Code MiddleNext ») en tant que code de référence de gouvernement d'entreprise, ce code étant disponible notamment sur le site de MiddleNext (www.middlenext.com).

La Société a pour objectif de se conformer à l'ensemble des recommandations du Code MiddleNext.

Conformément aux dispositions du code de commerce, le conseil de surveillance doit être composé en recherchant une représentation équilibrée des femmes et des hommes. A cet égard, la proportion des membres du conseil de surveillance de chaque sexe ne pourra être inférieure à 20 % à l'issue de la première assemblée ordinaire qui suivra le 1er janvier 2014 et à 40 % à l'issue de la première assemblée ordinaire qui suivra le 1er janvier 2017. En outre, lorsque le conseil est composé au plus de 8 membres, l'écart, entre le nombre de membres du conseil de surveillance de chaque sexe ne doit pas être supérieur à 2.

A ce jour, le conseil de surveillance comprend une femme représentant 16% des membres du conseil de surveillance. Afin de se conformer aux dispositions légales, le conseil de surveillance et la Société ont entamé des prises de contact afin d'être en mesure de proposer la candidature d'une femme lors d'une prochaine assemblée générale ordinaire des actionnaires appelée à statuer sur la nomination de membres du conseil.

1.1. Composition du conseil de surveillance

En vertu des dispositions légales et statutaires, le conseil de surveillance est composé de trois membres au moins et de 18 membres au plus, nommés par l'assemblée générale des actionnaires pour une durée de six ans et rééligibles au terme de leur mandat. En cas de vacance, les membres du conseil de surveillance peuvent être cooptés dans les conditions prévues par la loi et les règlements applicables.

Le conseil de surveillance estime que trois de ses membres sur six au total sont indépendants. Messieurs Condomine, Douat et Herrera² remplissent en effet les critères définis dans le Code MiddleNext, dans la mesure où ils :

² Monsieur Herrera a été nommé le 22 janvier 2013 en remplacement de Monsieur Thierry Chopin démissionnaire.

- ne sont ni salarié ou mandataire social dirigeant de la Société, ni salarié ou mandataire social dirigeant de l'une de ses filiales et ne l'ont pas été au cours des trois dernières années ;
- ne sont pas client, fournisseur ou banquier significatif de la Société, ou dont la Société représenterait une part significative de l'activité ;
- ne sont pas actionnaire de référence de la Société ;
- n'ont de lien familial proche avec un mandataire social ou un actionnaire de référence; et
- n'ont été auditeur de la Société au cours des trois dernières années.

Le tableau qui suit décrit la composition du conseil de surveillance au 31 décembre 2012. A cette date le conseil de surveillance de la Société était constitué de sept membres.

Nom ou dénomination sociale	Date de début et d'expiration de mandat
Monsieur Laurent CONDOMINE (président du conseil)	Mandat du 23 juin 2011 expirant à l'issue de l'assemblée générale des actionnaires appelée à statuer sur les comptes de l'exercice clos le 31 décembre 2016
Monsieur Thierry CHOPIN (vice-président du conseil) ⁽¹⁾	Mandat du 25 avril 2012 expirant à l'issue de l'assemblée générale des actionnaires appelée à statuer sur les comptes de l'exercice clos le 31 décembre 2017
CAP DECISIF Représenté par Monsieur Jérôme SNOLLAERTS	Mandat du 25 avril 2012 expirant à l'issue de l'assemblée générale des actionnaires appelée à statuer sur les comptes de l'exercice clos le 31 décembre 2017
AMORCAGE RHONE-ALPES ⁽²⁾ Représenté par Madame Isabelle BOU-ANTOUN	Mandat du 13 avril 2010 expirant à l'issue de l'assemblée générale des actionnaires appelée à statuer sur les comptes de l'exercice clos le 31 décembre 2015
CM-CIC CAPITAL INNOVATION (ex VIZILLE CAPITAL INNOVATION) représenté par Madame Karine LIGNEL	Mandat du 13 avril 2010 expirant à l'issue de l'assemblée générale des actionnaires appelée à statuer sur les comptes de l'exercice clos le 31 décembre 2015
SEVENTURE PARTNERS représentée par Monsieur Sébastien GROYER	Mandat du 13 avril 2010 expirant à l'issue de l'assemblée générale des actionnaires appelée à statuer sur les comptes de l'exercice clos le 31 décembre 2015
Monsieur Christophe DOUAT	Mandat du 23 Juin 2011 expirant à l'issue de l'assemblée générale des actionnaires appelée à statuer sur les comptes de l'exercice clos le 31 décembre 2016

(1) Monsieur Thierry Chopin a démissionné de ses fonctions de membre du conseil de surveillance le 22 janvier 2013 et a été remplacé par Monsieur Alain Herrera ;

(2) AMORCAGE RHONE-ALPES a démissionné de ses fonctions de membre du conseil de surveillance le 19 décembre 2012.

Le rapport de gestion mentionne la liste des fonctions et mandats exercés dans d'autres sociétés et la principale fonction exercée par chaque membre du conseil.

1.2. Missions du conseil de surveillance

Le conseil de surveillance est soumis aux dispositions du code de commerce, des articles 15 à 17 des statuts de la Société et du règlement intérieur qu'il a adopté.

Le conseil de surveillance, notamment :

- exerce le contrôle permanent de la gestion de la Société par le directoire,
- désigne les membres du directoire chargés de définir la stratégie de la Société et de la gérer,
- fixe les rémunérations des membres du directoire,
- autorise les conventions et engagements visés aux articles L. 225-86 et L. 225-90-1 du code de commerce,
- propose à l'assemblée générale des actionnaires la désignation des commissaires aux comptes,

- approuve le rapport du président du conseil de surveillance sur le gouvernement d'entreprise et le contrôle interne.

Il veille à la qualité de l'information fournie aux actionnaires ainsi qu'au marché.

Il n'existe pas de limitations statutaires des pouvoirs du directoire.

1.3. Conditions de préparation et d'organisation des travaux du conseil

Pour participer efficacement aux travaux et aux délibérations du conseil de surveillance, chaque membre du conseil de surveillance se fait communiquer les documents qu'il estime utiles. Les demandes à cet effet sont formulées auprès du directoire ou, le cas échéant, auprès de tout autre dirigeant.

Chaque membre du conseil de surveillance est autorisé à rencontrer les principaux dirigeants de l'entreprise, à condition d'en informer préalablement le directoire. Les membres du directoire peuvent assister à ces entretiens, sauf si le membre du conseil de surveillance concerné s'y oppose. Les membres du directoire peuvent être entendus à toute réunion du Conseil.

Le conseil de surveillance est régulièrement informé par le directoire de la situation financière, de la trésorerie, des engagements financiers et des événements significatifs de la Société.

Enfin, tout nouveau membre du conseil de surveillance peut demander à bénéficier d'une formation sur les spécificités de la Société, leurs métiers et leurs secteurs d'activités.

Le conseil de surveillance se réunit aussi souvent que l'exige l'intérêt social et au moins une fois par trimestre. Au plus tard lors de la dernière réunion de l'exercice, le conseil de surveillance arrête la date de ses réunions trimestrielles à tenir au cours de l'exercice suivant. Les membres du conseil de surveillance sont convoqués par tout moyen, même verbalement.

Sont adressés, remis ou mis à disposition des membres du conseil de surveillance, dans un délai raisonnable préalable à la réunion, tous les documents ou projets de documents, de nature à les informer sur l'ordre du jour et sur toutes questions qui sont soumises à l'examen du conseil.

En outre, le conseil de surveillance est informé, à l'occasion de ses réunions, de la situation financière, de la situation de trésorerie et des engagements de la Société.

Les membres du conseil de surveillance peuvent participer à la réunion du conseil par des moyens de visioconférence ou de télécommunication. Cette modalité de participation n'est pas applicable pour l'adoption des décisions qui ont pour objet : (i) la nomination, la révocation, la fixation de la rémunération des membres du directoire, et (ii) la vérification et le contrôle des comptes de l'exercice, y compris les comptes IFRS et l'examen du rapport de gestion.

Les moyens mis en œuvre doivent permettre l'identification des participants et garantir leur participation effective.

Le procès-verbal de délibération mentionne la participation de membres du conseil de surveillance par les moyens de visioconférence ou de télécommunication.

Une fois par an, le conseil de surveillance fait le point sur les modalités de son fonctionnement et, au moins tous les trois ans, il procède à une évaluation formalisée avec l'aide le cas échéant d'un consultant extérieur. Cette évaluation a, en outre, pour objet de vérifier que les questions importantes sont convenablement préparées et débattues et de mesurer la contribution de chaque membre aux travaux du conseil de surveillance eu égard, notamment, à sa compétence et à son implication.

Le conseil de surveillance procède, à la date d'établissement du présent rapport, à une évaluation des modalités de son fonctionnement pour l'exercice 2012, dont les conclusions seront examinées à l'occasion d'une prochaine réunion du conseil de surveillance.

1.4. Compte-rendu de l'activité du conseil de surveillance au cours de l'exercice 2012

Au cours de l'exercice écoulé, le conseil de surveillance de la Société s'est réuni à 11 reprises. Le président du conseil a présidé ces réunions, le taux de participation moyen sur l'exercice de l'ensemble des membres étant de 90 %.

1.5. Comité d'audit

Le conseil de surveillance de la Société, lors de sa séance du 9 septembre 2010, a décidé la mise en place d'un comité d'audit (le « Comité d'Audit »), dont les membres ont adopté un nouveau règlement intérieur le 11 avril 2012 approuvé par le conseil de surveillance.

La mission du Comité d'Audit est, sous la responsabilité exclusive et collective des membres du conseil de surveillance de la Société et en vue de s'assurer de la qualité du contrôle interne et de la fiabilité de l'information fournie aux actionnaires ainsi qu'aux marchés financiers, d'assurer le suivi des questions relatives à l'élaboration et au contrôle des informations comptables et financières et, à cet effet, 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 IFRS 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.

Le Comité d'Audit est, si possible, composé d'au moins deux 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, au moins deux des membres du Comité d'Audit doivent être des membres indépendants selon les critères définis par le Code MiddleNext.

Dans le choix des membres du Comité d'Audit, le conseil de surveillance veille à leur indépendance, à ce qu'un membre indépendant au moins du Comité d'Audit présente des compétences particulières en matière financière ou comptable et à ce que tous les membres possèdent des compétences minimales en matière financière et comptable.

Les membres du Comité d'Audit sont :

- Madame Karine LIGNEL (présidente) ;
- Monsieur Sébastien GROYER ;
- Monsieur Thierry CHOPIN (membre indépendant),

Étant précisé que Madame LIGNEL et Monsieur GROYER disposent de compétences particulières en matière financière ou comptable.

Le Comité d'Audit peut entendre tout membre du directoire de la Société et procéder à la visite ou à l'audition de responsables d'entités opérationnelles ou fonctionnelles utiles à la réalisation de sa mission. Il en informe préalablement le président du conseil de surveillance et le président du directoire de la Société. 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 financier et principaux responsables de la direction financière).

Le Comité d'Audit procède à l'audition des commissaires aux comptes.

Le Comité d'Audit s'est réuni 6 fois au cours de l'exercice 2012 avec un taux de présence minimum de 66 %.

1.6. Comité des rémunérations

Le conseil de surveillance de la Société, lors de sa séance du 9 septembre 2010, a décidé la mise en place d'un comité des rémunérations (le « Comité des Rémunérations ») dont les membres ont adopté un règlement intérieur le 11 avril 2012 approuvé par le conseil de surveillance.

Le Comité des Rémunérations a pour objectifs principaux d'examiner les politiques de rémunération des dirigeants mises en œuvre par la Société, de proposer la rémunération des membres du directoire et, le cas échéant, des membres du conseil de surveillance et de préparer tout rapport que la Société doit présenter sur ces sujets.

Le Comité des Rémunérations exerce, notamment, les missions suivantes :

- 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 :
 - o 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
 - o 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 apportera tout conseil et formulera toute recommandation appropriée dans les domaines ci-dessus.

Le Comité des Rémunérations est, si possible, composé d'au moins trois membres du conseil de surveillance désignés par le conseil de surveillance, au moins la majorité d'entre eux devant être, dans la mesure du possible, des membres indépendants selon les critères définis par le Code MiddleNext.

Les membres du Comité des Rémunérations sont :

- Monsieur Christophe DOUAT (président et membre indépendant) ;
- Monsieur Laurent CONDOMINE (membre indépendant) ;
- Monsieur Jérôme SNOLLAERTS.

Dans le cadre de sa mission, le Comité des Rémunérations peut demander au président du directoire à bénéficier de l'assistance de tout cadre dirigeant de la Société dont les compétences pourraient faciliter le traitement d'un point à l'ordre du jour.

Le Comité des Rémunérations s'est réuni 10 fois au cours de l'exercice 2012 avec un taux de présence de 90 %.

1.7. Principes et règles qui déterminent la rémunération des mandataires sociaux

La Société applique l'ensemble des recommandations du Code MiddleNext relatives à la rémunération des dirigeants mandataires sociaux et mandataires sociaux non dirigeants.

Les informations détaillées relatives à ces rémunérations et leur présentation figurent dans le rapport de gestion du directoire sur l'exercice clos le 31 décembre 2012.

Au titre de l'exercice 2012, les parts variables de la rémunération de Laurent Levy, Abdel Kader Boussaha, Elsa Borghi, Bernd Muehlenweg ont été déterminées par le conseil de surveillance de la Société sur proposition du Comité des Rémunérations selon les critères suivants : (i) performance de la Société à hauteur de 50% ; et (ii) et performance individuelle à hauteur de 50%.

La Société n'a pas alloué de jetons de présence à ses mandataires sociaux au cours des exercices clos les 31 décembre 2010 et 2011. Le conseil de surveillance de la Société, lors de sa réunion du 22 janvier 2013, a décidé d'accorder des jetons de présence au titre de l'exercice clos le 31 décembre 2012 à ses trois membres personnes physiques indépendants, Messieurs Laurent Condomine, Christophe Douat et Thierry Chopin, à hauteur respectivement de 15.000, 12.000 et 7.000 euros.

Par ailleurs, l'assemblée générale à caractère mixte du 4 mai 2012 a décidé d'attribuer un nombre total de 1.800.000 bons de souscription de parts de créateur d'entreprise (« BSPCE ») au profit de Messieurs Laurent Levy et Abdelkader Boussaha à hauteur de 1.027.986 BSPCE et 772.014 BSPCE respectivement.

Le directoire, lors de sa séance du 4 mai 2012, le directoire a fait usage de la délégation de compétence qui lui a été accordée par l'assemblée générale des actionnaires du 4 mai 2012 et a ainsi décidé d'attribuer un nombre total 52.500 bons de souscription d'actions (« BSA ») au profit de Messieurs Laurent Condomine et Christophe Douat à hauteur de 30.000 BSA et 22.500 BSA respectivement.

Le directoire, lors de sa séance du 18 décembre 2012 a fait usage de la délégation de compétence qui lui a été accordée par l'assemblée générale des actionnaires du 4 mai 2012 et a ainsi décidé d'attribuer un nombre total 100.000 BSPCE au profit de Madame Elsa Borghi et de Monsieur Bernd Muehlenweg à hauteur de 50.000 BSPCE chacun.

1.8. Autres éléments de gouvernance

Les dispositions relatives à la participation des actionnaires aux assemblées figurent à l'article 22 des statuts disponibles au siège de la Société. Les informations visées à l'article L. 225-100-3 du Code de commerce, susceptibles d'avoir une incidence en cas d'offre publique, sont détaillées dans le rapport de gestion du directoire.

2. Procédures de gestion des risques et de contrôle interne mises en place par la Société

2.1. Principes généraux de contrôle interne

2.1.1. Définition

La Société adopte la définition du contrôle interne proposée par l'Autorité des Marchés Financiers³, selon laquelle le contrôle interne est un dispositif mis en oeuvre par la Société qui vise à assurer :

- la conformité aux lois et règlements ;
- l'application des instructions et orientations fixées par la direction générale ;
- le bon fonctionnement des processus internes de la Société ;
- la fiabilité des informations financières ;

et, d'une façon générale, contribue à la maîtrise de ses activités, à l'efficacité de ses opérations et à l'utilisation efficiente de ses ressources. La Société a poursuivi la mise en oeuvre au cours de l'exercice d'un processus de contrôle interne destiné à « garantir en interne la pertinence et la fiabilité des informations utilisées et diffusées dans les activités de la Société ».

Toutefois le contrôle interne ne peut fournir une assurance absolue que les objectifs de la Société seront atteints, ni que les risques d'erreurs ou de fraude soient totalement maîtrisés ou éliminés.

2.1.2. Les composantes du contrôle interne

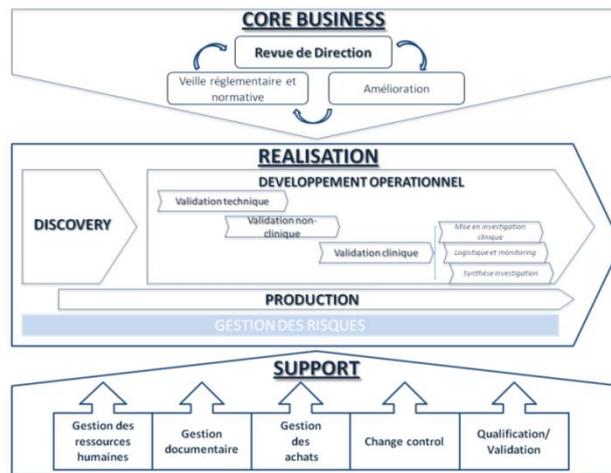
Organisation générale :

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 :
 - o Processus « core business »
 - o Processus « réalisation » et
 - o Processus « support ».

Le système des processus bâti est robuste et prêt aux évolutions en fonction des activités de la Société.

³ Guide de mise en oeuvre du cadre de référence sur le contrôle interne adapté aux valeurs moyennes et petites mis à jour le 22 juillet 2010



- **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);

- **Revue 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 définit 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 oeuvre 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 rebut. 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 a utilisé à ces fins les services d'un consultant extérieur en 2012 afin d'évaluer l'opportunité d'automatisation du suivi des risques. Suite à ces travaux, une solution logicielle a été retenue et une décision sera prise courant 2013 concernant cet investissement et le déploiement associé.

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 oeuvre 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 oeuvre 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.

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.

2.2. Les axes d'amélioration du contrôle interne

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.

Le conseil de surveillance approuve les termes du présent rapport qui sera présenté à l'assemblée générale des actionnaires qui statuera sur les comptes de l'exercice 2012. »

Le président du conseil de surveillance

17 SALARIÉS

17.1 RESSOURCES HUMAINES

17.1.1 Effectifs

A la clôture des périodes considérées, l'effectif de la Société a évolué comme suit :

Effectif à la clôture	30-juin-13	2012	2011
Développement Clinique, Affaires Réglementaires, Production et Qualité	15	12	14
Recherche/Discovery	11	11	12
Business Development	1	1	
Finances, Administration, RH, Communication	9	5	5
TOTAL	36	29	31

17.1.2 Instruments financiers donnant accès au capital de la Société consentis aux dix premiers dix salariés non mandataires sociaux attributaires et options levées par ces derniers

OPTIONS DE SOUSCRIPTION OU D'ACHAT D' ACTIONS CONSENTIES AUX DIX PREMIERS SALARIES NON MANDATAIRES SOCIAUX ATTRIBUTAIRES ET OPTIONS LEVEES PAR CES DERNIERS (1)	Nombre total d'options attribuées / d'actions souscrites ou achetées	Prix moyen pondéré	Plan n° 1
Options consenties, durant l'exercice, par l'émetteur aux dix salariés de l'émetteur dont le nombre d'options ainsi consenties est le plus élevé (information globale)	Néant		
Options détenues sur l'émetteur levées, durant l'exercice, par les huit salariés de l'émetteur et de ces sociétés, dont le nombre d'options ainsi achetées ou souscrites est le plus élevé (information globale)	2 273 BCE 03 donnant droit à la souscription de 11 365 actions (1)	2,08 € par action	BSPCE 03

(1) Compte tenu de la division par 5 du nominal approuvée par l'assemblée générale du 4 mai 2012.

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, 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.

