



Société anonyme
au capital social de 376.426,99 euros
Siège social : 3, avenue George V
75008 Paris
438 479 941 RCS Paris

DOCUMENT DE REFERENCE



En application de son règlement général et notamment de l'article 212-13, l'Autorité des marchés financiers (l' « AMF ») a enregistré le présent Document de Référence le 22 novembre 2016 sous le numéro R.16-078. Ce document ne peut être utilisé à l'appui d'une opération financière que s'il est complété par une note d'opération visée par l'AMF. Il a été établi par l'émetteur et engage la responsabilité de ses signataires.

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

Des exemplaires du Document de Référence sont disponibles sans frais auprès d'AB Science, 3, avenue George V – 75008 Paris, ainsi que sur les sites Internet d'AB Science (<http://www.ab-science.com>) et de l'AMF (<http://www.amf-france.org>).

NOTE

Dans le document de référence (le « *Document de Référence* »), les expressions « nous », la « Société » ou « AB Science » désignent la société AB Science avec ou sans sa filiale.

En application de l'article 28 du règlement européen 809/2004, les éléments suivants sont inclus par référence dans le Document de Référence :

- les comptes consolidés d'AB Science, établis selon les normes IFRS, pour l'exercice clos le 31 décembre 2013, ainsi que le rapport des contrôleurs légaux, présentés dans le rapport financier annuel 2013 publié le 28 avril 2014 sur le site Internet d'AB Science ; et
- les comptes consolidés d'AB Science, établis selon les normes IFRS, pour l'exercice clos le 31 décembre 2014, ainsi que le rapport des contrôleurs légaux, présentés dans le rapport financier annuel 2014 publié le 30 avril 2015 sur le site Internet d'AB Science.

Le Document de Référence contient des informations relatives à l'activité d'AB Science ainsi qu'au marché et à l'industrie dans lesquels elle opère. Certaines de ces informations proviennent de sources externes reconnues dans le secteur mais qui n'ont pas été vérifiées de manière indépendante par AB Science.

TABLE DES MATIERES

CHAPITRE 1. PERSONNE RESPONSABLE	6
1.1 NOM ET FONCTION DU RESPONSABLE DU DOCUMENT DE REFERENCE.....	6
1.2 ATTESTATION DU RESPONSABLE DU DOCUMENT DE REFERENCE	6
CHAPITRE 2. RESPONSABLES DU CONTRÔLE DES COMPTES	7
2.1 COMMISSAIRES AUX COMPTES TITULAIRES.....	7
2.2 COMMISSAIRES AUX COMPTES SUPPLEANTS.....	7
CHAPITRE 3. INFORMATIONS FINANCIERES SELECTIONNEES.....	8
CHAPITRE 4. FACTEURS DE RISQUES.....	9
4.1 RISQUES STRATEGIQUES	9
4.1.1 <i>Risques d'échec ou de retard de développement des produits d'AB Science.....</i>	9
4.1.2 <i>Risque de dépendance vis-à-vis du masitinib.....</i>	10
4.1.3 <i>Risques liés au besoin de financement de l'activité d'AB Science.....</i>	11
4.1.4 <i>Risques liés à l'accès aux subventions publiques et au crédit d'impôt recherche.....</i>	13
4.1.5 <i>Risques liés à la nécessité de conserver, d'attirer et de retenir le personnel clé</i>	13
4.1.6 <i>Risques liés à la gestion de la croissance interne d'AB Science.....</i>	14
4.1.7 <i>Risques liés à l'environnement concurrentiel d'AB Science.....</i>	14
4.1.8 <i>Risques liés à l'évolution des politiques de remboursement des médicaments</i>	15
4.1.9 <i>Risques liés à l'absence de réussite commerciale des produits</i>	15
4.1.10 <i>Risques liés à la détention par les fondateurs, en particulier Alain Moussy, d'un pourcentage significatif du capital et des droits de vote d'AB Science.....</i>	16
4.2 RISQUES OPERATIONNELS.....	16
4.2.1 <i>Risques liés à la dépendance vis-à-vis de tiers</i>	16
4.2.2 <i>Risques liés à l'exploitation d'un résultat ou d'une information non-fiable.....</i>	18
4.2.3 <i>Risques industriels liés à l'environnement ou à l'utilisation de substances dangereuses</i>	18
4.2.4 <i>Risques liés au système d'information</i>	19
4.3 RISQUES REGLEMENTAIRES ET JURIDIQUES	19
4.3.1 <i>Risques liés à l'environnement réglementaire</i>	19
4.3.2 <i>Risques liés aux brevets d'AB Science et aux brevets de tiers</i>	20
4.3.3 <i>Risques liés à la mise en jeu de la responsabilité d'AB Science en particulier en matière de responsabilité du fait des produits.....</i>	23
4.3.4 <i>Risques liés à l'incapacité de protéger la confidentialité des informations d'AB Science et de son savoir-faire.....</i>	23
4.3.5 <i>Risques réglementaires et juridiques.....</i>	24
4.4 RISQUES FINANCIERS	24
4.4.1 <i>Risques sur instruments financiers</i>	24
4.4.2 <i>Risques de change.....</i>	24
4.4.3 <i>Risques de taux d'intérêt.....</i>	24
4.4.4 <i>Risques de liquidité.....</i>	25
4.4.5 <i>Risques de volatilité des cours du titre AB Science.....</i>	25
4.4.6 <i>Risques de dilution.....</i>	25
CHAPITRE 5. INFORMATIONS CONCERNANT L'EMETTEUR	26
5.1 HISTOIRE ET EVOLUTION	26
5.1.1 <i>Dénomination sociale</i>	26
5.1.2 <i>Lieu et numéro d'immatriculation.....</i>	26
5.1.3 <i>Date de constitution et durée</i>	26
5.1.4 <i>Siège social, forme juridique et législation applicable</i>	26
5.1.5 <i>Historique d'AB Science</i>	26