Directoire

Noms	Mandat	Actions		Titres donnant accès au capital (1) (2)
		En nombre	% du capital	
Laurent LEVY	Président du directoire	539 550	5,01%	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 de 6 € par action
Elsa BORGHI	Membre du directoire	60 000	0,56%	Un total de 63 497 actions potentielles à provenir de l'exercice de: * 13.497 BCE 05 donnant le droit de souscrire à 67.485 actions au prix unitaire de 2,80 € (2) * 50 000 BSPCE 2012-2 donnant le droit de souscrire à 50 000 actions au prix unitaire de 6,63 €
Bernd MUEHLENWEG	Membre du directoire	0	0,00%	Un total de 65. 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) * 50 000 BSPCE 2012-2 donnant le droit de souscrire à 50 000 actions au prix unitaire de 6,63 €
Philippe MAUBERNA	Membre du directoire	0	0,00%	Un total de 50 000 actions potentielles à provenir de l'exercice de: * 50 000 BSPCE 08-2013 donnant le droit de souscrire à 50 000 actions au prix unitaire de 5,92 €

- (1) Les caractéristiques de chaque plan de BSPCE et BSA sont détaillées respectivement aux paragraphes 21.1.4.1 et 21.1.4.2 du présent Document.
- (2) Les données chiffrées tiennent compte de la division du nominal par 5 approuvée par l'assemblée générale réunie le 4 mai 2012.

Conseil de surveillance

Noms	Mandat	Actions		Titres donnant accès au capital (1) (2)
		En nombre	% du capital	
Laurent CONDOMINE	Président du conseil de surveillance	21 850	0,20%	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 de 6 € par action * 6 000 BSA 2013 donnant le droit de souscrire à 10 000 actions au prix de 6,37 € par action
Christophe DOUAT	Vice président 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 de 6 € par action
Alain HERRERA	Membre du conseil de surveillance	0	0%	Néant

- (1) Les caractéristiques de chaque plan de bons de souscription d'actions (BSA) sont détaillées au paragraphe 21.1.4.2 du présent Document.
- (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.

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 0,64 % (dont un dirigeant salarié).

17.4 CONTRATS D'INTÉRESSEMENT ET DE PARTICIPATION

Néant à ce jour.

18 PRINCIPAUX ACTIONNAIRES

18.1 RÉPARTITION DU CAPITAL ET DES DROITS DE VOTE AU 16 DECEMBRE 2013

La répartition du capital et des droits de vote (compte tenu de l'annulation des droits de vote attachés aux actions d'autocontrôle) au 16 décembre 2013 est la suivante (base TPI réalisé le 1^{er} décembre) :

	Nombre d'actions	% de capital et des droits de vote (1)
Investisseurs institutionnels français	7 743 867	71,95%
Dont MATIGNON TECHNOLOGIES (à travers 2 fonds)	1 734 847	16,12%
Dont OTC (à travers 14 fonds dont aucun >5%)	1 547 087	14,37%
Dont CAP DECISIF (à travers 3 fonds)	1 242 452	11,54%
Dont Banque de Vizille (à travers 2 fonds)	740 518	6,88%
Dont 29 autres investisseurs institutionnels (à travers 68 fonds dont aucun > 5%)	2 478 963	23,03%
Investisseurs institutionnels étrangers (via 33 dépositaires dont aucun >5%)	200 373	1,86%
Sous-total investisseurs financiers	7 944 240	73,81%
Laurent LEVY	539 550	5,01%
Elsa BORGHI	60 000	0,56%
Sous-total dirigeants	599 550	5,57%
Flottant	2 184 615	20,30%
Contrat de liquidité (autocontrôle) (1)	33 985	0,32%
TOTAL	10 762 390	100,00%

(1) *Compte non tenu de l'annulation des droits de vote attachés aux actions détenues dans le cadre du contrat de liquidité*

La Société n'a reçu aucune déclaration de franchissement de seuil depuis son introduction en bourse fin octobre 2012.

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

Depuis le 26 octobre 2013, tous les engagements de conservation pris au moment de l'introduction en bourse sont devenus caducs.

18.2 ACTIONNAIRES SIGNIFICATIFS NON REPRESENTÉS AU DIRECTOIRE OU CONSEIL DE SURVEILLANCE

A ce jour, aucun des trois principaux actionnaires représentant ensemble 42,03% du capital et des droits de vote pour le plus important d'entre eux n'est représenté au conseil de surveillance ou au directoire.

18.3 DROITS DE VOTE DES PRINCIPAUX ACTIONNAIRES

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 ce jour, aucun actionnaire ne détient le contrôle de la Société dans la mesure où aucun d'entre eux ne détient plus de 16,12% du capital et des droits de vote (à travers deux fonds).

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.

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 le rapport sur les conventions réglementées des commissaires aux comptes présentés ci-dessous.

19.2.1 Contrats de travail

Deux membres du directoire bénéficient d'un contrat de travail dont les principaux termes sont résumés ci-après.

Contrat de travail de Madame Elsa BORGHI (directeur médical) : signé le 3 décembre 2007, son contrat de travail prévoit une rémunération fixe annuelle portée à 135 500 € par le conseil de surveillance (sur proposition du comité des rémunérations) réuni le 25 avril 2013 à compter de l'exercice ouvert le 1^{er} janvier 2013, 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 travail de Monsieur Philippe MAUBERNA (directeur financier) : signé le 23 mai 2013, son contrat de travail prévoit la rémunération fixe annuelle de 120 750 € pouvant être augmentée de bonus représentant au maximum 40% de la dite rémunération, en fonction de l'atteinte d'objectifs individuels. Le contrat prévoit par ailleurs une clause d'exclusivité de services du salarié au profit de la Société et une clause de confidentialité qui s'applique tant à l'égard des tiers que des salariés pendant la durée du contrat et une période de dix ans après la fin du contrat pour quelque clause que cela soit.

Enfin, le contrat prévoit une clause de non concurrence limité au territoire Français et pour une durée de un an en contrepartie de laquelle la Société s'engage à verser au salarié une indemnité mensuelle égale à 30% de son dernier salaire brut.

19.2.2 Contrat de prestations de services

Aucun ne subsistait au 31 décembre 2012. Se reporter au paragraphe 16.2 ci-dessus.

19.3 RAPPORT DES COMMISSAIRES AUX COMPTES SUR LES CONVENTIONS RÉGLEMENTÉES ÉTABLIS AU TITRE DE L'EXERCICE CLOS LE 31 DECEMBRE 2012

Aux actionnaires,

En notre qualité de Commissaire aux Comptes de votre Société, nous vous présentons notre rapport sur les conventions réglementées.

Il nous appartient de vous communiquer, sur la base des informations qui nous ont été données, les caractéristiques et les modalités essentielles des conventions et engagements 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 et engagements. 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 et engagements en vue de leur approbation.

Par ailleurs, il nous appartient, le cas échéant, de vous communiquer les informations prévues à l'Article R.225-58 du Code de Commerce relatives à l'exécution, au cours de l'exercice écoulé, des conventions et engagements 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 et engagements soumis à l'approbation de l'Assemblée Générale

En application de l'Article L.225-88 du Code de Commerce, nous avons été avisés des conventions et engagements suivants qui ont fait l'objet de l'autorisation préalable de votre Conseil de Surveillance.

Avec M. Bernd Muehlenweg, membre du directoire

a) Nature et objet – Contrat de consultant

Le contrat de consultant conclu le 2 février 2011 liant votre société à M. Bernd Muehlenweg entre dans le champ des conventions réglementées depuis le 22 mars 2012, date de nomination de celui-ci comme membre du directoire.

Ce contrat de consultant prévoit les prestations suivantes :

- L'assistante 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.

Cette convention a pris fin le 2 juillet 2012.

Modalités

Il a été versé € 92.895 hors taxes au titre des honoraires de ce contrat et € 16.042 hors taxes au titre des frais de missions et de déplacement pour l'exercice 2012.

b) Nature et objet – Rémunération au titre du mandat social

M. Bernd Muehlenweg a rejoint le directoire de votre société le 22 mars 2012 et perçoit une rémunération liée à l'exercice de son mandat.

Modalités

Au titre de ses fonctions de membre du directoire en charge du business développement, M. Bernd Muehlenweg percevra une rémunération annuelle brute de € 112.000 répartie en fonction du temps passé en Allemagne et en France, soit 75% et 25%.

Il a été versé pour € 59.411 hors taxes au titre de l'exercice 2012.

Conventions et engagements déjà approuvés par l'Assemblée Générale

Conventions et engagements approuvés au cours d'exercices antérieurs

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

En application de l'article R. 225-57 du Code de Commerce, nous avons été informés que l'exécution des conventions et engagements suivants, déjà approuvés par l'assemblée générale au cours d'exercices antérieurs, s'est poursuivie au cours de l'exercice écoulé.

1. Avec M. Laurent Levy, Président du directoire et Actionnaire de votre société

Les appointements de Monsieur Laurent LEVY, ont été normalement perçus, au cours de l'exercice 2012, pour un montant brut de € 167.817.

2. Avec M. Abdel Kader Boussaha, Directeur Général et Actionnaire de votre société

Le contrat de travail, conclu avec votre société et Monsieur Abdel Kader BOUSSAHA, embauché en qualité de Directeur Administratif et Financier, s'est normalement poursuivi. La rémunération brute perçue à ce titre, au cours de l'exercice 2012, s'est élevée à € 122.115.

3. Avec Mme Elsa Borghi, membre du directoire de votre société

Le contrat de travail, conclu entre votre société et Madame Elsa BORGHI, embauchée en qualité de Directeur Médical, s'est normalement poursuivi. La rémunération brute perçue à ce titre, au cours de l'exercice 2012, s'est élevée à € 145.724.

b) Sans exécution au cours de l'exercice écoulé

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

Avec M. Laurent Condomine, Président du Conseil de Surveillance

Au titre de son mandat social en qualité de président du conseil de surveillance, M. Laurent Condomine n'a pas perçu de rémunération au cours de l'année 2012, ni toute autre forme de rémunération.

Saint-Gratien et Paris-La Défense, le 29 avril 2013

Les Commissaire aux Comptes

Cabinet BASSON

Didier BASSON

ERNST & YOUNG ET AUTRES

Franck SEBAG

Depuis l'établissement du rapport spécial des commissaires aux comptes relatif à l'exercice 2012, aucune nouvelle convention réglementée n'a été soumise à l'autorisation du conseil de surveillance.

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 2012 et 2011

Non applicable. La Société ne détient ni filiale, ni participation.

20.2 INFORMATIONS FINANCIERES PROFORMA

Non applicable.

20.3 ETATS FINANCIERS HISTORIQUES DE NANBIOTIX S.A.

Cette partie comprend à la fois :

- les comptes de la Société retraités selon le référentiel IFRS pour les exercices clos les 31 décembre 2012 et 2011 ;
- les comptes annuels historiques de la Sociétés établis conformément aux principes comptables français pour les exercices clos les 31 décembre 2012 et 2011,

étant précisé que les deux jeux de comptes mentionnés ci-dessus relatif à l'exercice clos le 31 décembre 2011 sont incorporés par référence dans le présent Document de Référence et figurent :

- pour les comptes retraités selon le référentiel IFRS aux pages 170 à 206 du Document de base enregistré le 10 septembre 2012 par l'Autorité des marchés financiers sous le numéro I 12-043 ; et
- pour les comptes annuels établis selon le référentiel Français, aux pages 207 à 221 du même Document de base.

20.3.1 Comptes de la Société relatifs aux exercices 2012 et 2011 retraités selon le référentiel IFRS.

1 - ETAT DE LA SITUATION FINANCIERE

(en euros)

ACTIF

en €	Note	31-déc.-12	31-déc.-11
Immobilisations incorporelles	4		6 515
Immobilisations corporelles	5	416 126	510 787
Immobilisations financières	6	68 602	63 162
ACTIFS NON COURANTS		484 728	580 464
Clients et comptes rattachés	7	1 343	
Autres actifs courants	7	1 176 610	1 434 331
Trésorerie et équivalents de trésorerie	8	12 361 473	898 523
ACTIFS COURANTS		13 539 426	2 332 854
TOTAL ACTIF		14 024 155	2 913 320

PASSIF

en €		31-déc.-12	31-déc.-11
Capital	10	322 571	230 321
Primes liées au capital		15 514 509	15 600 901
Actions propres	10	(195 213)	
Réserves		385 571	-9 659 112
Résultat de l'exercice		(5 330 896)	-5 246 578
CAPITAUX PROPRES		10 696 542	925 533
Provision - part non courante	11	95 371	46 408
Dettes financières - part non courante	12	1 072 109	526 766
PASSIFS NON COURANTS		1 167 480	573 174
Provision - part courante	11		48 365
Dettes financières - part courante	12	360 313	295 443
Dettes fournisseurs	13	279 358	399 822
Dettes fiscales et sociales	13	613 622	599 173
Autres dettes	13	906 840	71 808
PASSIFS COURANTS		2 160 132	1 414 612
TOTAL PASSIF		14 024 155	2 913 320

2 - ETAT DU RESULTAT GLOBAL

(en euros)

en €	Note	Exercice de 12 mois clos le	
		31-déc-12	31-déc-11
Chiffre d'affaires	14	74 153	
Autres produits de l'activité	14	896 455	1 360 314
Total des produits de l'activité		970 608	1 360 314
Coût des ventes			
Frais de recherche et de développement	17	4 312 015	5 212 691
Frais généraux	17	1 360 225	1 108 605
Charges liées aux paiements en actions	16	451 196	266 256
Résultat opérationnel courant		(5 152 827)	(5 227 238)
Autres produits opérationnels			
Autres charges opérationnelles			
Résultat opérationnel		(5 152 827)	(5 227 238)
Produits de trésorerie et d'équivalents		0	11 525
Coût de l'endettement financier brut	18	77 005	30 768
Coût de l'endettement financier net		(77 005)	(19 243)
Autres produits financiers		46	330
Autres charges financières	18	22 220	428
Résultat courant avant impôt		(5 252 007)	(5 246 579)
Charge d'impôt	19	78 889	
Résultat net		(5 330 896)	(5 246 579)
Charges et produits comptabilisés directement en capitaux propres			
Résultat Global		(5 330 896)	(5 246 579)
Résultat de base et dilué par action	22	(0,65)	(3,42)

3 - ETAT DES VARIATIONS DES CAPITAUX PROPRES

(en euros)

en €	Capital	Primes liées au capital	Actions propres	Réserves	Résultat	Total capitaux propres
31-déc.-10	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					-5 246 579	-5 246 579
Paiements en actions				266 256		266 256
31-déc.-11	230 321	15 600 901		(9 659 112)	(5 246 578)	925 533
Affectation du résultat N-1		(5 246 578)			5 246 578	
Imputation des réserves		(9 593 487)		9 593 487		
Augmentations de capital	92 250	16 842 226				16 934 476
Frais relatifs à l'introduction en bourse		(2 088 554)				(2 088 554)
Résultat de la période N					(5 330 896)	(5 330 896)
Paiements en actions				451 196		451 196
Actions propres			(195 213)			(195 213)
31-déc.-12	322 572	15 514 508	(195 213)	385 571	(5 330 896)	10 696 542

4 - TABLEAU DE FLUX DE TRESORERIE

(en euros)

en €	Exercice de 12 mois clos le	
	31-déc-12	31-déc-11
Résultat net	(5 330 896)	(5 246 578)
Elimination des amortissements et provisions	146 533	197 616
Charges et produits calculés liés aux paiements en actions	451 196	266 256
Autres charges et produits calculés	33 868	7 288
Charges et produits financiers	29 637	(11 525)
Capacité d'autofinancement	(4 699 299)	(4 786 943)
Clients et comptes rattachés		
Autres actifs courants	256 378	143 313
Fournisseurs et comptes rattachés	(120 465)	(212 879)
Autres passifs courants	777 636	(16 731)
Variation du Besoin en fonds de roulement lié à l'activité	913 549	(86 297)
Flux net de trésorerie lié aux activités opérationnelles	(3 785 750)	(4 873 240)
Investissements de l'exercice	(45 391)	(60 023)
Cessions d'immobilisations	1 321	
Variation des actifs financiers	(5 440)	(21 000)
Autres actifs financiers (Dépôts à termes)		5 026 546
Flux net de trésorerie lié aux activités d'investissement	(49 510)	4 945 523
Augmentation de capital	16 895 977	14 700
Emission de BSA	38 500	
Frais relatifs au projet d'introduction en bourse	(2 088 554)	
Nouveaux emprunts - Avances remboursables	1 000 000	343 648
Remboursements d'emprunts - Avances remboursables	(352 500)	(192 500)
Acquisitions d'actions propres	(1 109 062)	
Cessions d'actions propres	913 849	
Intérêts financiers	(29 637)	11 525
Flux net de trésorerie lié aux activités de financement	15 298 210	177 373
Flux de trésorerie nette	11 462 950	249 656
Trésorerie à l'ouverture	898 523	648 867
Trésorerie à la clôture	12 361 473	898 523
Flux de trésorerie nette	11 462 950	249 656

NOTES AUX ETATS FINANCIERS

1. La société

Créée en 2003, la société NANOBOTIX 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.

En Août 2012 la société a signé un partenariat stratégique avec PharmaEngine, Inc., une société pharmaceutique spécialisée dans le développement de médicaments oncologiques, pour accélérer le développement de NBTXR3, produit leader du pipeline NanoXray de Nanobiotix.

Selon les termes de la collaboration, PharmaEngine dispose de droits exclusifs portant sur le développement et la commercialisation de NBTXR3 en région Asie-Pacifique, Nanobiotix se réservant les droits d'exclusivité pour le reste du monde et la possibilité de reprendre possession des droits sur la région Asie-Pacifique, à l'exception de la Chine et de Taïwan, selon les conditions prédéfinies et en échange du paiement d'indemnités et des redevances consenties.

Dans ce cadre la société a reçu un paiement initial de 1 million de dollars US, qui sera suivi de paiements d'étapes à chaque phase de développement et de commercialisation de NBTXR3.

La société s'est introduite sur le marché réglementé de NYSE Euronext à Paris le 26 octobre 2012.

2. Arrêté des comptes

Les comptes IFRS annuels au 31 décembre 2012 ont été arrêtés par le directoire en date du 25 avril 2013.

Les comptes présentés ne sont pas des comptes consolidés mais une traduction des comptes sociaux de la société Nanobiotix en normes IFRS.

3. Principes et méthodes comptables

3.1 Base de préparation des états financiers

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.

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 postes concernés sont relatifs aux paiements fondés sur des actions, les impôts différés, le chiffre d'affaires.

3.2 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.

3.2.1 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.

3.2.2 Comptabilisation de l'impôt sur les sociétés

La société est assujettie 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. La société doit faire appel à son jugement pour déterminer la probabilité de l'existence d'un bénéfice futur imposable. Etant donné les perspectives de résultat à court-terme, il a été décidé par prudence de ne pas reconnaître les actifs nets d'impôt différés.

3.2.3. Reconnaissance du revenu

Dans le cadre d'un contrat de concession de licence, la société peut être amenée à différer la reconnaissance d'une partie du revenu indépendamment des paiements reçus (cf. note 14).

3.3. Référentiel comptable

Les comptes IFRS de la société Nanobiotix sont établis en conformité avec les normes et interprétations IFRS telles qu'adoptées dans l'Union Européenne au 31 décembre 2012.

Ces dernières sont disponibles sur le site Internet de la Commission européenne : http://ec.europa.eu/internal_market/accounting/ias/index_fr.htm.

Les principes comptables retenus pour l'établissement des comptes IFRS annuels pour l'exercice clos le 31 décembre 2012 sont identiques à ceux utilisés pour l'exercice clos le 31 décembre 2011 à l'exception de l'application des nouvelles normes, amendements de normes et interprétations suivants adoptés par l'Union Européenne, d'application obligatoire au 1^{er} janvier 2012, sans incidence sur les états financiers de la société :

- l'amendement à IFRS 7 « Informations à fournir », intitulé « Transferts d'actifs financiers » ;
- l'amendement à IAS 12 « Impôt différé : Recouvrement des actifs sous-jacents ».

Par ailleurs, la société a choisi de ne pas appliquer par anticipation les nouvelles normes, amendements de normes et interprétations suivants non encore adoptés par l'Union Européenne ou n'étant pas encore d'application obligatoire au 31 décembre 2012.