5.2	INVESTISSEMENTS	27
5.2.1	<i>Principaux investissements opérationnels réalisés</i>	27
5.2.2	<i>Investissements corporels.....</i>	27
5.2.3	<i>Investissements incorporels</i>	27
5.2.4	<i>Principaux investissements en cours</i>	27
5.2.5	<i>Principaux investissements envisagés</i>	27
CHAPITRE 6. APERCU DES ACTIVITES DE LA SOCIETE		28
6.1	PRESENTATION GENERALE	28
6.2	MILESTONES SIGNIFICATIFS	29
6.3	STRATEGIE, POINTS FORTS ET MODELES ECONOMIQUES.....	30
6.3.1	<i>Stratégie.....</i>	30
6.3.2	<i>Points forts</i>	31
6.3.3	<i>Modèle de développement</i>	33
6.4	LE CŒUR D'ACTIVITE D'AB SCIENCE : LES INHIBITEURS DE TYROSINE KINASE	35
6.4.1	<i>Principe et fonctionnement des inhibiteurs de tyrosine kinase.....</i>	35
6.4.2	<i>Présentation générale de la molécule principale masitinib.....</i>	38
6.4.3	<i>Applications thérapeutiques en médecine humaine.....</i>	38
6.4.4	<i>Applications thérapeutiques en médecine vétérinaire</i>	46
6.5	PLATEFORME DE « DRUG DISCOVERY »	47
6.6	MARCHES ET CONCURRENTS.....	48
6.6.1	<i>Le marché vétérinaire</i>	48
6.6.2	<i>Le marché humain.....</i>	48
6.7	PROCHAINES ETAPES DE DEVELOPPEMENT	54
6.8	ORGANISATION DE LA SOCIETE	55
6.8.1	<i>Départements / installations.....</i>	55
6.8.2	<i>Partenariats de recherche et AFIRMM.....</i>	56
6.9	MEDICAMENT ORPHELIN.....	57
6.10	CADRE REGLEMENTAIRE	58
6.10.1	<i>Introduction</i>	58
6.10.2	<i>Essais cliniques humains.....</i>	58
6.10.3	<i>Autorisations de mise sur le marché</i>	62
6.10.4	<i>Prix et remboursement des produits.....</i>	63
6.10.5	<i>Statut d'établissement pharmaceutique</i>	63
6.10.6	<i>Réglementations en matière d'environnement, de santé et de sécurité</i>	63
6.11	CLIENTS ET PARTENAIRES PRINCIPAUX D'AB SCIENCE.....	63
6.12	EVENEMENTS EXCEPTIONNELS.....	64
6.13	ASSURANCES	64
6.14	ELEMENTS SUR LESQUELS SONT FONDEES LES DECLARATIONS CONCERNANT LA POSITION CONCURRENTIELLE	65
CHAPITRE 7. ORGANIGRAMME.....		66
CHAPITRE 8. PROPRIETES IMMOBILIERES, USINES ET EQUIPEMENT		67
8.1	PROPRIETES IMMOBILIERES	67
8.2	IMPACTS POTENTIELS SUR L'ENVIRONNEMENT	67
8.2.1	<i>Impact sur l'environnement</i>	67
8.2.2	<i>Politique générale en matière d'environnement</i>	68
8.2.3	<i>Pollution et gestion des déchets</i>	68
8.2.4	<i>Utilisation durable des ressources.....</i>	68
CHAPITRE 9. EXAMEN DE LA SITUATION FINANCIERE ET DU RESULTAT.....		69
9.1	PRESENTATION GENERALE	69
9.2	EXAMEN DE LA SITUATION FINANCIERE ET DES COMPTES CONSOLIDES	70
9.2.1	<i>Résultats opérationnels</i>	70
9.2.2	<i>Evolution des postes du bilan</i>	72

CHAPITRE 10. TRESORERIE ET CAPITAUX.....	75
10.1 PRESENTATION GENERALE – SOURCES DE FINANCEMENT	75
10.1.1 <i>Financement par augmentation de capital</i>	75
10.1.2 <i>Ligne de financement en capital – Equity line</i>	76
10.1.3 <i>Financement par emprunts et avances conditionnées et remboursables</i>	76
10.1.4 <i>Financement par le crédit d'impôt recherche</i>	78
10.2 SOURCES ET MONTANTS DES FLUX DE TRESORERIE	78
10.2.1 <i>Flux de trésorerie générés par l'activité</i>	78
10.2.2 <i>Flux de trésorerie liés aux opérations d'investissement</i>	78
10.2.3 <i>Flux de trésorerie liés aux opérations de financement</i>	79
10.3 SOURCES DE FINANCEMENT ATTENDUES	79
CHAPITRE 11. RECHERCHE ET DEVELOPPEMENT, BREVETS, LICENCES, MARQUES ET NOMS DE DOMAINE	80
11.1 BREVETS ET DEMANDES DE BREVETS	80
11.1.1 <i>Brevet Thiazoles couvrant le masitinib (WO 2004/014903)</i>	83
11.1.2 <i>Autres brevets Oxazoles / Thiazoles couvrant de nouvelles familles chimiques</i>	83
11.1.3 <i>Obtention d'autres brevets</i>	83
11.2 CONTRATS DE COLLABORATION DE RECHERCHE.....	84
11.3 AUTRES MECANISMES DE PROTECTION	84
11.4 MARQUES	84
CHAPITRE 12. INFORMATIONS SUR LES TENDANCES.....	85
CHAPITRE 13. PREVISION OU ESTIMATION DU BENEFICE	86
CHAPITRE 14. ORGANES D'ADMINISTRATION, DE DIRECTION ET DE DIRECTION GENERALE	87
14.1 DIRIGEANTS, ADMINISTRATEURS ET CENSEURS	87
14.1.1 <i>Conseil d'administration</i>	87
14.1.2 <i>Censeur</i>	88
14.1.3 <i>Dirigeants</i>	89
14.1.4 <i>Déclaration concernant les organes d'administration, de direction et de direction générale</i> ... <td>89</td>	89
14.1.5 <i>Comités</i>	89
14.2 CONFLITS D'INTERETS AU NIVEAU DES ORGANES D'ADMINISTRATION ET DE DIRECTION GENERALE.....	90
CHAPITRE 15. REMUNERATION ET AVANTAGES DES MANDATAIRES SOCIAUX.....	91
15.1 SYNTHÈSE DES REMUNERATIONS, OPTIONS ET ACTIONS GRATUITES DES DIRIGEANTS MANDATAIRES SOCIAUX	91
15.2 REMUNERATION DES DIRIGEANTS MANDATAIRES SOCIAUX	91
15.3 REMUNERATION DES MANDATAIRES SOCIAUX NON DIRIGEANTS	92
15.4 OPTIONS DE SOUSCRIPTION OU D'ACHAT D'ACTIONS ATTRIBUEES A CHAQUE DIRIGEANT MANDATAIRE SOCIAL	92
15.5 ACTIONS GRATUITES ATTRIBUEES A CHAQUE DIRIGEANT MANDATAIRE SOCIAL.....	92
15.6 HISTORIQUE DES ATTRIBUTIONS D'OPTIONS DE SOUSCRIPTION OU D'ACHAT D'ACTIONS, DE BSA ET DE BCE	93
15.7 OPTIONS DE SOUSCRIPTION OU D'ACHAT D'ACTIONS CONSENTEES AUX DIX PREMIERS SALARIES NON MANDATAIRES SOCIAUX ATTRIBUTAIRES ET OPTIONS LEVEES PAR CES DERNIERS	94
15.8 HISTORIQUE DES ATTRIBUTIONS GRATUITES D'ACTIONS	94
15.9 CONDITIONS DE REMUNERATION ET AUTRES AVANTAGES CONSENTEIS AUX DIRIGEANTS MANDATAIRES SOCIAUX....	94
15.10 SOMMES PROVISIONNEES PAR AB SCIENCE AUX FINS DE VERSEMENT DE PENSIONS, DE RETRAITES OU D'AUTRES AVANTAGES AU PROFIT DES ADMINISTRATEURS ET DIRIGEANTS	95
CHAPITRE 16. FONCTIONNEMENT DES ORGANES D'ADMINISTRATION ET DE DIRECTION.....	96
16.1 DIRECTION D'AB SCIENCE – CONSEIL D'ADMINISTRATION	96
16.1.1 <i>Composition du Conseil d'administration</i>	96
16.1.2 <i>Fonctionnement du Conseil d'administration</i>	96
16.1.3 <i>Principales dispositions statutaires</i>	97
16.1.4 <i>Evaluation du fonctionnement du Conseil d'administration</i>	98