Les normes adoptées par l'Union Européenne mais n'étant pas encore d'application obligatoire au 31 décembre 2012 sont les suivantes :

- IFRS 10 « Etats financiers consolidés », IFRS 11 « Partenariats », IFRS 12 « Informations à fournir sur les intérêts détenus dans d'autres entités » et IAS 28 « Participations dans des entreprises associées et des coentreprises » : corps de normes relatif à la consolidation ;
- l'IFRS 13 « Evaluation de la juste valeur » ;
- l'IAS 19 « Avantages du personnel » ;
- l'amendement à IAS 1 « Présentation des postes des autres éléments du résultat global (OCI) » ;
- l'amendement à IAS 32 « Compensations entre actifs et passifs financiers » ;
- l'amendement à IFRS 7 « Informations sur les compensations entre actifs et passifs financiers » ;
- l'IFRIC 20 « Frais de découverte ».

Les normes non encore adoptées par l'Union Européenne sont les suivantes :

- l'IFRS 9 « Instruments financiers » ;
- Les amendements sur les dispositions transitoires des normes IFRS 10, 11 et 12 ;
- les améliorations annuelles (2009-2011) des IFRS : IAS 1 « Présentation des états financiers », IAS 16 « Immobilisations corporelles », IAS 32 « Instruments financiers – Présentation », IAS 34 « Information financière intermédiaire » ;
- les amendements à IFRS 10, IFRS 12 et IAS 27 - Entités d'investissement.

La direction prévoit que l'application de ces normes n'aura pas d'impact significatif sur les états financiers IFRS.

3.4. 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.

3.4.1. 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 :

- (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 2012 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.

3.4.2. 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.

3.4.3. 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.

3.5 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.

3.6 Actifs financiers

Les actifs financiers 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 ».

3.6.1. 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.

3.6.2. 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.

3.6.3. 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.

3.6.4. 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 »).

3.7. 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.

3.8. Trésorerie, équivalents de trésorerie et instruments 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. Ils sont évalués selon les catégories IAS 39 auxquelles ils appartiennent.

Les titres de placement à court terme sont facilement convertibles en un montant de trésorerie connu et sont soumis à un risque négligeable de changement de valeur. Ils sont évalués à la juste valeur et les variations de valeur sont enregistrées en résultat financier.

3.9. Capital

Les actions ordinaires 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.

3.10. 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 ou de Monte-Carlo de valorisation d'options comme décrit en note 16.

3.11. Evaluation et comptabilisation des passifs financiers

3.11.1 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.

3.11.2. 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.

3.12. 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 12.

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.

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.

3.13. Provisions

3.13.1. 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 événement 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.

3.13.2. 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 experts 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.

3.14. Produits des activités ordinaires

3.14.1. Chiffre d'affaires

Le chiffre d'affaires de la société sur l'exercice résulte d'un contrat de licence prévoyant trois typologies de rémunérations :

- Un « up-front payment » considéré par la société comme correspondant à une rémunération de l'engagement de la société à s'impliquer dans le processus de commercialisation du produit sur la zone concernée par le contrat. Le chiffre d'affaires lié à ce paiement de 1 MUSD, reçu en août 2012, a été étalé jusqu'à la date prévisionnelle de commercialisation du produit ;
- Des « milestones » versés lors de la survenance d'évènements définis dans le contrat ;
- Des « royalties », représentant un pourcentage des ventes réalisées par le preneur du contrat.

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.

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.

3.14.2. Autres produits

3.14.2.1. 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 indépendamment des encaissements.

3.14.2.2 Crédit d'impôt recherche

Des crédits d'impôt recherche sont octroyés aux entreprises par l'Etat français afin de les inciter à réaliser des recherches d'ordre technique et scientifique. Les entreprises qui justifient des dépenses remplissant les critères requis (dépenses de recherche localisées en France ou, depuis le 1er janvier 2005, au sein de la Communauté Européenne ou dans un autre Etat partie à l'accord sur l'Espace Economique Européen et ayant conclu avec la France une convention fiscale contenant une clause d'assistance administrative)

bénéficiaire 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 bénéficie du crédit d'impôt recherche depuis sa création. Au cours de l'exercice elle a reçu le remboursement du crédit d'impôt recherche 2011. Le crédit d'impôt recherche à recevoir au titre de l'exercice 2012 s'élève à 718 K€. La société a demandé son remboursement au titre du régime des PME communautaires conformément aux textes en vigueur.

Ces financements sont comptabilisés en « Autres produits » sur l'exercice qui a enregistré les charges ou dépenses correspondantes. La part des financements rattachés à des dépenses activées est déduite au bilan des dépenses activées et au compte de résultat des charges d'amortissement de ces dépenses.

3.15. 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.

3.16. Impôt sur les bénéfices

Les impôts différés sont constatés selon la conception étendue et selon la méthode du report variable, pour toutes les différences temporaires provenant de la différence entre la base fiscale et la base comptable des actifs et passifs figurant dans les états financiers. Les différences temporaires principales sont liées aux pertes fiscales reportables. Les taux d'impôts ayant été entérinés par un texte de loi à la date de clôture sont retenus pour déterminer les impôts différés.

Les actifs d'impôt différé ne sont comptabilisés que dans la mesure où il est probable que les bénéfices futurs seront suffisants pour absorber les pertes reportables. Compte tenu de son stade de développement qui ne permet pas d'établir des projections de résultat jugées suffisamment fiables, la société ne comptabilise pas les actifs nets d'impôts différés.

3.17. 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.

Le chiffre d'affaires réalisé en 2012 concerne une vente de licence à Taïwan.

La société n'a pas réalisé de chiffre d'affaires au titre de l'exercice 2011.

Pour les besoins de l'analyse géographique, la direction de la société 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 chiffre d'affaires présenté pour l'exercice 2012 a été réalisé avec un seul client.

3.18. 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 ».

4. Immobilisations incorporelles

L'évolution des immobilisations incorporelles s'analyse comme suit :

en €	31-déc.-11	Augmentations	Diminutions	31-déc.-12
Licences	65 059			65 059
Logiciels	26 716			26 716
Total brut des immobilisations incorporelles	91 775			91 775
Licences	65 059			65 059
Logiciels	20 201	6 515		26 717
Total amortissements des immobilisations incorporelles	85 260	6 515		91 776
Total net des immobilisations incorporelles	6 515			

5. Immobilisations corporelles

L'évolution des immobilisations corporelles s'analyse comme suit :

Immobilisations corporelles en €	31-12-2011	Augmentations	Diminutions	31-12-2012
Agencements et installations	215 718			215 718
Matériels techniques	572 524	38 406		610 930
Matériel de bureau et informatique	364 570	6 984	1 341	370 213
Total brut des immobilisations corporelles	1 152 812	45 391	1 341	1 196 862
Agencements et installations	111 710	23 820		135 530
Matériels techniques	376 411	67 843		444 253
Matériel de bureau et informatique	153 903	47 758	709	200 952
Total amortissements des immobilisations corporelles	642 024	139 420	709	780 735
Total net des immobilisations corporelles	510 787			416 126

6. Actifs financiers et autres actifs

Immobilisations financières en €	31-12-2011	Augmentations	Diminutions	31-12-2012
Dépôts et cautionnements versés	63 162	5 440		68 602
Total brut des immobilisations financières	63 162	5 440		68 602

7. Créances clients et autres actifs courants

7.1 Clients et comptes rattachés

Clients et comptes rattachés en €	Exercice clos le	
	31-déc.-12	31-déc.-11
Clients et comptes rattachés	1 343	
Total des clients et comptes rattachés	1 343	

7.2. Autres actifs courants

Les autres actifs courants s'analysent comme suit :

Autres actifs courants en €	Exercice clos le	
	31-déc.-12	31-déc.-11
Personnel et comptes rattachés		87
Crédit d'impôt recherche	718 660	1 122 597
Taxe sur la valeur ajoutée	343 995	171 780
Charges constatées d'avance	107 006	87 807
Subventions à recevoir		38 888
Autres créances	6 949	13 173
Total des autres actifs courants	1 176 610	1 434 332

Les charges constatées d'avances correspondent essentiellement comme pour l'exercice précédent à des loyers et des primes d'assurance.

L'évolution de la créance du crédit d'impôt recherche se présente comme suit :

Créance clôture 31-12-2011	1 122 597
Produit	718 660
Païement	-1 122 597
Créance clôture 31-12-2012	718 660

8. Trésorerie et équivalents de trésorerie

Trésorerie et équivalents de trésorerie en €	Exercice clos le	
	31-déc.-12	31-déc.-11
Dépôts bancaires à court terme	12 361 473	898 523
Total net	12 361 473	898 523

9. Instruments financiers inscrits au bilan et effet résultat

Exercice Clos le 31 décembre 2012	Valeur au bilan	Juste valeur par résultat	Prêts et créances	Dette au coût amorti	Instruments non financiers
Immobilisations financières	68 602		68 602		
Clients et comptes rattachés	1 343		1 343		
Autres actifs courants	1 176 610				1 176 610
Trésorerie et équivalents de trésorerie	12 361 473	12 361 473			
Total	13 608 028	12 361 473	69 945		1 176 610
Dettes financières - part non couante	1 072 109			1 072 109	
Dettes financières - part courante	360 313			360 313	
Dettes fournisseurs et comptes rattachés	279 358	279 358			
Dettes fiscales et sociales	613 622				613 622
Autres dettes	906 840				906 840
Total	3 232 242	279 358		1 432 422	1 520 462

Juste valeur par résultat en €	Exercice de 12 mois clos le	
	31-12-2012	31-12-2011
Pertes sur équivalents de trésorerie		
Coût de l'endettement financier brut	(77 005)	(30 768)
Revenus sur équivalents de trésorerie	46	11 525
Total juste valeur par résultat	(76 959)	(19 243)

10. Capital

10.1 Capital émis

Le tableau ci-après présente l'évolution du capital de la société sur la période :

Date	Nature des Opérations	Capital	Prime d'émission	Nombre d'actions
31-déc.-11		230 321		1 535 476
1-mars-12	Souscription BSA 17		2 800	
29-mars-12	Souscription BSA 15		4 200	
13-mars-12	Emission en numéraire ABSA P4 (BSA 13B/14)	10 710	988 890	71 400
4-mai-12	Imputation du résultat 2011 et du compte report à nouveau débiteur		(15 117 499)	
4-mai-12	Division de la valeur nominale par 5			6 427 504
4-juin-12	Exercice de 3900 BSA 15	585	48 555	19 500
23-oct.-12	Conversion des ORA	7 500	1 492 428	249 988
26-oct.-12	Introduction en bourse	70 848	14 098 794	2 361 607
	Frais d'augmentation de capital		(2 088 554)	
21-nov.-12	Exercice de 3000 BSA 9	450	27 630	15 000
28-nov.-12	Souscription de 52.500 BSA 2012		31 500	
18-déc.-12	Exercice de 14.383 BCE 3	2 157	147 426	71 915
31-déc.-12		322 572		10 752 390

Au 31 décembre 2012, le capital social s'établit à 322.272 euros. Il est divisé en 10.752.390 actions ordinaires entièrement souscrites et libérées d'un montant nominal de 0,03 €.

A l'occasion de l'introduction en bourse le 26 octobre 2012, l'ensemble des actions de préférences et des obligations convertibles émises ont été converties en actions ordinaires.

Conformément aux dispositions de la norme IAS 32, les coûts afférents à l'introduction en bourse de la société ont été comptabilisés en déduction des capitaux propres pour un montant de 2.088 K€.

L'assemblée du 4 mai 2012 a décidé de diviser la valeur nominale des actions par 5 afin de ramener de 0,15 euro à 0,03 euro et par voie de conséquence de multiplier le nombre des actions composant le capital social par 5 afin de le porter de 1.606.876 actions à 8.034.380 actions.

Au cours de de l'exercice le directoire a constaté lors de ses séances les opérations suivantes :

- le 13 mars 2012, la souscription intégrale des 71.400 actions de préférence de catégorie P4 à bons de souscription d'actions décidée par l'assemblée générale mixte du 15 février 2012.
- Le 4 juin 2012, l'exercice des 3900 BSA 15 et en conséquence la création de 19.500 actions ordinaires nouvelles d'une valeur nominale unitaire de 0,03 euros conduisant à une augmentation de capital d'un montant de 585 euros assortie d'une prime d'émission de 48.555 euros soit un apport total de 49.140 euros.
- Le 23 octobre 2012, le remboursement des 535.705 obligations remboursables émises le 4 mai 2012, en 249.988 actions ordinaires nouvelles d'une valeur nominale unitaire de 0,03 euros conduisant à une augmentation de capital d'un montant de 7.500 euros assortie d'une prime d'émission de 1.492.428 euros.

- Le 26 octobre 2012, l'augmentation de capital relative à l'introduction en bourse, à savoir la création de 2.361.607 actions ordinaires nouvelles d'une valeur nominale unitaire de 0,03 euros conduisant à une augmentation de capital d'un montant de 70.848 euros assortie d'une prime d'émission de 14.098.794 euros soit un apport total de 14.169.642 euros.

L'exercice des 3000 BSA 9 et en conséquence la création de 15.000 actions ordinaires nouvelles d'une valeur nominale unitaire de 0,03 euros conduisant à une augmentation de capital d'un montant de 450 euros assortie d'une prime d'émission de 27.630 euros soit un apport total de 48.080 euros, ainsi que l'exercice des 14.383 BCE 3 et en conséquence la création de 71.915 actions ordinaires nouvelles d'une valeur nominale unitaire de 0,03 euros conduisant à une augmentation de capital d'un montant de 2.157 euros assortie d'une prime d'émission de 147.426 euros soit un apport total de 149.583 euros, ont été constatés par le directoire du 22 janvier 2013.

10.2. Actions propres

Dans le cadre du contrat de liquidité mis en place suite à l'introduction en bourse, la société détient au 31 décembre 2012, 30 361 actions d'autocontrôle. Ces actions sont portées en diminution des capitaux propres IFRS pour un montant de 195 K€.

10.3 Options de souscription d'actions

La société a émis les plans de 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	Total créé	Solde exerçable au	
					31-12-2011	31-12-2012
<i>Bons de souscription d'actions</i>						
BSA 03	29-03-2005	8,22	01/04/2008 - 31/03/2010	5 349		
BSA09	24-10-2006	10,39	24/10/2008 - 31/12/2012	15 000	5 000	2 000
BSA 11	29-05-2008	0,15	29/05/2008 - 29/05/2012	76 220	76 220	
BSA13A	13-04-2010	0,15	13/04/2010 - 12/04/2014	205 788	205 788	
BSA 13B	13-04-2010	0,15	13/04/2010 - 12/04/2014	584 468	584 468	
BSA 14	13-04-2010	0,15	13/04/2013 - 30/09/2013	584 468	584 468	
BSA15	23-06-2011	14,00	23/06/2011 - 31/12/2016	13 500	10 500	9 600
BSA16	23-06-2011	14,00	23/06/2011 - 31/12/2016	7 000	7 000	
BSA 17	15-02-2012	14,00	01/03/2012 - 31/12/2016	2 000		2 000
BSA 2012	04-05-2012	6,63	04/05/2012 - 04/05/2022	52 500		52 500
<i>Bons de souscriptions de parts de créateurs d'entreprise</i>						
BCE02	24-10-2006	10,39	avant le 31/12/2012	100 000	100 000	
BCE03	24-10-2006	10,39	avant le 31/12/2012	20 000	14 383	
BCE04	13-04-2010	14,00	avant le 31/12/2016	20 000	20 000	20 000
BCE05	13-04-2010	14,00	avant le 31/12/2016	77 361	77 361	77 361
BCE06	13-04-2010	14,00	avant le 31/12/2016	41 502	41 502	
BCE 2012-1	04-05-2012	6,00	avant le 04/05/2019	1 800 000		1 800 000
BCE 2012-2	18-12-2012	6,00	avant le 18/12/2022	100 000		100 000
Total En Cours				3 705 156	1 726 690	2 063 461

Utilisant l'autorisation conférée par l'assemblée générale extraordinaire du 23 juin 2011, le directoire du 29 mars 2012 a constaté la souscription de 3.000 BSA 15 au prix unitaire de 1,40 € et le 1er mars 2012 la souscription des 2.000 BSA 17 au prix unitaire de 1,40 € émis lors de l'assemblée du 15 février 2012.

Les BSA 17 pourront être exercés par leur titulaires à compter de leur souscription jusqu'au 31 décembre 2016, au cours des périodes fixées par le Directoire. Les BSA 17 non exercés au 31/12/2016 ou postérieurement à la vente de titres de la Société deviendront caducs.

L'assemblée générale du 4 mai 2012 a décidé de modifier les termes des BCE03, BCE04, BSA09 et BSA15 afin de supprimer toute mention de caducité automatique de ces bons en cas d'introduction en bourse de la société. Les autres termes de ces bons sont inchangés.

Cette même assemblée a procédé à l'attribution d'un plan de bons de créateurs d'entreprises portant sur un nombre global de 1.800.000 BCE. Le prix d'exercice de ces BCE est égal au prix d'introduction en bourse de la société, soit 6 euros, et le nombre exerçable de BCE dépend de l'évolution du cours de bourse pour autant que dans chaque cas un minimum de 10% du capital de la société ait été échangé sur la valeur considérée.

Le directoire, lors de sa séance du 4 mai 2012, a décidé l'émission d'un plan de 52.500 bons de souscription d'actions. Chaque BSA permet la souscription d'une action ordinaire de la société. Ces BSA ont été souscrits en date du 28 novembre 2012.

Le prix de souscription de 0.60 € et le prix d'exercice de 6 € ont été arrêtés à l'occasion de la séance du directoire du 23 octobre 2012. Les BSA sont exerçables à compter de la date du premier anniversaire de l'Introduction en bourse de la société, pour autant que les bénéficiaires soient à cette date toujours membres du Conseil de Surveillance et aient assisté à au moins 75% des réunions du Conseil de Surveillance.

Le directoire, lors de sa séance du 18 décembre 2012, a émis un plan de bons de créateurs d'entreprises portant sur un nombre global de 100.000 BCE. Chaque BCE permet la souscription d'une action ordinaire de la société. Le prix d'exercice est fixé à 6.63 €. Les BCE sont exerçables sur une période de trois ans : 50% des options sont exerçables immédiatement puis à hauteur d'un tiers du solde à l'expiration de chaque année écoulée à compter du 1er décembre 2012.

11. Provisions

11.1. Provisions – part non courante

en €	31-déc.-11	Augmentations	Diminutions	31-déc.-12
Indemnités de départ à la retraite	46 408	48 963		95 371
Total Provision part non courante	46 408	48 963		95 371

Les hypothèses retenues pour la détermination des indemnités de fin de carrière sont les suivantes :

Date d'évaluation	31-12-2011	31-12-2012
Modalités de départ à la retraite	<i>Pour l'ensemble des salariés : départ volontaire à 62 ans</i>	<i>Pour l'ensemble des salariés : départ volontaire à 62 ans</i>
Taux de charges sociales	43 %	43 %
Taux d'actualisation	2,60 %	2,43 %
Tables de mortalité	Table réglementaire TV 88/90	Table réglementaire INSEE 2008 -2010
Taux d'augmentation des salaires (inflation incluse)	7%	7%
Taux de rotation	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).

11.2. Provisions – part courante

en €	31-déc.-11	Dotations	Reprises	31-déc.-12
Provision pour litige	48 365		-48 365	
Total Provision part courante	48 365		-48 365	

La provision pour litige reprise au cours de l'exercice a été utilisée à hauteur de 20 K€ dans le cadre de règlements intervenus suite à une condamnation de la société. La partie non utilisée de la provision et

reprise pour 28 K€ correspond à des risques estimés au mieux de la connaissance des litiges en cours à l'occasion de la précédente clôture.

12. Dettes financières

Dettes financières en €	Exercice clos le	
	31-déc.-12	31-déc.-11
Avances remboursables OSEO - Long Terme	1 072 109	526 766
Avances remboursables OSEO - Court Terme	360 313	295 382
Total des avances remboursables OSEO	1 432 422	822 148
Divers		61
Total des dettes financières	1 432 422	822 209

La société bénéficie d'avances remboursables avec OSEO Innovation. Ces avances ne portent pas intérêt et sont remboursables à 100% 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.

Une avance remboursable a été reçue en avril 2012 pour un montant d'un million d'euros.

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 :

	OSEO 1	OSEO 2	OSEO 3	TOTAL
Solde au 31-12-2011	379 429	442 719		822 148
Versement			1 000 000	1 000 000
Impact de l'actualisation	9 773	963	(124 456)	(113 720)
Charges financières sur dettes	12 162	13 850	50 482	76 494
Remboursement	(165 000)	(187 500)		(352 500)
Solde au 31-12-2012	236 364	270 032	926 026	1 432 422

Les échéanciers de remboursement des avances se présentent comme suit :

	OSEO 1	OSEO 2	OSEO 3	TOTAL
Total 2011	67 500	75 000		142 500
Total 2012	142 500	150 000		292 500
Total 2013	190 000	175 000		365 000
Total 2014	50 000	100 000	62 500	212 500
Total 2015			250 000	250 000
Total 2016			250 000	250 000
Total 2017			250 000	250 000
Total 2017			187 500	187 500
Total des remboursements	450 000	500 000	1 000 000	1 950 000

13. Passifs financiers, dettes fournisseurs et autres passifs courants

13.1. Passifs financiers

Suite à l'introduction en bourse de la société, le directoire lors de sa séance du 23 octobre 2012 a constaté la

conversion des 535.705 obligations remboursables émises le 4 mai 2012, en 249.988 actions ordinaires.

13.2. Fournisseurs et comptes rattachés

Fournisseurs et comptes rattachés en €	Exercice clos le	
	31-déc.-12	31-déc.-11
Fournisseurs et comptes rattachés	279 358	399 822
Total	279 358	399 822

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.

13.3. Autres passifs courants

Autres passifs courants en €	Exercice clos le	
	31-déc.-12	31-déc.-11
Dettes fiscales	36 029	1 728
Dettes sociales	577 593	597 445
Autres dettes	906 840	71 808
Total des autres passifs courants	1 520 462	670 981

Les autres dettes correspondent principalement à des produits constatés d'avance au titre de l'encaissement de 1 MUSD reçu le 21 août 2012 dans le cadre du partenariat signé avec la société Taïwanaise PharmaEngine le 6 août 2012 (cf note 14).

Les dettes sociales sont relatives aux charges sociales et congés à payer.

14. Produits des activités ordinaires

en €	Exercice de 12 mois clos le	
	31-déc-12	31-déc-11
Cession de licence	74 153	
Chiffre d'affaires	74 153	
Subventions	176 875	237 717
Crédit d'impôt recherche	718 660	1 122 597
Autres	920	
Autres produits de l'activité	896 455	1 360 314
Total des produits des activités ordinaires	970 608	1 360 314

La société Nanobiotix a perçu dans le cadre de son contrat conclu avec la société taïwanaise Pharma Engine, un up-front payment de 1MUSD pour la mise à disposition de la technologie.

Le montant a été intégralement encaissé. Toutefois, considérant que cet up-front payment rémunère l'engagement de Nanobiotix à s'impliquer ultérieurement dans le bon déroulement du contrat, il a été décidé de reconnaître ce produit linéairement entre la date de signature du contrat et la date prévisionnelle de commercialisation sur la zone concernée.

La baisse du crédit impôt recherche s'explique notamment par le versement au cours du premier semestre 2012 d'une avance remboursable d'Oséo.

15. Charges de personnel

en €	Exercice de 12 mois clos le	
	31-12-2012	31-12-2011
Salaires	1 762 193	1 717 665
Charges sociales	827 690	774 246
Paievements en actions	451 196	266 256
Engagements de retraite	48 963	15 256
Total charges du personnel	3 090 042	2 773 423
Effectifs moyens	31	32

16. Paiements fondés sur des actions

Des options sur actions ont été attribuées aux dirigeants 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.

L'assemblée du 4 mai 2012 ayant décidé de supprimer la clause de caducité en cas d'introduction en bourse pour certains plans, conformément à IFRS 2, la juste valeur marginale qui résulte de cette modification a été comptabilisée en charge, en complément de la charge initiale déterminée à la date d'attribution. La juste valeur marginale a été déterminée en comparant la juste valeur du plan modifié et celle du plan original à la date de la modification.

Le nombre d'options en vie au 31 décembre 2012 et leurs principales caractéristiques sont détaillées ci-après :

	BCE 3	BCE 4	BCE 05	BCE 2012-1	BCE 2012-2
Type d'options	Souscription	Souscription	Souscription	Souscription	Souscription
Nombres d'options	14383	20000	77361	1800000	100000
Date AG de mise en place du plan	24/10/2006	13/04/2010	13/04/2010	04/05/2012	04/05/2012
Date de souscription	04/05/2012	04/05/2012	13/04/2011	04/05/2012	18/12/2012
Prix de souscription	0,00 €	0,00 €	0,00 €	5,26 €	6,63 €
Nombres d'options au 31 décembre 2012		20 000	77 361	1 800 000	100 000
<i>Nombres d'options exercées</i>	14 383				
Date d'expiration contractuelle	31/12/2012	31/12/2016	31/12/2016	25/04/2019	18/12/2022

	BSA 9	BSA 15	BSA 17	BSA 2012
Type d'options	Souscription	Souscription	Souscription	Souscription
Nombres d'options	15000	13500	2000	52500
Date AG de mise en place du plan	24/10/2006	23/06/2011	15/02/2012	04/05/2012
Date de souscription	04/05/2012	04/05/2012	04/05/2012	23/10/2012
Prix de souscription	1,04 €	1,40 €	1,40 €	6,60 €
Nombres d'options au 31 décembre 2012	2 000	9 600	2 000	52 500
<i>Nombres d'options exercées</i>	12 000	3 900		
Date d'expiration contractuelle	31/12/2012	31/12/2016	31/12/2016	04/05/2022

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 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.

A l'exception des BCE 2012-1, la juste valeur des options a été déterminée à l'aide du modèle d'évaluation Black & Scholes.

La juste valeur des BCE 2012-1 a été déterminée à l'aide du modèle d'évaluation de type Monte-Carlo pour prendre en compte les conditions d'exercice qui dépendent de la plus-value réalisée par rapport au prix d'introduction en bourse prévu .

	BSA 9		BSA 15	BSA 15		BSA 17	BSA 17		BSA 2012
	Avant modification	Après modification		Avant modification	Après modification		Avant modification	Après modification	
Cours de l'action	2,80	2,80	2,80	2,80	2,80	2,80	2,80	2,80	6,00
Prix d'exercice	2,08	2,08	2,52	2,52	2,52	2,52	2,52	2,52	6,00
Volatilité	37,8%	44,2%	42,4%	37,8%	40,3%	52,4%	37,8%	40,3%	48,7%
Maturité	0,25	0,33	0,30	0,25	0,23	0,33	0,25	0,23	10,00
Taux sans risque	0,07%	0,07%	0,06%	0,07%	0,11%	0,13%	0,07%	0,11%	0,96%
Taux de rendement	0,00%	0,00%	0,00%	0,00%	0,00%	0,00%	0,00%	0,00%	0,00%
Valeur du plan initial	43 986		6 145	16 381		4 800			182 750
Charge au 31 décembre 2012	627		6 145	20 407		4 800	4 252		34 047

	BCE 3		BCE 4		BCE 05	BCE 2	BCE 2012-1	BCE 2012-2	Total BCE et BSA
	Avant modification	Après modification	Avant modification	Après modification		Renonciation des bénéficiaires			
Cours de l'action	2,80	2,80	2,80	2,80	2,80		5,26	6,65	
Prix d'exercice	2,08	2,08	2,80	2,80	2,80		5,26	6,63	
Volatilité	37,8%	44,2%	37,8%	40,3%			40,9%	44,3% - 47,6%	
Maturité	0,25	0,33	0,25	0,23	1,40		3,49	5 - 7,3	
Taux sans risque	0,07%	0,07%	0,07%	0,11%	0,56%		0,20%	0,84% - 1,22%	
Taux de rendement	0,00%	0,00%	0,00%	0,00%	0,00%		0,00%	0,00%	
Valeur du plan initial	42 476		38 101		250 103	7 191	307 338	288 204	
Charge au 31 décembre 2012	1 805		46 969		-	(7 191)	202 331	137 005	451 197

Les paramètres retenus pour les estimations et les valorisations des nouveaux plans ainsi que des plans modifiés sont détaillés ci-après :

En conséquence de la décision de l'assemblée du 4 mai 2012 de diviser la valeur nominale des actions par cinq le nombre d'actions pouvant être souscrites sur exercice de bons de souscription d'actions ou de bons créateurs d'entreprise sera multiplié par 5 pour un prix de souscription inchangé.

Les BCE 2012-1 étant exerçables un an après leur attribution, la charge de 307 K€ résultant de leur valorisation a été étalée sur une année à compter de leur attribution le 4 mai 2012.

Les BCE 2012-2 étant exerçables immédiatement à hauteur de 50% puis à hauteur d'un tiers du solde à l'expiration de chaque année écoulée à compter du 1er décembre 2012, la charge de 288 K€ résultant de leur valorisation a été étalée sur trois années à compter de leur attribution.

Les BSA 2012 étant exerçables à la date du premier anniversaire de l'Introduction en bourse de la société, la charge de 183 K€ résultant de leur valorisation a été étalée sur une année à compter de cette date.

Par ailleurs l'émission du plan BCE 2012-1 a conduit les bénéficiaires à renoncer au plan BCE 02 dont la charge initiale de 7 K€ comptabilisée antérieurement a été reprise au 31 décembre 2012.

Ainsi la charge comptabilisée au 31 décembre 2012 suite aux différents plans émis, modifiés et annulés s'élève à 451 K€.

L'information détaillée sur le nombre d'options par catégories et les prix d'exercice est présentée en note 10.

17. Détail des charges par fonction

17.1. Recherche et développement

en €	Exercice de 12 mois clos le	
	31-déc-12	31-déc-11
Achats et sous-traitance	2 072 777	3 103 821
Charges de personnel	2 146 500	1 986 250
Amortissements et provisions	92 738	122 620
Total des charges de recherche et développement	4 312 015	5 212 691

17.2. Frais généraux

en €	Exercice de 12 mois clos le	
	31-déc-12	31-déc-11
Locations, honoraires et autres charges	863 044	512 540
Charges de personnel	492 346	521 079
Amortissements et provisions	4 835	74 986
Total des frais généraux	1 360 225	1 108 605

18. Produits et charges financiers

en €	Exercice de 12 mois clos le	
	31-12-2012	31-12-2011
Pertes de change	22 220	428
Charges d'intérêts	77 005	30 768
Total des charges financières	99 226	31 196
Revenus sur équivalents de trésorerie	46	11 525
Gains de change		330
Total des produits financiers	46	11 855
Total des produits et charges financiers	(99 180)	(19 341)

Le résultat financier correspond aux intérêts versés sur l'emprunt obligataire à hauteur de 27 K€ ainsi qu'aux charges financières générées par le retraitement des avances remboursables comme décrit en note 12.

19. Charge d'impôt

Selon la législation en vigueur, la société dispose de déficits fiscaux indéfiniment reportables en France pour un montant total de 24.787 K€. Pour les exercices clos à partir du 31 décembre 2012, le report en avant des déficits est plafonné à 1 million d'euros, majoré de 50 % de la fraction du bénéfice supérieure à ce plafond.

	Exercice de 12 mois clos le	
	31/12/2012	31/12/2011
Résultat net	(5 330 896)	(5 246 578)
Charge d'impôt effective	78 889	0
Résultat courant avant impôt	(5 252 007)	(5 246 578)
Taux d'impôt théorique	33,33%	33,33%
Charge d'impôt théorique	(1 750 669)	(1 748 684)
<i>Décalages d'imposition:</i>		
- Autres différences permanentes	524	
- Indemnités de départ à la retraite		5 085
- Paiements en actions	150 399	88 752
- Impôts différés non comptabilisés sur différences temporaires		(26 757)
- Autres produits non imposables (CIR)	(239 553)	(374 199)
- Retenues à la source	78 889	
- Pertes fiscales non activées	1 839 299	2 055 803
Charge d'impôt effective	(0)	(0)
Taux d'impôt effectif	0%	0%

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 3.15.

Le taux d'impôt applicable à la société est le taux en vigueur en France, soit 33,33%.

La charge d'impôt constatée correspond à une retenue à la source sur la vente réalisée en 2012. En l'absence d'impôt dû cette créance d'impôt est perdue.

20. Engagements

20.1 Obligations au titre des contrats de location simple

Pour son siège social, la société a un contrat de location. Les 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.

Obligations contractuelles (en milliers d'euros)	Paiements dus par période			
	A 1 an au plus	A plus d'1 an et à 5 ans au plus	A plus de 5 ans	Total
Contrats de location simple	190 407	411 791		602 198

Le montant des loyers et charges locatives comptabilisé en charges au cours de l'exercice clos le 31 décembre 2012 s'élève à 235 K€.

21. 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 :

Parties liées en €	Exercice clos le	
	31-déc.-12	31-déc.-11
Rémunérations et avantages en nature	425 803	430 571
Paielements en actions	366 191	201 825
Honoraires de conseil	6 350	34 400
Jetons de présence	46 500	
Total	844 844	666 796

Les modalités d'évaluation des paiements fondés sur des actions sont présentées en note 16.

22. 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 €	Exercice de 12 mois clos le	
	31-12-2012	31-12-2011
Résultat net	(5 330 896)	(5 246 579)
Nombre moyen pondéré d'actions en circulation	8 224 408	1 535 476
Résultat net par action	(0,65)	(3,42)

Les instruments donnant droit au capital de façon différée (options de souscription d'actions) sont considérés comme antidilutifs car ils induisent une réduction de la perte par action. Ainsi, le résultat dilué par action est identique au résultat de base par action.

23. Gestion des risques financiers

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.

Les risques principaux auxquels la société est exposée sont le risque de liquidité, de change, de taux d'intérêt et de crédit.

23.1. Risque de liquidité

Au regard du montant de trésorerie détenu à la clôture, la société ne considère pas être exposée à un risque de liquidité (cf note 3.7)⁴.

23.2 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

⁴ Le renvoi à la note 3.7 est erroné. Il doit être renvoyé à la note 8.

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 2012, que l'impact serait non significatif.

23.3 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 2012, et, d'autre part, de la qualité de la signature de la collectivité publique pour les autres créances.

23.4. Risque de taux d'intérêt

L'exposition de la société au risque de taux d'intérêt concerne principalement les équivalents de trésorerie et les titres de placement. Ceux-ci sont composés de SICAV monétaires. Les variations de taux d'intérêt ont une incidence directe sur le taux de rémunération de ces placements et les flux de trésorerie générés.

Au 31 décembre 2012, les dettes financières de la société ne sont pas soumises au risque de taux d'intérêt car il s'agit d'avances remboursables à taux fixe détaillées en note 12.

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.

23.5. 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.

24. Honoraires des commissaires aux comptes

	2012	2012
	Cabinet BASSON	ERNST & YOUNG
Audit		
Commissariat aux comptes	12 K€	63 K€
Diligences Directement Liées (Audit des comptes IFRS)	10 K€	39 K€
Autres prestations rendues par les réseaux à la Société globalement	0 K€	0 K€
TOTAL	22 K€	102 K€

25. Evénements postérieurs à la clôture

Néant.

20.3.2 Comptes annuels de la Société relatifs aux exercices clos les 31 décembre 2012 et 2011

20.3.2.1 Comptes annuels de Nanobiotix SA relatif à l'exercice clos le 31 décembre 2012

Les comptes annuels de la Société, établis selon les principes comptables admis en France sont insérés en annexe 1 au paragraphe 27.1 du présent Document de référence.

20.3.2.2 Comptes annuels de Nanobiotix SA relatif à l'exercice clos le 31 décembre 2011

Les comptes annuels de l'exercice clos le 31 décembre 2011 figure à la section 20.3.2.1 du document de base enregistré le 10 septembre 2012 par l'Autorité des marchés financiers sous le numéro I 12-043, aux pages 207 à 221.

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 pour les exercices clos le 31 décembre 2012 et 2011

20.4.1.1 Exercice 2012

En notre qualité de commissaires aux comptes de la société Nanobiotix et en réponse à votre demande dans le cadre de votre communication financière, nous avons effectué un audit des comptes individuels établis selon le référentiel IFRS tel qu'adopté par l'Union européenne de la société Nanobiotix, tels qu'ils sont 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 oeuvre 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, ces comptes individuels 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 au 31 décembre 2012, ainsi que le résultat de ses opérations pour l'exercice clos.

Sans remettre en cause l'opinion exprimée ci-dessus, nous attirons votre attention sur la note 2 de l'annexe qui expose que les comptes présentés ne sont pas des comptes consolidés mais une traduction des comptes sociaux de la société Nanobiotix en normes IFRS.

Saint Gratien et Paris - La Défense, le 26 avril 2013

Cabinet BASSON

ERNST & YOUNG et AUTRES

Didier Basson

Franck Sebag

20.4.1.2 Exercice 2011

Le rapport d'audit des commissaires aux comptes sur les comptes retraités selon le référentiel, pour les exercices clos les 31 décembre 2011, 2010 et 2009 figure à la section 20.4.1 du document de base enregistré le 10 septembre 2012 par l'Autorité des marchés financiers sous le numéro I 12-043, à la page 247.

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 2012

Le rapport général des commissaires aux comptes relatifs aux comptes annuels de l'exercice clos le 31 décembre 2012 établis selon les principes comptables admis en France est inséré en annexe 2 au paragraphe 27.2 du présent document de référence.

20.4.2.2 Rapport du commissaire aux comptes sur les comptes annuels. Exercice clos le 31 décembre 2011

Le rapport général des commissaires aux comptes sur les comptes annuels de l'exercice clos le 31 décembre 2011 figure à la section 20.4.2.1 du document de base enregistré le 10 septembre 2012 par l'Autorité des marchés financiers sous le numéro I 12-043, aux pages 248 et 249.

20.5 DATE DES DERNIERES INFORMATIONS FINANCIERES

30 juin 2013.