16.2	CONTRATS ENTRE LES ADMINISTRATEURS ET AB SCIENCE	98
16.3	COMITES ET CONSEIL SCIENTIFIQUE	98
16.3.1	<i>Comité des finances</i>	98
16.3.2	<i>Comité des rémunérations et des nominations</i>	99
16.3.3	<i>Comité scientifique</i>	100
16.4	CENSEURS.....	101
16.5	ADMINISTRATEURS INDEPENDANTS.....	101
16.6	GOUVERNEMENT D'ENTREPRISE	102
16.7	DISPOSITIF DE CONTROLE INTERNE ET DE GESTION DES RISQUES.....	103
16.7.1	<i>Objectif d'AB Science en matière de contrôle interne</i>	103
16.7.2	<i>Organisation du contrôle interne</i>	103
16.7.3	<i>Diffusion de l'information</i>	103
16.7.4	<i>Gestion des risques</i>	103
16.7.5	<i>Contrôle des risques</i>	104
16.7.6	<i>La surveillance du dispositif de contrôle interne</i>	107
16.7.7	<i>Bilan des actions menées</i>	107
	CHAPITRE 17. SALARIES	108
17.1	INFORMATIONS SOCIALES	108
17.1.1	<i>Effectifs</i>	108
17.1.2	<i>Organisation du temps de travail</i>	108
17.1.3	<i>Rémunérations</i>	108
17.1.4	<i>Relations professionnelles</i>	108
17.1.5	<i>Conditions d'hygiène et de sécurité</i>	109
17.1.6	<i>Formation</i>	109
17.1.7	<i>Egalité de traitement</i>	109
17.1.8	<i>Participation des salariés au capital d'AB Science</i>	110
17.2	PARTICIPATIONS ET STOCK-OPTIONS DES ADMINISTRATEURS ET DIRIGEANTS	110
17.3	ACCORDS D'INTERESSEMENT ET DE PARTICIPATION	110
	CHAPITRE 18. PRINCIPAUX ACTIONNAIRES.....	111
18.1	PRINCIPAUX ACTIONNAIRES	111
18.2	CONTROLE D'AB SCIENCE	112
18.3	PACTES D'ACTIONNAIRES.....	112
	CHAPITRE 19. OPERATIONS AVEC DES APPARENTES	116
19.1	CONVENTIONS CONCLUES ET APPROUVEES ANTERIEUREMENT POURSUIVIES SUR L'EXERCICE.....	116
19.1.1	<i>Convention de mise à disposition de locaux conclue entre Alain Moussy et AB Science</i>	116
19.1.2	<i>Contrat de travail conclu entre Alain Moussy et AB Science</i>	116
19.1.3	<i>Conventions « CRO », « Sales support » et de trésorerie conclues entre AB Science et AB Science USA LLC</i>	116
19.1.4	<i>Prestations comptables et de gestion pour l'AFIRMM</i>	116
19.1.5	<i>Convention de collaboration conclue entre Jean-Pierre Kinet et AB Science</i>	117
19.2	CONVENTIONS CONCLUES ET APPROUVEES ANTERIEUREMENT SANS EXECUTION AU COURS DE L'EXERCICE ECOULE	117
19.3	NOUVELLES CONVENTIONS CONCLUES EN 2016	117
19.4	RAPPORT SPECIAL DES COMMISSAIRES AUX COMPTES SUR LES CONVENTIONS REGLEMENTEES AU TITRE DE L'EXERCICE CLOS LE 31 DECEMBRE 2015	117
	CHAPITRE 20. INFORMATIONS FINANCIERES CONCERNANT LE PATRIMOINE, LA SITUATION FINANCIERE ET LES RESULTATS DE L'EMETTEUR.....	121
20.1	INFORMATIONS FINANCIERES HISTORIQUES	121
20.1.1	<i>Comptes annuels pour les exercices clos le 31 décembre 2013 et le 31 décembre 2014</i>	121
20.1.2	<i>Comptes consolidés pour l'exercice clos le 31 décembre 2015</i>	122
20.2	INFORMATIONS FINANCIERES PRO-FORMA.....	162