20.6 INFORMATIONS FINANCIERES INTERMÉDIAIRES

20.6.1 Comptes semestriels résumés au 30 juin 2013

1 - BILAN

(montants en euros)

ACTIF	Note	30-juin-13	31-déc.-12
Actifs non courants			
Immobilisations incorporelles	1	14 550	
Immobilisations corporelles	1	459 548	416 126
Immobilisations financières	1	68 615	68 602
Total actifs non courants		542 712	484 728
Actifs courants			
Clients et comptes rattachés		2 471	1 343
Autres actifs courants	2	1 599 314	1 176 610
Trésorerie et équivalents de trésorerie	3	8 087 543	12 361 473
Total actifs courants		9 689 328	13 539 426
TOTAL ACTIF		10 232 040	14 024 154
PASSIF	Note	30-Jun-13	31-Dec-12
Capital	4	322 571	322 571
Primes liées au capital		15 514 509	15 514 509
Actions propres	4	(200 263)	(195 213)
Réserves		(4 537 693)	385 571
Résultat de l'exercice		(4 279 261)	(5 330 896)
Total capitaux propres		6 819 862	10 696 542
Provisions - part non courante	5	106 789	95 371
Dettes financières - part non courante	6	929 081	1 072 109
Total passifs non courants		1 035 870	1 167 480
Provisions - part courante	5	133 829	
Dettes financières - part courante	6	348 361	360 313
Dettes fournisseurs		408 557	279 358
Dettes fiscales et sociales	7	701 719	613 622
Autres dettes	7	783 842	906 840
Total passifs courants		2 376 308	2 160 132
TOTAL PASSIF		10 232 040	14 024 154

2 – ETAT DU RESULTAT GLOBAL

(montants en euros)

	Note	Période de 6 mois close le	
		30-juin-13	30-juin-12
Chiffre d'affaires	8	92 236	
Autres produits de l'activité	8	574 215	466 119
Total des produits de l'activité		666 451	466 119
Coût des ventes			
Frais de recherche et de développement	9	(2 739 331)	(2 271 461)
Frais généraux	9	(1 808 707)	(578 022)
Charges liées aux paiements en actions	10	(407 632)	(125 809)
Résultat opérationnel courant		(4 289 219)	(2 509 172)
Autres produits opérationnels			
Autres charges opérationnelles			
Résultat opérationnel		(4 289 219)	(2 509 172)
Produits de trésorerie et d'équivalents	11	24 100	
Coût de l'endettement financier brut	11	(13 283)	(13 010)
Coût de l'endettement financier net		10 817	(13 010)
Autres produits financiers			
Autres charges financières		(859)	
Résultat courant avant impôt		(4 279 261)	(2 522 182)
Charge d'impôt			
Résultat net		(4 279 261)	(2 522 182)
Charges et produits comptabilisés directement en capitaux propres			
Résultat global		(4 279 261)	(2 522 182)
Résultat de base et dilué par action		(0,40)	(0,32)

3 - ETAT DE VARIATION DES CAPITAUX PROPRES

(montants en euros)

	Capital	Primes liées au capital	Actions propres	Réserves	Résultat	Total capitaux propres
31-déc.-11	230 321	15 600 901		(9 659 112)	(5 246 578)	925 532
Affectation du résultat N-1		(5 246 578)			5 246 578	
Imputation des réserves		(9 593 487)		9 593 487		
Résultat de la période N					(2 522 182)	(2 522 182)
Augmentations de capital	11 295	1 044 445				1 055 740
Frais d'augmentation de capital		(34 000)				(34 000)
Frais relatifs au projet d'introduction en bourse		(340 965)				(340 965)
Paiements en actions				125 809		125 809
30-juin-12	241 616	1 430 316		60 184	(2 522 182)	(790 066)
31-déc.-12	322 571	15 514 509	(195 213)	385 571	(5 330 896)	10 696 542
Affectation du résultat N-1				(5 330 896)	5 330 896	
Résultat de la période N					(4 279 261)	(4 279 261)
Paiements en actions				407 632		407 632
Actions propres			(5 050)			(5 050)
30-juin-13	322 571	15 514 509	(200 263)	(4 537 693)	(4 279 261)	6 819 863

4 – TABLEAU DES FLUX DE TRESORERIE

(montants en euros)

	30-juin-13	30-juin-12
Résultat net	(4 279 261)	(2 522 182)
Elimination des amortissements et provisions	206 254	101 249
Charges et produits calculés liés aux paiements en actions	407 632	125 809
Autres charges et produits calculés	6 403	9 724
Charges et produits financiers		
Capacité d'autofinancement	(3 658 972)	(2 285 401)
Variation du Besoin en fonds de roulement lié à l'activité	(329 534)	(621 298)
<i>Clients et comptes rattachés</i>	(1 128)	
<i>Autres actifs courants</i>	(422 704)	(465 513)
<i>Fournisseurs et comptes rattachés</i>	129 199	(124 559)
<i>Autres passifs courants</i>	(34 901)	(31 226)
Flux net de trésorerie lié aux activités opérationnelles	(3 988 506)	(2 906 699)
Investissements de l'exercice	(118 979)	(4 503)
Variation des actifs financiers	(13)	(1 652)
Flux net de trésorerie lié aux activités d'investissement	(118 991)	(6 154)
Augmentation de capital		1 021 743
Frais relatifs au projet d'introduction en bourse		(340 965)
Nouveaux emprunts - Avances remboursables		1 000 000
Remboursements d'emprunts - Avances remboursables	(165 000)	(197 500)
Nouvel emprunt obligataire		1 499 974
Acquisitions d'actions propres	(1 021 105)	
Cessions d'actions propres	1 016 055	
Flux net de trésorerie lié aux activités de financement	(170 051)	2 983 252
Flux de trésorerie nette	(4 277 547)	70 399
Trésorerie à l'ouverture	12 361 473	898 523
Trésorerie à la clôture	8 083 926	968 922

5 - PRINCIPES ET METHODES COMPTABLES

BASE DE PREPARATION DES COMPTES

Les comptes résumés du premier semestre 2013, arrêtés par le directoire du 28 août 2013 ont été préparés en conformité avec la norme internationale d'information financière IAS 34 « Information financière intermédiaire ».

S'agissant de comptes résumés, les comptes semestriels n'incluent pas l'intégralité des informations financières requises pour les comptes annuels complets et doivent être lus conjointement avec les comptes de la société pour l'exercice clos au 31 décembre 2012 sous réserve des particularités propres à l'établissement des comptes intermédiaires décrites ci-après.

L'hypothèse de la continuité de l'exploitation a été retenue 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. Depuis 2011, forte de ses données précliniques, la société est entrée dans une phase test clinique de sa technologie
- La trésorerie disponible au 30 juin 2013 s'élève à 8 millions d'euros.

METHODES COMPTABLES

Les principes comptables retenus pour la préparation des comptes semestriels 2013 sont conformes aux normes et interprétations IFRS telles qu'adoptées dans l'Union européenne au 30 juin 2013. Ces dernières sont disponibles sur le site Internet de la Commission européenne à l'adresse suivante:

http://ec.europa.eu/internal_market/accounting/ias/index_fr.htm.

Les principes comptables retenus sont identiques à ceux utilisés pour la préparation des comptes annuels pour l'exercice clos au 31 décembre 2012, à l'exception des changements suivants.

Les nouvelles normes, amendements de normes et interprétations suivants adoptés par l'Union Européenne, d'application obligatoire pour la société au 1er janvier 2013 sont les suivants :

- l'amendement à IAS 1 « Présentation des postes des autres éléments du résultat global (OCI) »;
- l'amendement à IFRS 7 « Informations sur les compensations entre actifs et passifs financiers »;
- l'IFRS 13 « Evaluation de la juste valeur » ;
- l'IAS 19 révisée « Régimes à prestations définies » ;
- l'IFRIC 20 « Frais de découverte » ;
- les améliorations annuelles (2009-2011) des IFRS : IAS 1 « Présentation des états financiers

», IAS 16 « Immobilisations corporelles », IAS 32 « Instruments financiers – Présentation », IAS 34 « Information financière intermédiaire » ;

- l'amendement à IAS 12 « Impôt différé : Recouvrement des actifs sous-jacents ».

Ces textes applicables de façon obligatoire à compter du 1er janvier 2013 n'ont pas d'impact significatif sur les états financiers de la société.

Notamment, la norme IAS 19 révisée prévoit que les variations d'écarts actuariels soient désormais comptabilisées en « Autres éléments du résultat global ». La provision au 30 juin 2013 ayant été estimée à partir du calcul actuariel effectué au 31 décembre 2012, aucun écart actuariel n'a été pris au compte dans les états financiers intermédiaires sur le premier semestre 2013. L'impact sur les comptes au 30 juin 2012 n'a pas été répercuté étant considéré comme non significatif.

Par ailleurs, la société a choisi de ne pas appliquer par anticipation les nouvelles normes, amendements de normes et interprétations suivants non encore adoptés par l'Union Européenne ou n'étant pas encore d'application obligatoire au 30 juin 2013.

Les normes adoptées par l'Union Européenne mais n'étant pas encore d'application obligatoire au 30 juin 2013 sont les suivantes :

- IFRS 10 «Etats financiers consolidés», IFRS 11 «Partenariats», IFRS 12 «Informations à fournir sur les intérêts détenus dans d'autres entités » et IAS 28 « Participations dans des entreprises associées et des coentreprises » : corps de normes relatif à la consolidation;
- les amendements sur les dispositions transitoires des normes IFRS 10, 11 et 12 ;
- l'amendement à IAS 32 « Compensations entre actifs et passifs financiers ».
- les amendements à IFRS 10, IFRS 12 et IAS 27 - Entités d'investissement ;
- l'IFRIC 21 « Taxes prélevées par une autorité publique » ;
- les amendements à IAS 36 « Dépréciation des actifs » - Informations sur la valeur recouvrable des actifs non financiers ;
- les amendements d'IAS 39 et d'IFRS 9 « Novation de dérivés et maintien de la comptabilité de couverture ».

Les normes non encore adoptées par l'Union Européenne sont les suivantes :

- l'IFRS 9 « Instruments financiers » ;

La direction prévoit que l'application de ces normes n'aura pas d'impact significatif sur les états financiers de la société.

ESTIMATIONS ET JUGEMENTS COMPTABLES DETERMINANTS

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.

- 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.

- Comptabilisation de l'impôt sur les sociétés

La société est assujettie 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. La société doit faire appel à son jugement pour déterminer la probabilité de l'existence d'un bénéfice futur imposable.

- Estimation du produit lié au CIR

Pour les besoins de l'établissement de comptes semestriels, la société a estimé le produit de CIR en fonction de l'effort de recherche consenti sur le premier semestre de l'exercice.

6- NOTES ANNEXES AUX COMPTES SEMESTRIELS

NOTE 1 : IMMOBILISATIONS

Dans le cadre d'une prochaine campagne de production prévue pour septembre 2013 destinée aux essais cliniques, la société a fait l'acquisition de deux réacteurs de cristallisation ainsi que d'une centrifugeuse. Le montant total de ces investissements s'élève à 93K€. Ces immobilisations ne sont pas encore mises en service au 30 juin 2013

NOTE 2 : AUTRES ACTIFS COURANTS

Les autres actifs courants s'analysent comme suit :

Autres actifs courants (en euros)	30-juin-13	31-déc.-12
Personnel et comptes rattachés	15 725	
Crédit d'impôt recherche	1 231 740	718 660
Taxe sur la valeur ajoutée	164 691	343 995
Charges constatées d'avance	158 558	107 006
Autres créances	28 600	6 949
Total des autres actifs courants	1 599 314	1 176 610

Au 30 juin 2013, la société n'a pas reçu le remboursement du crédit d'impôt recherche constaté au titre de l'année de 2012 soit un montant de 719 K€. Ce remboursement est prévu au courant du second semestre 2013.

NOTE 3 : TRESORERIE ET EQUIVALENT DE TRESORERIE

Les montants présentés en "Trésorerie et équivalents de trésorerie" sont principalement constitués de dépôts bancaires à court-terme rémunérés.

NOTE 4 : CAPITAL

4.1 Capital émis

Depuis le 31 décembre 2012, le capital social n'a pas évolué. Au 30 juin 2013, il s'établit à 322.571,70 euros. Il est divisé en 10.752.390 actions ordinaires entièrement souscrites et libérées d'un montant nominal de 0,03 €.

4.2 Actions propres

Dans le cadre du contrat de liquidité mis en place suite à l'introduction en bourse, la société détient au 30 juin 2013, 30.709 actions d'autocontrôle. Ces actions sont portées en diminution des capitaux propres IFRS pour un montant de 192 K€.

4.3 Options de souscription d'actions

La société a émis les plans de de bons de souscription d'actions (BSA) et les plans de bons de souscription de parts de créateurs d'entreprises (BCE) suivants :

Type	Date de création	Prix d'exercice	Période de souscription	Total créé	31-déc.-12	30-juin-13
Bons de souscription d'actions						
BSA09	24-10-2006	10,39	24/10/2008 - 31/12/2012	15 000	2 000	2 000
BSA15	23-06-2011	14,00	23/06/2011 - 31/12/2016	13 500	9 600	9 600
BSA 17	15-02-2012	14,00	01/03/2012 - 31/12/2016	2 000	2 000	2 000
BSA 2012	04-05-2012	6,63	04/05/2012 - 04/05/2022	52 500	52 500	52 500
BSA 2013	10-04-2013	6,37	Non souscrits au 30/06/2013	10 000		
Bons de souscriptions de parts de créateurs d'entreprise						
BCE04	13-04-2010	14,00	avant le 31/12/2016	20 000	20 000	20 000
BCE05	13-04-2010	14,00	avant le 31/12/2016	77 361	77 361	77 361
BCE 2012-1	04-05-2012	6,00	avant le 04/05/2019	1 800 000	1 800 000	1 800 000
BCE 2012-2	18-12-2012	6,00	avant le 18/12/2022	100 000	100 000	100 000
BCE 2013	10-04-2013	6,30	avant le 10/04/2023	55 000		55 000
Total En Cours				2 145 361	2 063 461	2 118 461

Le directoire, lors de sa séance du 10 avril 2013, a émis un plan de BCE portant sur un nombre global de 55.000 BCE. Chaque BCE permet la souscription d'une action ordinaire de la société. Le prix d'exercice est fixé à 6.30 €. Les BCE sont exerçables sans condition.

Au cours de la même séance il a décidé l'émission d'un plan de 10.000 BSA. Chaque BSA permet la souscription d'une action ordinaire de la société au prix d'exercice de 6,37 €. Ces BSA n'ont pas encore été souscrits au 30 juin 2013.

L'incidence sur l'état du résultat global des paiements fondés sur des actions est détaillé **note 10**.

NOTE 5 : PROVISIONS

Provisions (en euros)	31-Dec-12	Augmentations	Diminutions	30-Jun-13
Indemnités de départ à la retraite	95 371	11 418		106 789
Provisions - part non courante	95 371	11 418		106 789
Provisions pour litiges		133 829		133 829
Provisions - part courante		133 829		133 829
Total des provisions	95 371	145 247		240 618

5.1 Provision – part non courante

La provision au 30 juin 2013 a été estimée à partir du calcul actuariel effectué au 31 décembre 2012. Ainsi aucun écart actuariel n'a été pris au compte dans les états financiers intermédiaires sur le premier semestre.

5.2 Provision – part courante

Les provisions pour litige concernent des litiges prud'homaux en cours.

NOTE 6 : DETTES FINANCIERES

Dettes financières (en euros)	30-juin-13	31-déc.-12
Avances remboursables OSEO - Long Terme	929 081	1 072 109
Avances remboursables OSEO - Court Terme	344 743	360 313
Autres dettes financières	3 617	
Total des dettes financières	1 277 442	1 432 422

La Société bénéficie d'avances remboursables avec OSEO Innovation. Ces avances ne portent pas intérêt et sont remboursables à 100% 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.

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 :

Avances OSEO	OSEO 1	OSEO 2	OSEO 3	Total
Solde au 31 décembre 2012	236 364	270 032	926 026	1 432 422
Versement				
Impact de l'actualisation				
Charges financières sur dettes	1 999	1 348	3 055	6 403
Remboursement	(90 000)	(75 000)		(165 000)
Solde au 30 juin 2013	148 364	196 380	929 081	1 273 825

Les échéanciers de remboursement des avances se présentent comme suit :

	OSEO 1	OSEO 2	OSEO 3	TOTAL
Total 2011	67 500	75 000		142 500
Total 2012	142 500	150 000		292 500
1er trimestre	40 000	37 500		77 500
2nd trimestre	50 000	37 500		87 500
Au 30 juin 2013	90 000	75 000		165 000
3ème trimestre	50 000	50 000		100 000
4ème trimestre	50 000	50 000		100 000
Total 2013	190 000	175 000		365 000
Total 2014	50 000	100 000	62 500	212 500
Total 2015			250 000	250 000
Total 2016			250 000	250 000
Total 2017			250 000	250 000
Total 2018			187 500	187 500
Total des remboursements	450 000	500 000	1 000 000	1 950 000

NOTE 7 : AUTRES PASSIFS COURANTS

Les autres passifs courants s'analysent comme suit :

Autres passifs courants (en euros)	30-juin-13	31-déc.-12
Dettes fiscales	(415)	(36 029)
Dettes sociales	(701 304)	(577 593)
Autres dettes	(783 842)	(906 840)
Total des autres passifs courants	(1 485 561)	(1 520 462)

Les autres dettes correspondent principalement à des produits constatés d'avance correspondant au paiement initial de 1 MUSD reçu le 21 août 2012 dans le cadre du partenariat signé le 6 août 2012 avec la société Taïwanaise PharmaEngine.

Les dettes sociales concernent principalement les charges sociales, les congés à payer et les provisions pour primes salariés.

NOTE 8 : PRODUITS DES ACTIVITES ORDINAIRES

(en euros)	Période de 6 mois close le	
	30-juin-13	30-juin-12
Cession de licence	92 236	
Chiffre d'affaires	92 236	
Subventions	58 413	79 957
Crédit d'impôt recherche	513 080	386 162
Autres	2 722	
Total des produits des activités ordinaires	666 451	466 119

La société Nanobiotix a perçu dans le cadre de son contrat conclu avec la société taïwanaise Pharma Engine, un up-front payment de 1MUSD pour la mise à disposition de la technologie. Dans la mesure où le contrat prévoit que Nanobiotix va devoir s'impliquer tout au long de la durée du contrat, ce montant est étalé linéairement et s'élève pour le premier semestre 2013 à 92 K€.

L'augmentation du crédit d'impôt recherche s'explique surtout par le fait que l'effort de R&D consenti sur le premier semestre de l'exercice est plus important en comparaison avec 2012, mais aussi par le fait qu'il n'y ait eu aucun versement de subvention sur la période, qui viendrait en déduction du montant global.

NOTE 9 : DETAIL DES CHARGES PAR FONCTION

9.1 Recherche & développement

(en euros)	Période de 6 mois close le	
	30-juin-13	30-juin-12
Achats et sous-traitance	1 417 883	1 201 038
Charges de personnel	1 285 428	1 017 359
Amortissements et provisions	36 021	53 064
Total des charges de recherche et développement	2 739 331	2 271 461

Le total des charges de R&D est en augmentation de +468 K€.

Les dépenses d'achat et de sous-traitance procèdent essentiellement du développement du produit NBTXR3 en étude de phase I à l'institut Gustave Roussy chez les patients atteints d'un sarcome des tissus mous (STM) des extrémités, et à la préparation des études cliniques pour les indications du cancer de la tête et du cou (+217 K€).

Les charges de personnel procèdent du renforcement annoncé des équipes cliniques pour accompagner le développement des phases d'études (+268 K€).

9.2 Frais généraux

(en euros)	Période de 6 mois close le	
	30-juin-13	30-juin-12
Locations, honoraires et autres charges	1 075 778	229 366
Charges de personnel	574 113	319 966
Amortissements et provisions	158 816	28 690
Total des charges de frais généraux	1 808 707	578 022

Le total des charges de frais généraux augmente de +1 231 K€. Cette augmentation est conforme aux prévisions de dépenses faites en début d'exercice.

L'augmentation de 847 K€ des postes honoraires et autres charges se répartit essentiellement entre l'apparition de coûts inhérents au nouveau statut de société cotée suite à son introduction en bourse en octobre 2012 (+330 K€), la mise en place d'études de Market Access et de Business Development (+153 K€), les prestations d'intérim et de recrutement liées à la préparation du renforcement de la structure (+270 K€).

Les charges de personnel (+254 K€) sont liées au renforcement de la structure de gouvernance de l'entreprise avec l'arrivée prévue de 3 collaborateurs et ainsi que la prise en charge d'indemnités de départ. L'augmentation du poste « Amortissements et provisions » s'explique par la constatation d'une provision pour risque de 133K€. (voir **note 5**).

NOTE 10 : PAIEMENTS FONDES SUR DES ACTIONS

Des options sur actions ont été attribuées aux dirigeants ainsi qu'aux membres du conseil de surveillance sous forme de Bons de Souscription d'Actions (BSA) ou de Bons de souscription de parts de Créateurs d'Entreprise (BCE). 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 30 juin 2013 et leurs principales caractéristiques sont détaillées ci-après :

	BCE 4	BCE 05	BCE 2012-1	BCE 2012-2	BCE 2013
Type d'options	Souscription	Souscription	Souscription	Souscription	Souscription
Nombres d'options	20000	77361	1800000	100000	55000
Date AG de mise en place du plan	13/04/2010	13/04/2010	04/05/2012	04/05/2012	04/05/2012
Date de souscription	04/05/2012	13/04/2011	04/05/2012	18/12/2012	10/04/2013
Prix de souscription	0,00 €	0,00 €	5,26 €	6,63 €	6,30 €
Nombres d'options au 30 juin 2013	20 000	77 361	1 800 000	100 000	55 000
Nombres d'options exercées					
Date d'expiration contractuelle	31/12/2016	31/12/2016	25/04/2019	18/12/2022	10/04/2023

	BSA9	BSA 15	BSA 17	BSA 2012
Type d'options	Souscription	Souscription	Souscription	Souscription
Nombres d'options	15000	13500	2000	52500
Date AG de mise en place du plan	24/10/2006	23/06/2011	15/02/2012	04/05/2012
Date de souscription	04/05/2012	04/05/2012	04/05/2012	23/10/2012
Prix de souscription	1,04 €	1,40 €	1,40 €	6,60 €
Nombres d'options au 30 juin 2013	2 000	9 600	2 000	52 500
Nombres d'options exercées	12 000	3 900		
Date d'expiration contractuelle	31/12/2012	31/12/2016	31/12/2016	04/05/2022

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 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.

A l'exception des BCE 2012-1, la juste valeur des options a été déterminée à l'aide du modèle d'évaluation Black & Scholes.

La juste valeur des BCE 2012-1 a été déterminée à l'aide du modèle d'évaluation de type Monte-Carlo pour prendre en compte les conditions d'exercice qui dépendent de la plus-value réalisée par rapport au prix d'introduction en bourse prévu .

Les paramètres retenus pour les estimations et les valorisations des nouveaux plans et plans en cours d'acquisition sont détaillés ci-après :

	BSA 2012	BCE 2012-1	BCE 2012-2	BCE 2013	Total BCE et BSA
Cours de l'action	6,00	5,26	6,65	6,30	
Prix d'exercice	6,00	5,26	6,63	6,30	
Volatilité	48,7%	40,9%	44,3% - 47,6%	56,0%	
Maturité	10,00	3,49	5 - 7,3	5,00	
Taux sans risque	0,96%	0,20%	0,84% - 1,22%	0,90%	
Taux de rendement	0,00%	0,00%	0,00%	0,00%	
Valeur du plan initial	182 750	307 338	288 204	166 650	
Charge au 30 juin 2013	89 623	105 007	46 352	166 650	407 632

NOTE 11 : RESULTAT FINANCIER

Produits et charges financiers (en euros)	Période de 6 mois close le	
	30-juin-13	30-juin-12
Pertes de change	(859)	
Charges d'intérêts	(13 283)	(13 010)
Total des charges financières	(14 141)	(13 010)
Revenus sur équivalents de trésorerie	23 273	
Autres produits financiers	827	
Total des produits financiers	24 100	
Total des produits et charges financiers	9 958	(13 010)

Le résultat financier correspond aux intérêts perçus sur les dépôts bancaires à court terme ainsi qu'aux charges financières générées par le retraitement des avances remboursables comme décrit en **note 6**.

NOTE 12 : COMMENTAIRES SUR LE TABLEAU DE FLUX DE TRESORERIE

Les flux de trésorerie nets issus des activités opérationnelles d'un montant de (3.989) K€ sur le 1er semestre 2013 comprennent essentiellement une perte de (4.279) K€ de laquelle il faut déduire le retraitement de l'achat des actions pour 408 K€ ainsi que les amortissements et dépréciations comptabilisés sur la période pour 206 K€.

Les flux de trésorerie nets issus des investissements sont de (119) K€ au 30 juin 2013 et correspondent aux investissements réalisés dans le cadre d'achat de matériel destiné aux essais cliniques.

Les flux de trésorerie nets issus du financement sont principalement constitués par le remboursement des autres avances OSEO à hauteur de 165 K€.

La trésorerie disponible s'élève à 8 084 K€ au 30 juin 2013 contre 969 K€ au 30 juin 2012. Ce montant est conforme aux prévisions de consommation de cash qui avaient été annoncées lors de l'IPO.

NOTE 13 : COMMENTAIRES SUR LES ENGAGEMENTS HORS-BILAN

Entre le 31 décembre 2012 et le 30 juin 2013, les engagements hors bilan n'ont pas été modifiés de manière significative.

NOTE 14 : INFORMATION SUR LES PARTIES LIEES

Au cours du premier semestre 2013, les relations entre la société et les parties liées n'ont pas évolué de manière significative par rapport à l'exercice 2012 excepté l'émission de BCE 2013 attribués aux dirigeants détaillée note 10.

NOTE 15 : EVENEMENTS SUBSEQUENTS

Néant.

20.6.2 Rapport des commissaires aux comptes sur l'information semestrielle

En exécution de la mission qui nous a été confiée par votre assemblée générale et en application de l'article L. 451-1-2 III du Code monétaire et financier, nous avons procédé à :

- l'examen limité des comptes semestriels résumés de la société Nanobiotix, relatifs à la période du 1er janvier au 30 juin 2013, tels qu'ils sont joints au présent rapport ;
- la vérification des informations données dans le rapport semestriel d'activité.

Ces comptes semestriels résumés ont été établis sous la responsabilité du directoire. Il nous appartient, sur la base de notre examen limité, d'exprimer notre conclusion sur ces comptes.

1. Conclusion sur les comptes

Nous avons effectué notre examen limité selon les normes d'exercice professionnel applicables en France. Un examen limité consiste essentiellement à s'entretenir avec les membres de la direction en charge des aspects comptables et financiers et à mettre en oeuvre des procédures analytiques. Ces travaux sont moins étendus que ceux requis pour un audit effectué selon les normes d'exercice professionnel applicables en France. En conséquence, l'assurance que les comptes, pris dans leur ensemble, ne comportent pas d'anomalies significatives obtenue dans le cadre d'un examen limité est une assurance modérée, moins élevée que celle obtenue dans le cadre d'un audit.

Sur la base de notre examen limité, nous n'avons pas relevé d'anomalies significatives de nature à remettre en cause la conformité des comptes semestriels résumés avec la norme IAS 34 – norme du référentiel IFRS tel qu'adopté dans l'Union européenne relative à l'information financière intermédiaire.

2. Vérification spécifique

Nous avons également procédé à la vérification des informations données dans le rapport semestriel d'activité commentant les comptes semestriels résumés sur lesquels a porté notre examen limité.

Nous n'avons pas d'observation à formuler sur leur sincérité et leur concordance avec les comptes semestriels résumés.

Saint-Gratien et Paris-La Défense, le 28 août 2013.

Les Commissaires aux Comptes

Cabinet BASSON

ERNST & YOUNG et Autres

Didier BASSON

Franck SEBAG

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 JUDICIAIRES ET D'ARBITRAGE

A la date d'enregistrement du document de référence, 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 à l'exception d'un litige prudhommal provisionné à hauteur de 50% et pour lequel une audience est programmée en juillet 2014.

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 30 juin 2013.

Se reporter au paragraphe 4.6.2 « Risque de liquidité et besoin de financement complémentaire » faisant état d'un besoin de trésorerie complémentaire à compter du mois de septembre 2014.

21 INFORMATIONS COMPLÉMENTAIRES

21.1 CAPITAL SOCIAL

21.1.1 Montant du capital social

À ce jour, le capital social de la Société s'élève à 322 871,70 € divisé en 10 762 390 actions ordinaires de 0,03 € de valeur nominale chacune, entièrement libérées.

21.1.2 Titres non représentatifs du capital

Néant.

21.1.3 Acquisition par la Société de ses propres actions.

L'assemblée générale mixte de la Société réunie le 23 juin 2013 a autorisé, pour une durée de dix-huit mois, 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.

Prix d'achat maximum : 24 euros par action, 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.

Bilan du contrat de liquidité avec Gilbert Dupont

	31-déc-12	31-déc-13
Nombre de titres achetés	160 686	310 477
Prix	6,354 €	6,072 €
Montant total	1 021 105,50 €	1 885 303,43 €
Nombre de titres vendus	160 338	305 914
Prix	6,337 €	6,076 €
Montant total	1 016 054,67 €	1 858 817,41 €
Nombre d'actions détenues au 31 déc 2013: 34.924		

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 sont résumés ci-après à l'exception 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

	BSPCE 04	BSPCE 05	BCE 2012-1	BSPCE 2012-2	BSPCE 04-2013	BSPCE 08-2013
Date(s) d'assemblée(s)	13-avr-10	13-avr-10	04-mai-12	04-mai-12	04-mai-12	28-juin-13
Date d'assemblée ayant modifié les termes des BSPCE	04-mai-12					
Date d'attribution par le directoire	N/A	14-sept-11	N/A	18-déc-12	10-avr-13	28-août-13
Nombre total de BSPCE autorisés	20 000	77 361	N/A	500 000 (6)	500 000 (6)	500 000 (6)
Nombre total de BSPCE attribués	20 000	77 361	1 800 000	100 000	55 000	50 000
Nombre total d'actions pouvant être souscrites (1) <i>dont le nombre pouvant être souscrites ou achetées par les mandataires sociaux:</i>	100 000	386 805	1 800 000	100 000	55 000	50 000
<i>Dont Laurent LEVY</i>	57 080	124 930	1 027 986			
<i>Dont Bernd MUHLENWEG</i>				50 000		
<i>Dont Elsa BORGHI</i>		67 485		50 000		
<i>Dont Philippe MAUBERNA</i>						50 000
Nombre de bénéficiaires non mandataires (à l'émission)	0	25	0	0	1	0
Point de départ de l'exercice des BSPCE	13-avr-10	14-sept-11	04-mai-12	18-déc-12	10-avr-13	28-août-13
Date d'expiration des BSPCE	31-déc-16	31-déc-16	25-avr-19	18-déc-22	10-avr-23	28-août-23
Prix d'exercice des BSPCE (1)	2,80 €	2,80 €	6,00 €	6,63 €	6,30 €	5,92 €
Modalités d'exercice	Néant	(2)	(3)	(4)	Néant	(5)
Nombre d'actions souscrites (1)	0	0	0	0	0	0
Nombre total de BSPCE annulés ou caducs	0	0	0	0	0	0
Nombre total de BSPCE restants	20 000	77 361	1 800 000	100 000	55 000	50 000
Nombre total d'actions pouvant être souscrites (1)	100 000	386 805	1 800 000	100 000	55 000	50 000

- (1) 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 1/5^è du prix initialement déterminé par l'assemblée générale ayant décidé chacun des plans.

(2) 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. 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.

(3) Les BSPCE seront exerçables en une ou plusieurs fois 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 que le Prix d'Offre dépasserait 1.500% du Prix d'Introduction ;
- (4) 50% des BSPCE sont exerçables dès leur attribution, puis à hauteur d'un tiers du solde à l'expiration de chaque année écoulée à compter du 1^{er} décembre 2012, soit pour la 1^{ère} tranche à compter du 1^{er} décembre 2013, étant précisé que la dernière tranche exerçable sera de 8 334 BSPCE par bénéficiaire. Tous les BSPCE non exercés au plus tard le 10 avril 2023 deviendront caducs de plein droit.
- (5) 50% des BSPCE sont exerçables dès leur attribution, puis à hauteur d'un tiers du solde à l'expiration de chaque année écoulée à compter du 28 août 2013, soit pour la 1^{ère} tranche à compter du 28 août 2014, étant précisé que la dernière tranche exerçable sera de 8 334 BSPCE. Tous les BSPCE non exercés au plus tard le 28 août 2023 deviendront caducs de plein droit.
- (6) Montant maximum d'actions pouvant être créés par exercice des BSPCE et BSA (voir ci-après).

21.1.4.2 *Bons de souscription d'actions*

Intitulé du plan	BSA 15		BSA 04-12	BSA 2013
Date d'assemblée	23-juin-11		04-mai-12	04-mai-12
Date d'assemblée ayant modifié les termes des BSA	04-mai-12			
Date du directoire	03-oct-11	03-oct-11	04-mai-12	10-avr-13
Nombre total de BSA autorisés	13 500	13 500	52 500	200 000 (7)
Nombre total de BSA attribués et souscrits	10 500	3 000	52 500	6 000
Nombre total d'actions pouvant être souscrites (1) <i>dont le nombre pouvant être souscrites ou achetées par les mandataires sociaux:</i> <i>dont Bernd MUEHLENWEG (7)</i> <i>dont Laurent CONDOMINE</i> <i>dont Christophe DOUAT</i>	33 000 <i>10 500</i> <i>22 500</i>	15 000 <i>15 000</i>	52 500 <i>30 000</i> <i>22 500</i>	6 000 <i>6 000</i>
Nombre de bénéficiaires non mandataires	0	0	0	0
Point de départ d'exercice des BSA	01-janv-12	01-janv-12	23-oct-13	30-avr-14
Date d'expiration des BSA	31-déc-16	31-déc-16	04-mai-22	10-avr-23
Prix d'exercice des BSA (1)	2,80 € (2)	2,80 € (2)	6,00 € (3)	6,37 € (5)
Modalités d'exercice	Néant	Néant	(4)	(6)
Nombre d'actions souscrites (1)	19 500	0	0	0
Nombre total de BSA annulés ou caducs	0	0	0	0
Nombre total de BSA restants	6 600	3 000	52 500	6 000
Nombre total d'actions pouvant être souscrites (1)	33 000	15 000	52 500	6 000

- (1) 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 émis avant cette date, 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 1/5^e du prix initialement déterminé par l'assemblée générale ayant autorisé/attribué chacun des plans
- (2) Le prix de souscription des BSA concernés, (soit 0,28 € post division du nominal par 5), est imputable sur leur prix d'exercice.
- (3) Chaque BSA 04-12 a été souscrit au prix unitaire de 0,60 €.
- (4) Les BSA 04-12 sont tous exerçables à compter du 23 octobre 2013, 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.
- (5) Chaque BSA 2013 a été souscrit au prix unitaire de 2,50 €.
- (6) Les BSA 2013 seront exerçables à compter du 30 avril 2014, 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.
- (7) Attribution effectuée alors que Monsieur Bernd MUEHLENWEG bénéficiait d'un contrat de prestations de services avec la Société et auquel il a été mis fin le 2 juillet 2012.

21.1.4.3 Synthèse des instruments dilutifs

Au jour de l'enregistrement du présent Document, 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 2 598 305 se décomposant comme suit :

- ✓ 2 102 361 BSPCE dont l'exercice conduirait à la création de 2 491 805 actions nouvelles, et
- ✓ 68 100 BSA dont l'exercice conduirait à la création de 106 500 actions nouvelles,

Ce qui représente une dilution potentielle maximum de 24,14 % sur la base du capital et des droits de vote existant à ce jour, et de 19,45% sur une base pleinement diluée étant rappelé qu'une très large part de ces instruments dilutifs (soit 69,28 %) est liée à la performance boursière de l'action.

	Nbre de titres	Conditions		Dilution potentielle
Titres dilutifs non liés à l'évolution du cours de bourse				
	798 305			
BSA	106 500	-		0,99%
BCE	691 805	-		6,43%
			<i>Nb cumulé de</i>	<i>Dilution</i>
			<i>BSPCE 04-12</i>	<i>potentielle</i>
			<i>exerçables</i>	<i>cumulée</i>
Titres dilutifs liés à l'évolution du cours de bourse				
	1 800 000			
BSPCE 04-12	90 000	si Prix IPO + 50%	90 000	0,84%
BSPCE 04-12	90 000	si Prix IPO + 100%	180 000	1,67%
BSPCE 04-12	112 500	si Prix IPO + 200%	292 500	2,72%
BSPCE 04-12	112 500	si Prix IPO + 300%	405 000	3,76%
BSPCE 04-12	112 500	si Prix IPO + 400%	517 500	4,81%
BSPCE 04-12	630 000	si Prix IPO + 900%	1 147 500	10,66%
BSPCE 04-12	652 500	si Prix IPO + 1400%	1 800 000	16,72%
Dilution potentielle théorique maximum sur la base du capital actuel				24,14%

La dilution issue des instruments non liés à l'évolution du cours de bourse représente une dilution maximum de 7,42% sur la base du capital et des droits de vote actuels et de 6,91 % sur une base pleinement diluée.

21.1.5 Capital autorisé

Les résolutions d'émission en cours de validité sont les suivantes :

	Date de validité	Plafond (valeur nominale)
Résolutions approuvées par l'assemblée générale du 4 mai 2012		
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	04-juil-14	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	04-juil-14	240.000 € (1)
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)	04-juil-14	240.000 € (1) et dans la limite de 20% du capital social par an
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	04-juil-14	dans la limite de 10% du capital social par an
Possibilité d'augmenter le nombre de titres à émettre en cas d'augmentation de capital avec ou sans droit préférentiel de souscription	04-juil-14	15% de l'émission initiale (1)
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	04-juil-14	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	04-juil-14	240.000 € (1) dans la limite de 10% du capital social
Augmentation du capital social par incorporation de primes, réserves, bénéfices ou autres	04-juil-14	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 (2)
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 (2)
Résolutions approuvées par l'assemblée générale du 28 juin 2013		
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	28 oct 2014 (3)	500.000 actions (2)
Délégation à consentir au directoire à l'effet d'émettre des bons de souscription d'action au profit : (i) de membres 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 de tout comité que le conseil de surveillance viendrait à mettre en place n'ayant pas la qualité de salariés ou dirigeants de la Société ou de l'une de ses filiales	28-oct-14	200.000 BSA (2)
Réduction du capital social par annulation des actions auto détenues.	28-oct-14	dans la limite de 10% du capital social pendant une période de 24 mois

- (1) Il s'agit d'un plafond commun maximum qui a été utilisé à l'occasion de l'augmentation de capital intervenue dans le cadre de l'introduction en bourse de la Société. Le solde non utilisé s'élève à ce jour à 169 151,79 € de valeur nominale. 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) Il s'agit d'un plafond commun. Le solde non utilisé à ce jour s'élève à 232.500 valeurs mobilières ;
- (3) La date limite sera la plus rapprochée des deux dates suivantes : le 28 octobre 2014 ou la date à laquelle les conditions prévues à l'article 163 bis G du CGI cesseraient d'être satisfaites.

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 le 1^{er} janvier 2010

Date	Nature des opérations	Capital	Prime d'émission	Nombre d'actions créées	Nb d'actions composant le capital	Valeur nominale	Capital social
Solde au 1er janvier 2010					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 €
23 10 2012	Emission en numéraire (Introduction en bourse)	70 848,21 €	14 098 793,79 €	2 361 607	10 415 487	0,03 €	312 464,61 €
23 10 2012	Remboursement d'obligations remboursables en actions	7 499,64 €	1 492 428,36 €	249 988	10 665 475	0,03 €	319 964,25 €
22 01 2013	Exercice de BSPCE 03	2157,45	147 425,75 €	71 915	10 737 390	0,03 €	322 121,70 €
	Exercice de BSA 09	450,00 €	30 750,00 €	15 000	10 752 390	0,03 €	322 571,70 €
08 11 2013	Exercice BSA 17	300,00 €	27 700,00 €	10 000	10 762 390	0,03 €	322 871,70 €

21.1.7.2 Evolution de la répartition du capital au cours des trois derniers exercices

	janv-11	janv-12	oct-12	déc-13
FCPR MATIGNON TECHNOLOGIES II	21,72%	21,72%	18,35%	16,12%
CAP DECISIF	15,77%	15,77%	12,93%	11,54%
Groupe BANQUE DE VIZILLE	9,86%	9,86%	7,76%	6,88%
OTC	21,40%	21,40%	16,86%	14,37%
AMORCAGE Rhone-Alpes	5,89%	5,89%	4,51%	(*)
MASSERAN Gestion (ex- Seventure Partners)	6,19%	6,19%	4,62%	(*)
Autres actionnaires institutionnels			11,23%	24,89%
Sous-total actionnaires financiers	80,82%	80,82%	76,27%	73,81%
Laurent LEVY	7,03%	7,03%	5,06%	5,01%
Kader BOUSSAHA	5,28%	5,28%	3,80%	(*)
Elsa BORGHI	0,00%	0,00%	0	0,56%
Sous-total membres du directoire	12,31%	12,31%	8,86%	5,57%
Autres salariés et managers	0,00%	0,00%	0	(*)
Autres personnes physiques	6,35%	6,35%	4,75%	(*)
Autres personnes morales	0,53%	0,53%	0,38%	(*)
Flottant			9,74%	20,30%
Contrat de liquidité				0,32%
TOTAL	100,00%	100,00%	100,00%	100,00%

(*) Inklus dans la ligne « Flottant »

Depuis le 1^{er} janvier 2011, les principales évolutions résultent des opérations suivantes :

- ✓ 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 ;
 - émission de 2 361 607 actions nouvelles à l'occasion de l'introduction en bourse ;
 - création de 249 988 actions suite au remboursement d'obligations remboursables en actions).
- ✓ En 2013 :
- Emission de 86 915 actions par exercice de BSA 09 et BSPCE 03, et
 - Cessions sur le marché depuis l'introduction en bourse
 - Evolution de la composition du directoire.