20.3	INFORMATIONS FINANCIERES SEMESTRIELLES	162
20.3.1	<i>Rapport des commissaires aux comptes sur les comptes consolidés condensés pour le semestre clos le 30 juin 2016.....</i>	162
20.3.2	<i>Comptes consolidés condensés pour le semestre clos le 30 juin 2016.....</i>	163
20.3.3	<i>Annexes aux comptes consolidés semestriels condensés arrêtés au 30 juin 2016.....</i>	167
20.4	POLITIQUE DE DISTRIBUTION DES DIVIDENDES.....	182
20.5	PROCEDURES JUDICIAIRES ET D'ARBITRAGE.....	182
20.6	CHANGEMENT SIGNIFICATIF DE LA SITUATION FINANCIERE OU COMMERCIALE	182
CHAPITRE 21. INFORMATIONS COMPLEMENTAIRES		183
21.1	RENSEIGNEMENTS DE CARACTERES GENERAUX CONCERNANT LE CAPITAL SOCIAL	183
21.1.1	<i>Capital social.....</i>	183
21.1.2	<i>Nantissements sur des valeurs mobilières d'AB Science.....</i>	183
21.1.3	<i>Titres non représentatifs du capital</i>	183
21.1.4	<i>Acquisition par la Société de ses propres actions.....</i>	183
21.1.5	<i>Capital potentiel</i>	184
21.1.6	<i>Délégations d'augmentation de capital en cours de validité</i>	185
21.1.7	<i>Informations sur les options de souscription ou d'achat d'actions.....</i>	186
21.1.8	<i>Informations sur les bons de souscription d'actions</i>	187
21.1.9	<i>Informations sur les bons de souscription de parts de créateurs d'entreprise.....</i>	189
21.1.10	<i>Informations sur les obligations convertibles</i>	190
21.1.11	<i>Informations sur actions de préférence gratuites.....</i>	190
21.1.12	<i>Modification du capital social.....</i>	191
21.2	ACTE CONSTITUTIF ET STATUTS	192
21.2.1	<i>Objet social</i>	192
21.2.2	<i>Organes de direction</i>	192
21.2.3	<i>Droits et obligations attachées aux actions.....</i>	194
21.2.4	<i>Modification des droits des actionnaires</i>	195
21.2.5	<i>Assemblées générales</i>	195
21.2.6	<i>Clauses susceptibles d'avoir une incidence sur le contrôle de la Société.....</i>	195
21.2.7	<i>Franchissement de seuils statutaires</i>	195
CHAPITRE 22. CONTRATS IMPORTANTS		196
CHAPITRE 23. INFORMATIONS PROVENANT DE TIERS, DECLARATIONS D'EXPERTS ET DECLARATIONS D'INTERETS.....		197
CHAPITRE 24. DOCUMENTS ACCESSIBLES AU PUBLIC		198
CHAPITRE 25. INFORMATIONS SUR LES PARTICIPATIONS		199

CHAPITRE 1. PERSONNE RESPONSABLE

1.1 NOM ET FONCTION DU RESPONSABLE DU DOCUMENT DE REFERENCE

Alain Moussy
Président Directeur Général d'AB Science

1.2 ATTESTATION DU RESPONSABLE DU DOCUMENT DE REFERENCE

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

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

Les informations financières historiques relatives à l'exercice clos le 30 juin 2016 présentées dans le Document de Référence ont fait l'objet de rapports des contrôleurs légaux, figurant en pages 162 et suivantes du Document de Référence, qui ne contiennent aucune observation.

Les informations financières historiques relatives au semestre clos le 31 décembre 2015 présentées dans le Document de Référence ont fait l'objet de rapports des contrôleurs légaux, figurant en pages 122 et suivantes du Document de Référence, qui ne contiennent aucune observation.

Les informations financières historiques relatives à l'exercice clos le 31 décembre 2014, incorporées par référence dans le Document de Référence et présentées dans le rapport financier annuel 2014 publié le 30 avril 2015 sur le site Internet d'AB Science, ont fait l'objet de rapports des contrôleurs légaux, figurant en pages 148 et suivantes dudit rapport annuel, qui ne contiennent aucune observation.

Les informations financières historiques relatives à l'exercice clos le 31 décembre 2013, incorporées par référence dans le Document de Référence et présentées dans le rapport financier annuel 2013 publié le 28 avril 2014 sur le site Internet d'AB Science, ont fait l'objet de rapports des contrôleurs légaux, figurant en pages 147 et suivantes dudit rapport annuel, qui ne contiennent aucune observation.

Alain Moussy
Président Directeur Général d'AB Science

CHAPITRE 2. RESPONSABLES DU CONTRÔLE DES COMPTES

2.1 COMMISSAIRES AUX COMPTES TITULAIRES

KPMG S.A.

Membre de la compagnie régionale de Versailles

Tour Eqho, 2 avenue Gambetta

92066 Paris la Défense CEDEX

Leur mandat a été renouvelé par l'Assemblée générale du 22 juin 2015 pour une durée de six exercices, venant à expiration à l'issue de l'Assemblée générale ordinaire appelée à statuer sur les comptes de l'exercice clos le 31 décembre 2020.

SEGESTE – Société d'Expertise Comptable et de Gestion des Entreprises

Membre de la compagnie régionale de Versailles

97, rue Pereire

78100 Saint Germain en Laye

Leur mandat a été renouvelé par l'Assemblée générale du 18 juin 2013 pour une durée de six exercices, venant à expiration à l'issue de l'Assemblée générale ordinaire appelée à statuer sur les comptes de l'exercice clos le 31 décembre 2018.

2.2 COMMISSAIRES AUX COMPTES SUPPLEANTS

KPMG Audit IS

Membre de la compagnie régionale de Versailles

Tour Eqho, 2 avenue Gambetta

92066 Paris la Défense CEDEX

Leur mandat a été renouvelé par l'Assemblée générale du 22 juin 2015 pour une durée de six exercices, venant à expiration à l'issue de l'Assemblée générale ordinaire appelée à statuer sur les comptes de l'exercice clos le 31 décembre 2020.

Laflute Audit Associés

Membre de la compagnie régionale de Versailles

6, rue Egle

78600 Maisons Laffitte

Leur mandat a été renouvelé par l'Assemblée générale du 18 juin 2013 pour une durée de six exercices, venant à expiration à l'issue de l'Assemblée générale ordinaire appelée à statuer sur les comptes de l'exercice clos le 31 décembre 2018.

CHAPITRE 3. INFORMATIONS FINANCIERES SELECTIONNEES

Les informations financières historiques sélectionnées par AB Science et figurant ci-dessous sont extraites des comptes consolidés des exercices clos les 31 décembre 2013, 2014 et 2015 et des semestres clos les 30 juin 2015 et 2016, préparés conformément aux normes IFRS.

Ces informations financières doivent être lues en parallèle avec (i) l'examen du résultat et de la situation financière d'AB Science présenté au chapitre 9 du Document de Référence et (ii) l'examen de la trésorerie et des capitaux présentés au chapitre 10 du Document de Référence.