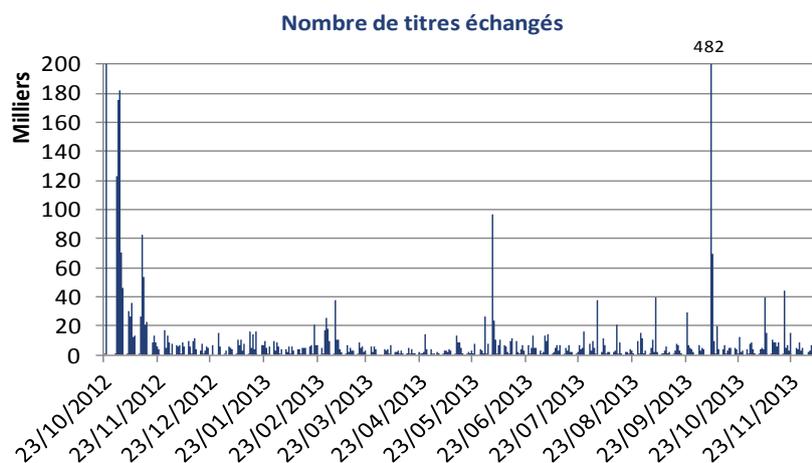
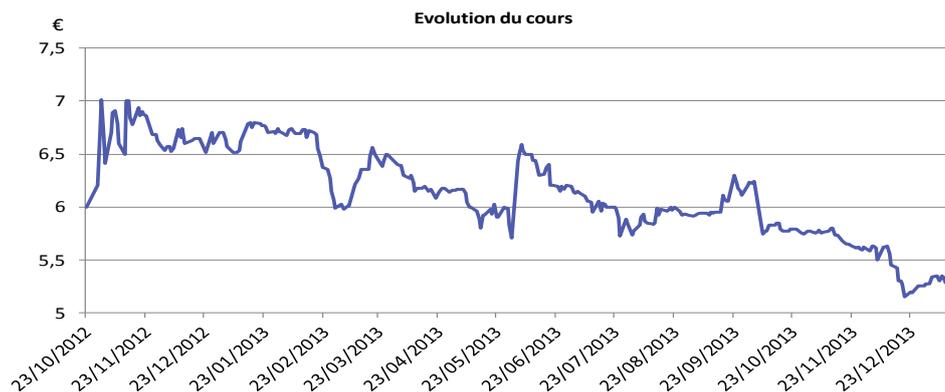
21.1.7.3 Répartition actuelle du capital et des droits de vote

Se reporter au chapitre 18.

21.1.7.4 Informations boursières

Les titres de la Société ont été admis aux négociations sur le marché réglementé Euronext Paris (compartiment C) le 27 octobre 2012 sous le code ISIN N° FR 0011341205.

Le parcours boursier du titre depuis son admission aux négociations a été le suivant.



21.2 ACTE CONSTITUTIF ET STATUTS

21.2.1 Objet social (*Article 3 des statuts*)

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 (Articles 11 à 14 des statuts)*

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 collégalement la direction de la société.

21.2.2.2 Le conseil de surveillance (Articles 15 à 17 des statuts)

Se référer également au « Rapport du président du conseil de surveillance sur le gouvernement d'entreprise, le contrôle interne et la gestion des risques » (figurant au paragraphe 16.5 du présent Document) qui présente un descriptif des principales dispositions du Règlement intérieur du 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 (Article 18 des statuts)

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 (Article 9 des statuts)

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 (Articles 9 et 5 des statuts)

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 Droit d'information

Conformément aux articles L. 225-115 à L. 225-117 du code de commerce, les actionnaires disposent d'un droit général d'information. A ce titre, divers documents sont tenus à leur disposition en vue de l'approbation annuelle des comptes parmi lesquels les comptes statutaires (et consolidés le cas échéant), la liste des dirigeants, le texte de résolutions, la liste des actionnaires etc.

21.2.3.4 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).

21.2.3.5 Droit au boni de liquidation (Articles 9 et 30 des statuts)

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.

21.2.3.6 *Droit préférentiel de souscription*

Les actions de la Société comportent toutes un droit préférentiel de souscription aux augmentations de capital.

21.2.3.7 *Limitation des droits de vote*

Néant.

21.2.3.8 *Titres au porteur identifiables (Article 8.2 des statuts)*

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.

21.2.3.9 *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 (Article 22 des statuts)*

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.

21.2.4.1 *Assemblées générales d'actionnaires (Article 22 des statuts)*

Les assemblées générales sont convoquées et réunies dans les conditions fixées par la loi. Lorsque la Société souhaite recourir à la convocation par télécommunication électronique au 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. (...)

21.2.5 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.

21.2.6 Franchissements de seuils statutaires

Néant.

21.2.7 Stipulations particulières régissant les modifications du capital

Il n'existe aucune stipulation particulière dans les statuts de la Société régissant les modifications de son capital.

22 CONTRATS IMPORTANTS

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 150,8 K € HT (rémunération des chercheurs et frais de fonctionnement associés inclus). Ce contrat a fait l'objet de 6 avenants successifs en date des 25 janvier 2009, 25 juillet 2009, 25 janvier 2010, 25 décembre 2010, 31 décembre 2011 et 2 janvier 2013 repoussant l'échéance du contrat au 31 décembre 2013. Dans le cadre du dernier avenant, le nouvel engagement pris couvrant l'exercice 2013 porte sur un montant de 130,9 K€ au total.

Un avenant couvrant l'exercice 2014 devrait être formalisé d'ici la mi-février 2014 dont l'objet sera de fixer les conditions financières des prestations réalisées en 2014 mais qui devraient demeurer quant à leur nature, identiques à celles définies dans la convention initiale.

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 payés à la signature.

Le rythme de versement des 75.000 dollars restants est fonction du rythme d'avancement des travaux du partenaire. Aucun nouveau paiement n'est intervenu depuis la signature.

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.

Contrat avec l'Université Queen's de Belfast (Belfast)

La Société a conclu un contrat de collaboration avec l'Université Queen's de Belfast (ci-après l' « Université »), soumis au droit irlandais aux termes duquel la Société subventionne une recherche portant sur les interactions des radiations ionisantes avec des nanoparticules pour des applications à visée diagnostique et thérapeutique. Démarrant le 1^{er} novembre 2013, ce contrat est conclu pour toute la durée du projet, dont il est prévu qu'il se réalise sur une durée initiale de 53 mois et prévoit une contribution totale de la Société sur la période à hauteur de 473,057 livres sterling (soit environ 571 K€).

En termes de propriété intellectuelle, il est notamment prévu :

- a) que l'Université et la Société soient copropriétaires de l'ensemble des droits de propriété intellectuelle générés conjointement dans le cadre du projet.
- b) que l'Université conserve :
 - la propriété de l'ensemble des résultats (ce qui n'inclut pas les droits sur les inventions brevetables ou tous autres droits de propriété intellectuelle) générés dans le cadre du projet, sur lesquels elle concède à la Société une licence d'utilisation (en ce compris le droit de concéder des sous licences) non exclusive, gratuite, cessible et mondiale.
 - la propriété de l'ensemble des droits de propriété intellectuelle générés dans le cadre du projet par ses employés ou ses étudiants. La Société bénéficie sur ces résultats (ainsi que sur les droits que détient l'Université sur les droits de propriété intellectuelle générés conjointement dans le cadre du projet) d'une option exclusive de négociation d'une licence exclusive, mondiale, cessible et comprenant le droit de concéder des sous licences.
- c) Que la Société conserve la propriété de l'ensemble des droits de propriété intellectuelle générés dans le cadre du projet par ses employés.

A compter du 1^{er} août 2014, ce contrat peut être résilié par une partie, sous réserve du respect d'un préavis de 3 mois, si celle-ci considère, après s'en être entretenue avec l'autre partie, que la poursuite du projet n'aurait pas de raison d'être.

Les parties sont liées par une obligation de confidentialité au titre du contrat et toute publication par l'Université sur les résultats de la recherche est soumise à l'autorisation préalable de la Société.

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.

La période initiale de 3 ans du contrat étant arrivée à échéance en décembre 2013, la Société et son prestataire sont en cours de négociation en vue de la formalisation dans les prochaines semaines, d'un nouvel accord cadre définissant les droits et obligations de chaque partie, les conditions financières ayant vocation à ne figurer pour leur part que dans les bons de commandes. Il est également prévu entre la Société et son prestataire, la signature d'un bail dont les termes sont en cours de négociation, par lequel la Société deviendra locataire d'une « *salle de développement de classe « C » sans recirculation d'air et avec la possibilité de collecter les déchets liquides* » dédiée à la production de nanoparticules au sein des locaux du prestataire.

22.3 CONTRATS LIES A LA REALISATION DE L'ETUDE CLINIQUE EN COURS RELATIVE AU SARCOMME 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 *. Ce contrat a fait l'objet de plusieurs amendements et d'un avenant en date du 12 septembre 2013.

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 portée du 31 mars 2014 au 30 septembre 2014 dans le cadre de l'avenant.

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 initial estimé à environ 489 K€ a été porté à 504 K€ HT dont 286 K€ pour les prestations liées à l'équipe IGR et 218 K€ pour les coûts spécifiques de l'étude (pharmacie, examens supplémentaires 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'acquiescer 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 recherche médicale tripartite avec l'Institut Bergonié

Le 29 juillet 2013, la Société a conclu avec l'Institut Bergonié, une convention de recherche biomédicale tripartite, la troisième partie étant la personne physique définie comme l'Investigateur.

Par ce contrat, l'Institut Bergonié devient le second 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 » (ci-après 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, au 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) ;
- La sélection, la bonne information et l'obtention du consentement des patients ;
- La surveillance clinique, y compris en cas de sortie d'essai prématurée pour quelque cause que ce soit, des patients) ;
- La valorisation des données scientifiques et l'expression des résultats.

Le contrat prévoit que l'Institut Bergonié inclura un maximum de 12 patients dans l'Etude, qui doit s'achever le 30 septembre 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. Le budget total estimatif, dans l'hypothèse où 12 patients participeraient effectivement à l'Etude, est de l'ordre de 161,5 K€ dont 63 K€ pour les prestations liées à l'équipe de l'Institut Bergonié, le solde correspondant aux les coûts spécifiques de l'étude (pharmacie, examens supplémentaire et frais divers). Cette contrepartie financière doit être versée par la Société à l'Institut Bergonié selon un échéancier fixé au contrat.

Le contrat stipule que les données et résultats relatifs à l'Essai, le rapport final ainsi que les données brutes sont la propriété entière et exclusive de la Société. La Société est également propriétaire exclusif du produit à l'Etude et de tout matériel collecté dans le cadre de l'Etude ainsi que des droits de propriété intellectuelle y afférant.

Dans l'hypothèse où le savoir-faire mis en œuvre ou développé par l'Institut Bernonié révélerait de nouvelles propriétés du produit ou dispositif dans le cadre de l'Essai, la Société disposera d'une option d'achat d'un tel droit, dont les modalités devraient être fixées par avenant.

La Société garantit ses cocontractants en cas de responsabilité, perte, préjudice, frais et dépenses résultant de toute réclamation ou action en justice initiée par un patient du fait d'une blessure corporelle découlant de sa participation à l'Etude.

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'Eude en cas d'interruption prématurée de l'Essai. Il pourra être résilié 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. Ce contrat sera également résilié de plein droit dans l'hypothèse du retrait des autorisations par une autorité.

2 - Contrat de sous-traitance du monitoring 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) 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 CONTRAT DE RECHERCHE MEDICALE LIE A LA REALISATION DE L'ETUDE CLINIQUE RELATIVE AU CANCER DE LA TETE ET DU COU

Le 9 juillet 2013, la Société a conclu avec l'Institut Curie, une convention de recherche biomédicale tripartite, la troisième partie étant la personne physique définie comme Investigateur.

Par ce contrat, l'Institut Curie 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, avec escalade de dose, du produit NBTXR3 activé par radiothérapie avec modulation d'intensité chez des patients atteints d'un carcinome épidermoïde localement avancé de la cavité buccale ou de l'oropharynx* » (ci-après l'« Essai » ou l'« Etude Pilote »).

Il est prévu au contrat que l'Investigateur assure notamment :

- La sélection, la bonne information et le consentement des patients
- La surveillance des patients, y compris en cas de sortie de l'Essai prématurée pour quelque cause que ce soit ;
- Le recueil des données nécessaires.

Le contrat prévoit le recrutement d'environ 48 patients dans un délai de 24 mois après la mise en place de l'Etude Pilote. Si aucune inclusion de patient ne devait intervenir dans les 4 mois suivant le début de l'Etude, la Société serait en droit de résilier le présent contrat.

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, dont le montant est estimé, dans l'hypothèse où 48 patients participeraient effectivement à l'Etude Pilote, à 900 K€.

Le contrat stipule que les données et résultats relatifs à l'Essai tels que contenus dans les rapports intermédiaires et dans le rapport final, ainsi que les données brutes, sont la propriété entière et exclusive de la Société. La Société est également propriétaire exclusif du produit à l'Etude et de tout matériel collecté dans le cadre de l'Etude ainsi que des droits de propriété intellectuelle y afférant.

Toutes les parties sont liées par une obligation de confidentialité tout au long de l'Etude Pilote dans la limite des impératifs incombant à la Société du fait de son statut de société cotée.

Ce contrat est conclu pour la durée de réalisation de l'Essai mentionnée dans le protocole médical (soit 41 mois), et prendra fin après remise du rapport final de l'Essai, et à la réception par la Société de l'ensemble des données recueillies, des bordereaux de correction et du suivi des effets indésirables en cours. Il peut être résilié par l'Institut Curie, moyennant un préavis de 30 jours, dans le cas où il serait dans l'impossibilité de poursuivre l'Etude Pilote.

22.5 ACCORD DE LICENCE DE DEVELOPPEMENT, DE FABRICATION ET DE COMMERCIALISATION

Le 6 août 2012, la Société a concédé à la société taïwanaise, cotée sur le marché de sociétés émergentes 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 :

- ✓ Outre l'« *upfront payment* » de 1 MUSD (contrevalant d'environ 710 K€) payé à la Société en août 2012 suite à la signature du contrat, 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 référence sont disponibles sans frais au siège social de la Société, 60, rue de Wattignies, Bâtiment B, 75012 Paris, France. Le présent document de référence 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.

Ces documents sont également disponibles sur support papier sur simple demande auprès de la Société.

De plus, conformément à l'article 221-3 du Règlement général de l'Autorité des Marchés Financiers (AMF), l'information réglementée au sens de l'article 221-1 de ce même Règlement est disponible sur le site internet de la Société (www.itlink.fr).

Il est précisé que le présent Document de référence a été rédigé sur la base de l'annexe XXV du règlement délégué (UE) N°486/2012 de mars 2012 (schéma allégé PME).

25 INFORMATIONS SUR LES PARTICIPATIONS

A la date du présent document de référence, 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.

Cytotoxicité : Propriété qu'a un agent chimique ou biologique d'altérer des cellules, éventuellement jusqu'à les détruire.

EMA (European Medicines 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.

Matéiovigilance : 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.

27 ANNEXES

27.1 ANNEXE 1 : COMPTES ANNUELS 2012 DE LA SOCIETE ETABLIS SELON LES PRINCIPES COMPTABLES FRANÇAIS

1 BILAN

1. 1 Bilan actif

en €	31-12-2012		31-12-2011	
	Brut	Amort. & Prov.	Net	Net
Frais de recherche et de développement				
Concessions, brevets	91 775	91 775		6 515
Fonds commercial et frais d'établissement				
Immobilisations incorporelles	91 775	91 775		6 515
Constructions et agencements	215 718	135 530	80 188	104 017
Installations techniques	610 921	444 244	166 677	196 101
Autres immobilisations corporelles	370 213	200 952	169 261	210 669
Immobilisations corporelles	1 196 852	780 726	416 126	510 787
Titres de participations				
Autres immobilisations financières	269 035		269 035	63 162
Immobilisations financières	269 035		269 035	63 162
TOTAL	1 557 663	872 502	685 161	580 464
Matières premières				
Encours de production				
Stocks				
Clients et comptes rattachés	1 343		1 343	10 306
Autres actifs courants	1 070 429		1 070 429	1 336 218
Créances	1 071 772		1 071 772	1 346 524
Autres actifs financiers	1		1	
Disponibilités	12 364 012		12 364 012	898 523
Trésorerie	12 364 014		12 364 013	898 523
Charges constatées d'avance	107 006		107 006	87 807
TOTAL	13 542 792		13 542 792	2 332 854
Prime de remboursement des obligations				-61
TOTAL GENERAL	15 100 455	872 502	14 227 953	2 913 258

1. 1 Bilan passif

en €	31-12-2012	31-12-2011
Capital	322 571	230 321
Primes	15 514 509	15 878 338
Réserve légale		
Autres réserves		
RAN débiteur		-10 072 163
Résultat de l'exercice	-4 790 959	-5 045 336
Subventions		
CAPITAUX PROPRES	11 046 121	991 160
Provisions pour risques		48 365
Provisions pour charges		
PROVISIONS		48 365
Concours bancaires courants	2 540	2 489
Emprunts et dettes financières diverses	1 515 000	867 500
Dettes fournisseurs	314 183	403 322
Dettes fiscales et sociales	613 622	599 172
Autres dettes		1 250
Fournisseurs d'immobilisations		
Produits constatés d'avance	736 487	
DETTES	3 181 832	1 873 733
TOTAL GENERAL	14 227 953	2 913 258

2 COMPTE DE RESULTAT

en €	31-12-2012	31-12-2011
Ventes de marchandises		
Production vendue de biens		
Production vendue de services	920	9 818
Chiffre d'affaires	920	9 818
Production sockée		
Production immobilisée		
Subvention d'exploitation	164 065	103 180
Reprises sur dépréciations, provisions, transferts de charges	49 236	23 435
Autres produits	74 234	62
TOTAL DES PRODUITS D'EXPLOITATION	288 456	136 495
Achats de marchandises		
Variation de stock de marchandises		
Achats de matières premières et autres approvisionnements	143 352	136 020
Variation de stock		
Autres achats et charges externes	2 737 146	3 479 542
Impôts et taxes et versements assimilés	43 399	15 418
Salaires et traitements	1 762 337	1 717 665
Charges sociales	782 842	774 246
Dotations aux amortissements	145 938	182 350
Dotations aux dépréciations		
Dotations aux provisions		
Autres charges	50 381	3 881
TOTAL DES CHARGES D'EXPLOITATION	5 665 396	6 309 122
RESULTAT D'EXPLOITATION	-5 376 939	-6 172 626
Autres intérêts et produits assimilés	46	11 525
Différence positive de change		330
Produits nets sur cessions de VMP	19 761	
TOTAL DES PRODUITS FINANCIERS	19 807	11 855
Intérêts et charges assimilés	29 637	
Différence négative de change	22 220	428
Charges nettes sur cessions de VMP	14 540	
TOTAL DES CHARGES FINANCIERES	66 398	428
RESULTAT FINANCIER	-46 591	11 427
RESULTAT COURANT AVANT IMPOTS	-5 423 530	-6 161 199
Produits exceptionnels sur opérations de gestion	7 840	
Produits exceptionnels sur opérations en capital	1 321	
Reprises sur dépréciations, provisions, transferts de charges		
TOTAL DES PRODUITS EXCEPTIONNELS	9 161	
Charges exceptionnelles sur opérations de gestion	15 728	6 734
Charges exceptionnelles sur opérations en capital	632	
Dotations aux amortissements dépréciations et provisions		
TOTAL DES CHARGES EXCEPTIONNELLES	16 360	6 734
RESULTAT EXCEPTIONNEL	-7 200	-6 734
Participation des salariés		
Impôts sur les bénéfices	-639 771	-1 122 597
RESULTAT NET	-4 790 959	-5 045 336

3 ANNEXES

Annexe au bilan avant répartition de l'exercice, dont le total est de 14.227.953 Euros et au compte de résultat de l'exercice présenté sous forme de liste, dont le chiffre d'affaires est de 920 Euros et dégagant un déficit de 4.790.958 Euros.

L'exercice a une durée de 12 mois, couvrant la période du 1er janvier 2012 au 31 décembre 2012.

Les notes et les tableaux présentés ci-après, font partie intégrante des comptes annuels.

3.1 Faits caractéristiques de l'exercice

3.1.1. Avances et subvention

Par décision du 15 septembre 2011, OSEO accorde à la société NANOBOTIX une avance remboursable de 1.000.000 € au titre d'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. Cette aide a été versée en avril 2012 et fera l'objet d'un remboursement dont la première échéance, s'élevant à 62.500€, aura lieu au plus tard le 31 décembre 2014.