Eléments du compte de résultat (en milliers d'euros)	Semestre clos le 30 juin			Exercice clos le 31 décembre	
	2016	2015	2015	2014	2013
Chiffre d'affaires net	772	1.260	2.284	2.099	1.933
Autres produits opérationnels	0	0	0	0	0
Total des produits	772	1.260	2.284	2.099	1.933
Coût des ventes	(128)	(134)	(339)	(394)	(331)
Charges de commercialisation	(496)	(921)	(1.882)	(1.512)	(1.425)
Charges administratives	(1.498)	(1.112)	(2.316)	(2.030)	(1.830)
Charges de recherche et développement	(14.748)	(11.535)	(23.711)	(13.366)	(12.118)
Autres charges opérationnelles	-	-	-	-	-
Résultat opérationnel	(16.099)	(12.442)	(25.964)	(15.203)	(13.772)
Produits financiers	1.661	202	530	405	282
Charges financières	(345)	(780)	(1.370)	(1.384)	(1.169)
Résultat financier	1.317	(578)	(840)	(979)	(887)
Charge d'impôt	31	42	88	70	48
Résultat net	(14.752)	(12.978)	(26.716)	(16.112)	(14.611)
Résultat global de la période	(14.756)	(13.066)	(26.807)	(16.156)	(14.583)
Résultat par action	(0,42)	(0,39)	(0,78)	(0,49)	(0,45)
Résultat dilué par action	(0,42)	(0,39)	(0,78)	(0,49)	(0,45)

Eléments du bilan (en milliers d'euros)	30 juin 2016	31 décembre 2015	31 décembre 2014	31 décembre 2013
	2016	2015	2014	2013
Actifs financiers courants	0	6.007	5.960	4.504
Autres actifs courants	12.198	8.282	9.460	9.532
Trésorerie et équivalents trésorerie	18.989	15.696	13.197	26.941
Total de la trésorerie et des actifs financiers courants	18.989	21.703	19.157	31.445
Total de l'actif	33.446	32.578	31.276	43.633
Total des capitaux propres	(8.408)	(17.259)	(15.681)	341
Passifs financiers non courants	22.521	31.229	31.921	29.650
Passifs financiers courants	22	236	673	1.027
Total du passif	33.446	32.578	31.276	43.633

Eléments du tableau des flux de trésorerie (en milliers d'euros)	Semestre clos le 30 juin			Exercice clos le 31 décembre	
	2016	2015	2015	2014	2013
Flux nets de trésorerie générés par l'activité	(18.004)	(13.059)	(23.155)	(14.158)	(12.835)
Flux nets de trésorerie liés aux opérations d'investissements	5.693	(2.287)	(722)	(1.469)	6.934
Flux nets de trésorerie liés aux opérations de financement	15.600	19.301	26.425	1.945	21.068

CHAPITRE 4. FACTEURS DE RISQUES

AB Science exerce son activité dans un environnement évolutif comportant de nombreux risques dont certains échappent à son contrôle. Les investisseurs, avant de procéder à la souscription ou à l'acquisition d'actions AB Science, sont invités à examiner l'ensemble des informations contenues dans le Document de Référence, y compris les risques décrits ci-dessous.

AB Science a procédé à une revue des risques et présente à ce chapitre ceux qu'elle estime, à la date d'enregistrement du Document de Référence, comme étant susceptibles d'avoir un effet défavorable significatif sur son activité, ses perspectives, sa situation financière, ses résultats et son développement et, en conséquence, importants pour une prise de décision d'investissement. L'attention des investisseurs est toutefois attirée sur le fait que la liste des risques présentée au présent chapitre 4 n'est pas exhaustive et que d'autres risques, inconnus ou dont la réalisation n'est pas considérée, à la date d'enregistrement du Document de Référence, comme susceptible d'avoir un effet défavorable significatif sur AB Science, son activité, ses perspectives, sa situation financière, ses résultats et son développement, peuvent exister ou pourraient survenir.

4.1 RISQUES STRATEGIQUES

4.1.1 Risques d'échec ou de retard de développement des produits d'AB Science

AB Science mène des programmes de développement précliniques et cliniques devant conduire à terme à la commercialisation des inhibiteurs de tyrosine kinase. Le développement d'un candidat-médicament est un processus long et coûteux se déroulant en plusieurs phases (décris à la section 6.8.1 du Document de Référence) et dont l'issue est incertaine, l'objectif étant de démontrer que le candidat-médicament présente une balance bénéfice-risque positive dans chacune des indications données.

Aussi, AB Science pourrait être dans l'incapacité de démontrer la bonne tolérance, l'absence d'effets indésirables ou l'efficacité d'un ou plusieurs de ses candidats-médicaments chez l'animal et chez l'homme. Par ailleurs, tout échec aux différents stades cliniques pour une indication donnée pourrait retarder le développement, la production et la commercialisation du candidat-médicament voire entraîner l'arrêt de son développement.

Plus précisément, AB Science a identifié les risques suivants associés au développement de ses candidats-médicaments, sans pour autant que cette liste ne puisse être considérée comme exhaustive :

- A chaque phase de développement d'un candidat-médicament, AB Science présente les résultats de ses études cliniques aux autorités réglementaires des différents pays selon un plan de développement.

Peuvent alors apparaître (i) des exigences complémentaires concernant les protocoles d'étude, les caractéristiques des patients inclus dans les études, les durées de traitement et le suivi post-traitement, (ii) des divergences d'interprétation des résultats, (iii) des demandes d'études supplémentaires afin de préciser certains points ou visant certaines populations de patients spécifiques, (iv) des divergences entre les agences réglementaires des différents pays ou (v) des changements de doctrine réglementaire.

En raison de ces exigences, divergences, demandes ou changements, le programme de développement d'un candidat-médicament peut être retardé, voire arrêté. Les délais d'étude peuvent ainsi être allongés et les coûts de développement augmentés, dans des proportions telles que la faisabilité économique du programme de développement peut s'en trouver significativement affectée.

- Les autorités de santé peuvent effectuer des audits des études cliniques d'AB Science. Les autorités de santé sont notamment appelées à vérifier que la conduite par AB Science de ses études cliniques est conforme aux bonnes pratiques cliniques. Toute défaillance d'AB Science peut avoir des conséquences sur la durée, voire la poursuite et le coût des études cliniques, ainsi que sur la qualité des données recueillies. A titre d'exemple, AB Science a reçu le 16 juin 2015 une lettre d'avertissement de la *Food and Drug Administration* (FDA), l'autorité de santé fédérale américaine, faisant suite à l'inspection par cette autorité de santé du *monitoring* d'études cliniques conduites par AB Science. AB Science a répondu en juillet à cette lettre d'avertissement avec une proposition de plan d'action correctrice et préventive, plan approuvé en juillet 2016 par la FDA.

- Lors des essais cliniques, la rapidité de recrutement des patients peut être variable, même si le choix des centres et des partenaires est calibré en fonction des possibilités de recrutement. En outre, certaines demandes des autorités réglementaires pourraient impacter le délai de démarrage du recrutement des patients. Tout délai dans le recrutement des patients d'une étude clinique peut avoir un impact significatif sur le programme de développement d'un candidat-médicament.
- AB Science compte sur les économies d'échelle permises par la réglementation pour réaliser ses essais cliniques, dans des conditions avantageuses de temps comme de budget. Toute remise en cause de la réglementation applicable en la matière, ou toute décision des autorités réglementaires de ne pas l'appliquer dans le cas des molécules d'AB Science ou toute décision de demander des essais ou examens complémentaires serait de nature à retarder, voire interrompre, le programme de développement du candidat-médicament concerné.
- AB Science développe des candidats-médicaments pour des indications à fort besoin médical. Ces indications sont moins sensibles que d'autres à l'existence d'effets secondaires indésirables. Néanmoins, si les candidats-médicaments d'AB Science entraînaient des effets secondaires intolérables, il lui serait impossible de poursuivre les programmes de développement dans tout ou partie des indications visées.

Dès lors, rien ne permet à AB Science de garantir que ses programmes de recherche et développement aboutiront, ni qu'ils aboutiront dans des délais compatibles avec les besoins du marché. Tout échec ou retard dans les programmes de développement des candidats-médicaments d'AB Science pourrait avoir un effet défavorable significatif sur l'activité d'AB Science, ses résultats, sa situation financière et ses perspectives.

Certaines dispositions encadrant les prises de décisions et le suivi des programmes de recherche et développement ont pour objectif de maîtriser ce risque de développement (sans pourtant l'exclure), notamment en évaluant l'opportunité de poursuivre des programmes (et donc d'engager des investissements) lorsque le risque est trop important. Ainsi, et sans que cette liste soit limitative :

- AB Science introduit dans certains de ses protocoles d'études cliniques une « *analyse de futilité* ». Cette analyse de futilité, réalisée par un comité indépendant de revue de données, permet l'interruption prématuée d'une étude clinique s'il apparaît que l'étude présente une faible probabilité de démontrer l'efficacité du candidat-médicament testé dans la population cible de patients atteints. A titre d'exemple, une analyse de futilité a été menée avec succès en juillet 2015 dans les formes progressives de la sclérose en plaques. A l'inverse, une analyse de futilité a conduit AB Science à mettre un terme, en septembre 2015, à une étude dans la polyarthrite rhumatoïde.
- AB Science lance également des études de phase 2/3 au « *design adaptatif* » qui permettent, dans le cas où le candidat-médicament est efficace, de passer en étude de phase 3 avec plus de certitude et d'efficacité, augmentant ainsi les chances de succès, ou dans le cas où le produit n'est pas efficace, de réduire le nombre de patients recrutés et de limiter l'investissement financier.
- Certains des protocoles d'étude d'AB Science incluent enfin des « *options de ré-échantillonnage* ». Une telle option peut être mise en œuvre si, lors d'une analyse intérimaire prévue au protocole, il apparaît une tendance d'efficacité mais qu'il s'avère nécessaire d'augmenter le nombre de patients dans l'étude pour obtenir une démonstration statistiquement significative.

4.1.2 Risque de dépendance vis-à-vis du *masitinib*

A la date d'enregistrement du Document de Référence, le candidat-médicament le plus avancé d'AB Science dans son processus de développement est le *masitinib*.

Le développement de ce candidat-médicament a exigé et continuera d'exiger de la part d'AB Science des investissements importants en temps et en ressources financières, ainsi que l'implication d'un personnel très qualifié.

Le potentiel futur succès d'AB Science et sa capacité à générer des revenus dépendront de la réussite technique et commerciale de ce candidat-médicament et notamment de la survenance de nombreux facteurs tels que :

- la réussite des programmes de développement du *masitinib* ;
- l'obtention de l'autorisation de mise sur le marché (« **AMM** ») accordée par les autorités réglementaires ;
- le succès du lancement commercial ; et
- l'acceptation du *masitinib* par la communauté médicale, les prescripteurs de soins et les tiers payants (tels que les systèmes de sécurité sociale).

Si AB Science ne parvient pas à développer et commercialiser avec succès le *masitinib*, l'activité d'AB Science, ses résultats, sa situation financière et ses perspectives pourraient être significativement affectés.

Afin de maîtriser ce risque de dépendance (sans pourtant l'exclure), AB Science teste le *masitinib* avec différents mécanismes d'action pour différentes indications. AB Science dispose par ailleurs d'un programme d'optimisation de nouvelles molécules.

4.1.3 Risques liés au besoin de financement de l'activité d'AB Science

AB Science a réalisé d'importants efforts de recherche depuis le début de son activité en 2001, ce qui a généré des flux de trésorerie opérationnels négatifs jusqu'à ce jour. Au 30 juin 2016, ses pertes nettes consolidées cumulées (report à nouveau et perte de la période) s'élevaient à 143,6 millions d'euros. Les flux de trésorerie négatifs générés par l'exploitation d'AB Science se sont respectivement élevés à 23,2 millions d'euros et 18,0 millions d'euros pour l'exercice clos le 31 décembre 2015 et pour le semestre clos le 30 juin 2016.

AB Science anticipe dans un avenir proche des besoins en capitaux en vue de poursuivre les études cliniques en cours ou de mener de nouvelles études cliniques avec ses candidats-médicaments existants.

Les besoins futurs en capitaux d'AB Science dépendront de nombreux facteurs, tels que :

- le passage de certains de ses candidats-médicaments à des stades de développement clinique ;
- des coûts plus élevés et des progrès plus lents que ceux escomptés pour ses programmes de recherche et développement ;
- le développement de l'activité d'AB Science d'identification de molécules thérapeutiques, consommatrice de ressources importantes en recherche et développement et l'accroissement corrélatif de son portefeuille de candidats-médicaments ;
- des coûts de préparation, de dépôt, de défense et de maintenance de ses brevets et autres droits de propriété intellectuelle ;
- des coûts pour répondre aux développements technologiques et du marché ;
- des coûts pour assurer la fabrication et la commercialisation efficaces de ses candidats médicaments ; et
- des coûts plus élevés et des délais plus longs que ceux escomptés pour l'obtention des autorisations réglementaires, y compris le temps de préparation des dossiers de demande auprès des autorités réglementaires.