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 NANOBOTIX pour un montant total de 738.000 €. A la clôture de l'exercice, la société a perçu 664.200 €.

3.1.2. Chiffre d'affaires

En août 2012, NANOBOTIX a conclu un contrat par lequel elle accorde une licence à PharmaEngine pour développer et commercialiser la nanoparticule NBTXR3 dans une zone géographique limitée à l'Australie, la Nouvelle Zélande, la Chine, le Taïwan et autres pays d'Asie.

Au titre de l'exercice 2012, les redevances pour cette licence se sont élevées à 74 153 euros.

3.1.3. Financement

Dans le cadre de son financement, la société NANOBOTIX est entrée dans une démarche de placement de ses titres en bourse sur le marché EUROLIST C de NYSE EURONEXT.

Au cours de l'exercice, l'Assemblée Générale mixte du 15 février 2012 a pris les décisions suivantes :

- augmentation du capital social d'un montant nominal de 10.710 € par émission de 71.400 actions de préférence P4 assorties de bons de souscription Autonomes ;
- émission de 2 000 Bons de Souscription Autonomes 17;
- augmentation du capital social d'un montant nominal de 23.550 € par émission de 157.000 actions de préférence P4 assorties de bons de souscription Autonomes.

Au cours de l'exercice, l'assemblée générale mixte du 4 mai 2012 a pris les décisions suivantes :

- étendre l'objet social :
 - o au dépôt, à l'étude, l'acquisition et 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 ;
 - o à la conception, au développement, à 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 ;
 - o à la création, l'acquisition, la location, la prise en location-gérance de tous fonds de commerce, la prise à bail, l'installation et l'exploitation de tous établissements, fonds de commerce, usines, ateliers, se rapportant à l'une ou l'autre des activités spécifiées.
- diviser la valeur nominale des actions par 5 afin de la ramener de 0,15 euro à 0,03 euro et par voie de conséquence, de multiplier le nombre des actions composant le capital social par 5 afin de le porter de 1.606.876 actions à 8.034.380 actions ;
- surseoir à l'augmentation de capital social d'un montant nominal de 23.550 € par émission de 157.000 actions de préférence P4 assorties de bons de souscription Autonomes décidée par l'assemblée générale mixte du 15 février 2012 ;
- délégation de compétence consentie au directoire en vue d'augmenter le capital par émission d'actions ordinaires ou de toutes valeurs mobilières donnant accès au capital avec suppression du droit préférentiel de souscription des actionnaires et offre au public.

Par ailleurs, en date du 30 mai 2012, 3.900 BSA 15 ont fait l'objet d'une souscription par un titulaire et par conséquent, l'émission de 19.500 actions ordinaires et l'augmentation corrélative du capital social d'un montant nominal de 585 euros.

Le directoire, faisant usage de la délégation qui lui a été consentie par l'assemblée générale du 4 mai 2012, a pris les décisions suivantes :

- augmentation du capital d'un montant nominal de 61.607,16 euros par l'émission avec suppression du droit préférentiel de souscription, par voie d'offre au public, de 2.053.572 actions nouvelles ;
- augmentation du capital d'un montant nominal de 9.241,05 euros par l'émission avec suppression du droit préférentiel de souscription, par voie d'offre au public, de 308.035 actions nouvelles ;
- émission de 535.705 obligations remboursables en actions de préférence de catégorie P4 ou en actions ordinaires ;
- constatation du remboursement en 249.988 obligations remboursables en actions.

Le capital social à la clôture de l'exercice est constitué de 10.752.390 actions de 0,03 € de nominal et s'établit donc à 322.571,70 € nonobstant 15.514.508,78 € de primes d'émission.

3.2 Evénements significatifs postérieurs à la clôture

Néant.

3.3. Règles et méthodes comptables

3.3.1. 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 :
 - - o 99-09 relatif aux changements de méthodes comptables,
 - o 2000-06 relatif aux passifs,
 - o 2002-10 et 2003-07 relatifs à l'amortissement et la dépréciation des actifs,
 - o 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.

3.3.2. Permanence des méthodes

Les méthodes d'évaluation retenues pour cet exercice n'ont pas été modifiées par rapport à l'exercice précédent.

- Reconnaissance du revenu : dans le cadre d'un contrat de concession de licence, la société peut être amenée à différer la reconnaissance d'une partie du revenu indépendamment des paiements reçus.
- Impôt sur les bénéfices : Les impôts différés sont constatés selon la conception étendue et selon la méthode du report variable, pour toutes les différences temporaires provenant de la différence entre la base fiscale et la base comptable des actifs et passifs figurant dans les états financiers. Les différences temporaires principales sont liées aux pertes fiscales reportables. Les taux d'impôts ayant été entérinés par un texte de loi à la date de clôture sont retenus pour déterminer les impôts différés. Les actifs d'impôt différé ne sont comptabilisés que dans la mesure où il est probable que les bénéfices futurs seront suffisants pour absorber les pertes reportables. Compte tenu de son stade de développement qui ne permet pas d'établir des projections de résultat jugées suffisamment fiables, la société ne comptabilise pas les actifs nets d'impôts différés.

3.3.3 Informations générales complémentaires

Engagements hors bilan :

Dans le cadre du contrat de concession signé entre NANOBOTIX et la société de biotechnologie Malaisienne en 2007, les engagements suivants existent :

- engagement consenti par NANOBOTIX : la société NANOBOTIX s'est engagée à maintenir les brevets concernés sur une durée de 25 ans.
- engagements consentis envers NANOBOTIX : 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 NANOBOTIX à partir de 2013 sur la base de ces projets.

3.4 Complément d'informations relatif au bilan

3.4.1 Etat des immobilisations

3.4.1.1 Immobilisations incorporelles

en €	31-12-2011	Augmentations	Diminutions	31-12-2012
Brevets	65 059			65 059
Logiciels	26 717			26 717
Total brut	91 775	0	0	91 775

3.4.1.2 Immobilisations corporelles

en €	31-12-2011	Augmentations	Diminutions	31-12-2012
Agencements et installations	215 718			215 718
Matériels techniques	572 511	38 410		610 921
Autres installations	139 299			139 299
Matériel de bureau et informatique	225 272	6 984	1 341	230 915
Total brut	1 152 800	45 394	1 341	1 196 853

3.4.1.3 Immobilisations financières

en €	31-12-2011	Augmentations	Diminutions	31-12-2012
Dépôts	63 162	5 440		68 602
Actions propres		1 109 062	908 629	200 433
Total	63 162	1 114 502	908 629	269 035

Dans le cadre du contrat de liquidité mis en place suite à l'introduction en bourse, la société détient au 31 décembre 2012, 30 361 actions d'autocontrôle pour un montant de 200 K€.

3.4.2 Etat des amortissements

3.4.2.1 Immobilisations incorporelles

en €	31-12-2011	Dotations	Reprises	31-12-2012
Brevets	65 059			65 059
Logiciels	20 201	6 515		26 716
Total	85 260	6 515	0	91 775

3.4.2 Immobilisations corporelles

en €	31-12-2011	Dotations	Reprises	31-12-2012
Agencements et installations	111 701	23 829		135 530
Matériels techniques	376 410	67 834		444 244
Autres installations	24 300	13 606		37 906
Matériel de bureau et informatique	129 602	34 153	709	163 046
Total	642 014	139 422	709	780 726

3.4.3 Tableau de variation des capitaux propres

en €	CAPITAL	PRIMES LIÉS AU CAPITAL	RESERVES	RAN DEBITEUR	RESULTAT	TOTAL
31-12-2011	230 321	15 878 338		-10 072 163	-5 045 336	991 161
Affectation du résultat N-1		-5 045 336			5 045 336	0
Imputation des réserves		-10 072 163		10 072 163		0
Augmentation de capital	92 250	16 842 226				16 934 476
Frais d'introduction		-2 088 556				-2 088 556
Résultat de la période N					-4 790 959	-4 790 959
31-12-2012	322 571	15 514 509	0	0	-4 790 959	11 046 121

3.4.4. Options de souscription d'actions

La société a émis les plans de 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	Total créé	Solde exerçable au	
					31-12-2011	31-12-2012
<i>Bons de souscription d'actions</i>						
BSA 03	29-03-2005	8,22	01/04/2008 - 31/03/2010	5 349		
BSA09	24-10-2006	10,39	24/10/2008 - 31/12/2012	15 000	5 000	2 000
BSA 11	29-05-2008	0,15	29/05/2008 - 29/05/2012	76 220	76 220	
BSA13A	13-04-2010	0,15	13/04/2010 - 12/04/2014	205 788	205 788	
BSA 13B	13-04-2010	0,15	13/04/2010 - 12/04/2014	584 468	584 468	
BSA 14	13-04-2010	0,15	13/04/2013 - 30/09/2013	584 468	584 468	
BSA15	23-06-2011	14,00	23/06/2011 - 31/12/2016	13 500	10 500	9 600
BSA16	23-06-2011	14,00	23/06/2011 - 31/12/2016	7 000	7 000	
BSA 17	15-02-2012	14,00	01/03/2012 - 31/12/2016	2 000		2 000
BSA 2012	04-05-2012	6,63	04/05/2012 - 04/05/2022	52 500		52 500
<i>Bons de souscriptions de parts de créateurs d'entreprise</i>						
BCE02	24-10-2006	10,39	avant le 31/12/2012	100 000	100 000	
BCE03	24-10-2006	10,39	avant le 31/12/2012	20 000	14 383	
BCE04	13-04-2010	14,00	avant le 31/12/2016	20 000	20 000	20 000
BCE05	13-04-2010	14,00	avant le 31/12/2016	77 361	77 361	77 361
BCE06	13-04-2010	14,00	avant le 31/12/2016	41 502	41 502	
BCE 2012-1	04-05-2012	6,00	avant le 04/05/2019	1 800 000		1 800 000
BCE 2012-2	18-12-2012	6,00	avant le 18/12/2022	100 000		100 000
Total En Cours				3 705 156	1 726 690	2 063 461

Utilisant l'autorisation conférée par l'assemblée générale extraordinaire du 23 juin 2011, le directoire du 29 mars 2012 a constaté la souscription de 3.000 BSA 15 au prix unitaire de 1,40 € et le 1er mars 2012 la souscription des 2.000 BSA 17 au prix unitaire de 1,40 € émis lors de l'assemblée du 15 février 2012.

Les BSA 17 pourront être exercés par leur titulaires à compter de leur souscription jusqu'au 31 décembre 2016, au cours des périodes fixées par le Directoire. Les BSA 17 non exercés au 31/12/2016 ou postérieurement à la vente de titres de la Société deviendront caducs.

L'assemblée générale du 4 mai 2012 a décidé de modifier les termes des BCE03, BCE04, BSA09 et BSA15 afin de supprimer toute mention de caducité automatique de ces bons en cas d'introduction en bourse de la société. Les autres termes de ces bons sont inchangés.

Cette même assemblée a procédé à l'attribution d'un plan de bons de créateurs d'entreprises portant sur un nombre global de 1.800.000 BCE. Le prix d'exercice de ces BCE est égal au prix d'introduction en bourse de la société, soit 6 euros, et le nombre exerçable de BCE dépend de l'évolution du cours de bourse pour autant que dans chaque cas un minimum de 10% du capital de la société ait été échangé sur la valeur considérée.

Le directoire, lors de sa séance du 4 mai 2012, a décidé l'émission d'un plan de 52.500 bons de souscription d'actions. Chaque BSA permet la souscription d'une action ordinaire de la société. Ces BSA ont été souscrits en date du 28 novembre 2012.

Le prix de souscription de 0.60 € et le prix d'exercice de 6 € ont été arrêtés à l'occasion de la séance du directoire du 23 octobre 2012. Les BSA sont exerçables à compter de la date du premier anniversaire de l'Introduction en bourse de la société, pour autant que les bénéficiaires soient à cette date toujours membres du Conseil de Surveillance et aient assisté à au moins 75% des réunions du Conseil de Surveillance.

Le directoire, lors de sa séance du 18 décembre 2012, a émis un plan de bons de créateurs d'entreprises portant sur un nombre global de 100.000 BCE. Chaque BCE permet la souscription d'une action ordinaire de la société. Le prix d'exercice est fixé à 6.63 €. Les BCE sont exerçables sur une période de trois ans : 50% des options sont exerçables immédiatement puis à hauteur d'un tiers du solde à l'expiration de chaque année écoulée à compter du 1er décembre 2012.

3.4.5. Etat des provisions

en €	31-12-2011	Augmentations	Diminutions	31-12-2012
Provision pour risque	0			0
Provision pour charge	48 365	0	48 365	0
Total	48 365	0	48 365	0

3.4.6. Etat des échéances des créances

en €	Brut	A 1 an au plus	A plus d'1 an
Autres créances	1 343	1 343	
Impôts sur les bénéfices	718 660	718 660	
Taxr sur la valeur ajoutée	343 995	343 995	
Groupe et associés	6 949	6 949	
Débiteurs divers	825	825	
Charges constatées d'avance	107 006	107 006	
Total	1 178 778	1 178 778	

3.4.7. Etat des échéances des dettes

en €	Brut	A 1 an au plus	De 1 à 5 ans	A plus de 5 ans
Concours bancaires	2 540	2 540		
Emprunts et dettes financières	1 515 000	365 000	962 500	187 500
Fournisseurs	314 183	314 183		
Personnel	311 526	311 526		
Sécurité sociale et autres	297 970	297 970		
Taxe sur la valeur ajoutée	2 105	2 105		
Autres dettes fiscales	2 021	2 021		
Autres dettes		-		
Produits constatés d'avance	736 487	736 487		
Total	3 181 832	2 031 832	962 500	187 500
Emprunts souscrits	2 499 974			
Emprunts remboursés	1 852 535			

3.4.8. Frais de recherche et de développement

Il a été décidé de ne pas activer les dépenses de recherche et de développement supportées 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 stade : 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. Une étude clinique a été démarrée à l'institut Gustave Roussy courant 2ème semestre 2011.

Les frais de recherche et de développement exposés au titre de l'exercice 2012, déduction faite des subventions d'exploitation reprises en compte de résultat, s'élèvent à 2.396.545 €.

La société bénéficie du Crédit Impôt Recherche dont le montant calculé pour l'exercice 2012 est de 718.660 €.

Au 31 décembre 2012, le montant cumulé des CIR s'élève à 4.246.575 €. Le remboursement du CIR 2012 de 639.771 €, a été demandé le 15 avril 2013.

3.4.9. Evaluation des immobilisations corporelles

Les immobilisations sont évaluées à leur coût d'acquisition (prix d'achat et frais accessoires).

3.4.10. Evaluation des amortissements

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.

3.4.11. Evaluation des créances et des dettes

Les créances et dettes ont été évaluées pour leur valeur nominale.

3.4.12. Dépréciation des créances

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.

3.4.13. Disponibilités en Euros

Les liquidités disponibles en caisse ou en banque ont été évaluées pour leur valeur nominale.

3.4.14. Disponibilités 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 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.

3.4.15. Produit à recevoir

Néant.

3.4.16. Charges à payer

Montant des charges à payer incluses dans les postes suivants du bilan :

en €	31-12-2012
Dettes fournisseurs	111 777
Dettes fiscales et sociales	444 192
Total	555 969

3.4.17. Charges et produits constatés d'avance

en €	31-12-2012
Charges d'exploitation	107 006
Charges constatées d'avance	107 006
Produits d'exploitation	736 487
Produits constatés d'avance	736 487

Les produits constatés d'avance correspondent au revenu différé enregistré au titre de l'encaissement de 1 MUSD reçu le 21 août 2012 dans le cadre du partenariat signé avec la société Taïwanaise PharmaEngine le 6 août.

3.5. Complément d'informations relatif au compte de résultat

3.5.1. Chiffre d'affaires

La société NANOBOTIX a perçu dans le cadre de son contrat conclu avec la société taïwanaise Pharma Engine, un up-front payment de 1MUSD pour la mise à disposition de la technologie.

Le montant a été intégralement encaissé. Toutefois, considérant que cet up-front payment rémunère l'engagement de NANOBLOTIX à s'impliquer ultérieurement dans le bon déroulement du contrat, il a été décidé de reconnaître ce produit linéairement entre la date de signature du contrat et la date prévisionnelle de commercialisation sur la zone concernée.

3.5.2. Rémunération des dirigeants

Les rémunérations allouées aux membres :

- des organes de direction se montent à 486.250 € pour l'exercice,
- du conseil de surveillance se montent à 46.500 € pour l'exercice.

3.5.3. Effectif moyen

	31-12-2012
Cadres	24
Employés	7
Total	31

3.5.4. Charges et produits financiers concernant les entreprises liées

Néant.

3.6. Engagements financiers et autres informations

3.6.1. Engagements financiers donnés

en €	31-12-2012
Bail commercial du 5ème étage (renouvellement triennale le 15/5/2013)	123 590
Bail commercial du 3ème étage (renouvellement triennale le 01/01/2013)	118 692
Total	242 282

3.6.2. Engagements financiers donnés

Néant.

3.6.3. Engagement en matière de pensions et retraites

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. Au 31 décembre 2013, l'engagement de la société à ce titre se monte à 48.963 €.

3.6.4. 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 décembre 2012, le volume d'heures de formation cumulées relatif aux droits acquis et non exercés est de 2.055 heures.

3.7. Informations complémentaires

3.7.1 Produits et charges exceptionnels

en €	31-12-2012
Produits de cession des immobilisations corporelles	1 321
Régularisation de la TVA non déduite	7 840
Produits exceptionnels	9 161
Régularisations de charges sociales	14 155
Amendes et pénalités	1 573
VNC des éléments cédés d'actifs cédés	632
Charges exceptionnelles	16 360
Résultat exceptionnel	- 7 200

27.2 RAPPORT GENERAL DES COMMISSAIRES AUX COMPTES RELATIF A L'EXERCICE 2012

Aux Actionnaires,

En exécution de la mission qui nous a été confiée par votre assemblée générale, nous vous présentons notre rapport relatif à l'exercice clos le 31 décembre 2012, sur :

- le contrôle des comptes annuels de la société Nanobiotix, tels qu'ils sont joints au présent rapport ;
- la justification de nos appréciations ;
- les vérifications et informations spécifiques prévues par la loi.

Les comptes annuels ont été arrêtés par le directoire. Il nous appartient, sur la base de notre audit, d'exprimer une opinion sur ces comptes.

1. 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 oeuvre 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.

2. Justification des appréciations

En application des dispositions de l'article L. 823-9 du Code de commerce relatives à la justification de nos appréciations, nous portons à votre connaissance les éléments suivants :

- Votre société procède à l'estimation d'un revenu différé selon les modalités décrites en note 3.3.2 paragraphe « reconnaissance du revenu », de l'annexe des comptes sociaux. Nous nous sommes assurés du bien-fondé de la méthode et du caractère raisonnable des hypothèses retenues pour l'estimation du revenu différé.

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.

3 Vérifications et informations spécifiques

Nous avons également procédé, conformément aux normes d'exercice professionnel applicables en France, aux vérifications spécifiques prévues par la loi.

Nous n'avons pas d'observation à formuler sur la sincérité et la concordance avec les comptes annuels des informations données dans le rapport de gestion du conseil d'administration et dans les documents adressés aux actionnaires sur la situation financière et les comptes annuels.

Concernant les informations fournies en application des dispositions de l'article L. 225-102-1 du Code de commerce sur les rémunérations et avantages versés aux mandataires sociaux ainsi que sur les engagements consentis en leur faveur, nous avons vérifié leur concordance avec les comptes ou avec les données ayant servi à l'établissement de ces comptes et, le cas échéant, avec les éléments recueillis par votre société auprès des sociétés contrôlant votre société ou contrôlées par elle. Sur la base de ces travaux, nous attestons l'exactitude et la sincérité de ces informations.

En application de la loi, nous nous sommes assurés que les diverses informations relatives à l'identité des détenteurs du capital et des droits de vote vous ont été communiquées dans le rapport de gestion.

Saint Gratien et Paris-La Défense, le 26 avril 2013

Les Commissaires aux Comptes

Cabinet BASSON
Didier Basson

ERNST & YOUNG ET AUTRES
Franck Sebag