Dans l'hypothèse où AB Science n'obtiendrait pas les ressources nécessaires pour financer ses activités, elle ne serait alors pas en mesure de pouvoir développer, obtenir les autorisations réglementaires et commercialiser ses candidats-médicaments avec succès.

AB Science pourrait ne pas parvenir à lever des fonds suffisants à des conditions acceptables, voire ne pas lever de fonds du tout, lorsqu'elle en aura besoin. En effet, et sans que cette liste ne soit exhaustive, il peut être relevé que :

- Les marchés boursiers ont connu ces dernières années d'importantes fluctuations, parfois sans rapport avec les résultats des sociétés dont les actions sont négociées. Les fluctuations de marché et la conjoncture économique pourraient accroître la volatilité du titre AB Science. Le cours du titre AB Science pourrait fluctuer significativement, en réaction à différents facteurs et événements, parmi lesquels peuvent figurer les facteurs de risques décrits dans le Document de Référence ainsi que la liquidité du marché des actions AB Science. Aussi, les capacités de financement d'AB Science, reposant pour l'essentiel sur des placements privés d'actions, pourraient être impactées.
- La capacité d'AB Science à réaliser de nouvelles augmentations de capital étant strictement encadrée, il pourrait être difficile de lever les fonds nécessaires pour financer ses activités. Conformément à la législation française, le capital social d'AB Science ne peut être augmenté qu'avec l'accord des actionnaires réunis en Assemblée générale extraordinaire, même si les actionnaires peuvent accorder au Conseil d'administration une délégation de compétence ou une délégation de pouvoir afin de procéder à une augmentation de capital.

Par ailleurs, le Code de commerce impose certaines restrictions sur la capacité d'AB Science à fixer le prix des actions offertes sans droit préférentiel de souscription dans le cadre d'une offre publique ou d'un placement privé sans indication des bénéficiaires, ce qui pourrait empêcher AB Science de mener à bien une augmentation de capital. Plus précisément, selon le Code de commerce, à moins que l'offre ne représente moins de 10 % du capital social émis (et sous réserve que certaines conditions soient réalisées), aucun titre ne peut être vendu dans le cadre d'une telle offre à un prix inférieur au cours moyen pondéré en fonction du volume au cours des trois dernières séances de Bourse sur Euronext Paris précédant la fixation du prix, lequel peut être minoré d'une décote maximale de 5,0%.

Si AB Science ne parvenait pas à lever des fonds suffisants à des conditions acceptables, voire ne levait pas de fonds du tout, AB Science pourrait devoir :

- retarder, réduire voire supprimer des programmes de recherche et développement ou réduire ses effectifs ;
- fermer certains de ses sites ;
- obtenir des fonds par le biais d'accords de partenariat qui pourraient la forcer à renoncer à des droits sur certaines de ses technologies ou certains de ses produits, droits auxquels elle n'aurait pas renoncé dans un contexte différent ;
- accorder des licences ou conclure de nouveaux accords de collaboration qui pourraient être moins attrayants pour elle que ceux qu'il aurait été possible d'obtenir dans un contexte différent ; ou
- envisager des cessions d'actifs, voire un rapprochement avec une autre société.

De plus, dans la mesure où AB Science pourrait lever des capitaux par émission d'actions nouvelles, la participation de ses actionnaires pourrait être diluée. Le financement par endettement, dans la mesure où il serait disponible, pourrait aussi comprendre des conditions restrictives.

La réalisation de l'un ou de plusieurs de ces risques pourrait avoir un effet défavorable significatif sur l'activité d'AB Science, ses résultats, sa situation financière, ses perspectives, ainsi que sur la situation de ses actionnaires.

Afin de maîtriser ce risque de financement, AB Science dispose de lignes de financement en capital dite *equity line* auprès du Crédit Agricole et de la Société Générale. Les principales caractéristiques de ces lignes de financement sont reprises à la section 10.1.2 du Document de Référence.

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

4.1.4.1 *RISQUES LIÉS AU CRÉDIT D'IMPÔT RECHERCHE*

Pour financer ses activités, AB Science bénéficie du crédit d'impôt recherche (« CIR »), qui consiste pour l'État à accorder un crédit d'impôt aux entreprises investissant significativement dans la recherche et le développement. Les dépenses de recherche éligibles au CIR incluent, notamment, les salaires et traitements, les amortissements du matériel de recherche, les prestations de services sous-traitées à des organismes de recherche agréés (publics ou privés) et les frais de propriété intellectuelle.

Le CIR pour l'exercice clos le 31 décembre 2015 et le semestre clos le 30 juin 2016 s'élevait à respectivement 5,5 millions d'euros et 3,9 millions d'euros.

Il ne peut être exclu que les services fiscaux remettent en cause les modes de calcul des dépenses de recherche et développement retenus par AB Science ou que le CIR soit remis en cause par un changement de réglementation ou par une contestation des services fiscaux, alors même qu'AB Science se conforme aux exigences de documentation et d'éligibilité des dépenses. Ainsi, pour les exercices 2007 à 2011, AB Science a fait l'objet d'un contrôle fiscal sur la comptabilisation du CIR, aboutissant à un redressement de 176,0 milliers d'euros, payé en mars 2016 par AB Science.

Si une telle situation devait se produire, cela pourrait avoir un impact défavorable sur l'activité d'AB Science, ses résultats, sa situation financière et ses perspectives.

4.1.4.2 *RISQUES LIÉS AUX PROGRAMMES DE RECHERCHE SUBVENTIONNÉS*

AB Science reçoit des aides de l'Etat français sous formes de subventions et d'avances remboursables. Au 30 juin 2016, des avances remboursables pour un montant de 9,3 millions d'euros étaient enregistrées au passif financier d'AB Science.

Dans le cas où AB Science ne respecterait pas les conditions contractuelles prévues dans les conventions de subventions et d'avances remboursables ou déciderait de ne plus poursuivre les programmes de recherche subventionnés ou aidés, AB Science pourrait ne pas recevoir les aides prévues. Les organismes publics français ayant accordé des subventions et des avances remboursables pourraient également suspendre ou clore un programme en raison des résultats intermédiaires obtenus par ce programme.

Dans le cas où AB Science ne respecterait pas les conditions contractuelles prévues avec ces organismes publics français, elle pourrait être amenée à rembourser les sommes avancées.

Ces situations pourraient priver AB Science des moyens financiers pour mener à bien ses programmes de développement. En effet, AB Science n'aura pas nécessairement les moyens financiers supplémentaires disponibles ni le temps de remplacer ces ressources financières par d'autres.

4.1.5 Risques liés à la nécessité de conserver, d'attirer et de retenir le personnel clé

Le succès d'AB Science dépend largement du travail et de l'expertise des membres de sa direction et de son personnel scientifique clé.

AB Science n'a conclu à ce jour aucune assurance dite « homme clé » (police d'assurance invalidité permanente/décès) et la perte de leurs compétences pourrait altérer la capacité d'AB Science à atteindre ses objectifs.

Par ailleurs, AB Science a besoin de recruter de nouveaux cadres dirigeants et du personnel scientifique qualifié pour le développement de ses activités et au fur et à mesure qu'elle s'étend dans des domaines qui nécessitent un surcroît de compétences, tels que l'analyse statistique, la fabrication, la commercialisation, les affaires réglementaires et l'audit interne.

AB Science 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 et dans la mesure où AB Science est en concurrence avec certains acteurs majeurs du secteur, AB Science 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 d'AB Science à attirer et retenir ces personnes clés pourrait l'empêcher d'atteindre ses objectifs et ainsi avoir un impact défavorable significatif sur son activité, ses résultats, sa situation financière et ses perspectives.

La politique d'AB Science est de réduire ce risque par sa gestion des ressources humaines, notamment en matière de rémunération et de distribution d'instruments donnant accès au capital.

4.1.6 Risques liés à la gestion de la croissance interne d'AB Science

Le développement d'AB Science dépendra de sa capacité à gérer sa croissance interne. En effet, si AB Science est en mesure de faire croître son activité de manière significative, elle aura besoin de recruter du personnel et d'étendre ses capacités opérationnelles, ce qui pourrait fortement mobiliser ses ressources internes. A cet effet, AB Science 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 ; et
- augmenter la capacité de ses systèmes informatiques opérationnels, financiers et de gestion existants.

L'incapacité d'AB Science à gérer la croissance, ou des difficultés inattendues rencontrées pendant son expansion, pourraient avoir un impact défavorable significatif sur son activité, ses résultats, sa situation financière et ses perspectives.

4.1.7 Risques liés à l'environnement concurrentiel d'AB Science

Les marchés dans lesquels évolue AB Science, à savoir la recherche et le développement d'inhibiteurs de tyrosine kinase, se caractérisent par l'évolution rapide des technologies, la prédominance de produits protégés par des droits de propriété intellectuelle et une concurrence intense. De nombreuses structures, laboratoires pharmaceutiques, sociétés de biotechnologie, institutions académiques et autres organismes de recherche sont activement engagées dans la découverte, la recherche, le développement et la commercialisation d'inhibiteurs de tyrosine kinase ou de technologies concurrentes visant les mêmes applications thérapeutiques.

Les technologies ou candidats-médicaments d'AB Science entrent ou entreront en concurrence avec un certain nombre de médicaments établis. Les candidats-médicaments d'AB Science pourraient aussi se trouver en concurrence avec un certain nombre de thérapies innovantes en cours de développement ou récemment commercialisées.

L'environnement concurrentiel d'AB Science est détaillé à la section 6.6 du Document de Référence.

De par leur taille et l'antériorité des technologies utilisées dans le développement des candidats-médicaments, les concurrents d'AB Science bénéficient de ressources et d'une expérience en matière de gestion, de fabrication, de commercialisation et de recherche beaucoup plus importantes que celles d'AB Science. En particulier, les grands laboratoires pharmaceutiques bénéficient d'une expérience significative de la conduite d'essais cliniques et de l'obtention d'autorisations réglementaires à une échelle globale.

Dans ces conditions, AB Science ne peut garantir que ses candidats-médicaments :

- obtiennent les autorisations réglementaires, soient protégés par des brevets ou soient mis sur le marché plus rapidement que ceux des concurrents d'AB Science ;
- restent concurrentiels face à d'autres produits développés par les concurrents d'AB Science et qui s'avèreraient plus sûrs, plus efficaces ou moins coûteux ;
- restent concurrentiels face aux produits de concurrents, plus efficaces dans leur production, et leur commercialisation ;
- soient un succès commercial ; ou
- ne soient pas rendus obsolètes ou non rentables par les progrès technologiques ou d'autres thérapies développées par les concurrents d'AB Science.

De tels événements pourraient avoir un effet défavorable significatif sur l'activité d'AB Science, ses résultats, sa situation financière et ses perspectives.

Afin de contrôler ce risque (sans pour autant l'exclure), la problématique concurrentielle est intégrée dans les choix de développement d'AB Science. Le marché et les candidats-médicaments en développement sont analysés en permanence, notamment en recueillant l'opinion d'experts du secteur.

A titre d'exemple, AB Science a annoncé en septembre 2015 avoir arrêté le développement du *masitinib* dans la polyarthrite rhumatoïde car ce développement aurait nécessité un investissement trop important pour obtenir une AMM, compte tenu des nouvelles alternatives disponibles, et présentait une probabilité de succès estimée trop faible sur la base de l'analyse de futilité effectuée.

4.1.8 Risques liés à l'évolution des politiques de remboursement des médicaments

Les conditions de détermination du prix et du taux de remboursement des candidats-médicaments d'AB Science constitueront un facteur clé de son succès commercial.

La pression sur les prix et le remboursement s'intensifie du fait notamment :

- des contrôles de prix imposés par de nombreux Etats et de certains assureurs privés ;
- du déremboursement croissant de certains produits ;
- de la difficulté accrue à obtenir et maintenir pour les médicaments un taux de remboursement d'un niveau satisfaisant ; et
- de la tendance actuelle des Etats et des prestataires de services de santé privés à promouvoir largement les médicaments génériques.

AB Science pourrait ne pas obtenir un prix ou des conditions de remboursement satisfaisants pour ses candidats-médicaments, ce qui nuirait à leur acceptation par le marché, auquel cas AB Science serait dans l'incapacité de réaliser un retour suffisant sur ses investissements de recherche et développement.

La réalisation de l'un ou de plusieurs de ces risques pourrait avoir un impact défavorable significatif sur l'activité d'AB Science, ses résultats, sa situation financière et ses perspectives.

4.1.9 Risques liés à l'absence de réussite commerciale des produits

Si AB Science réussit à obtenir une AMM lui permettant de commercialiser ses produits, il pourrait lui falloir du temps pour gagner l'adhésion de la communauté médicale, des prescripteurs de soins et des tiers payants.

Le degré d'acceptation du marché dépendra de plusieurs facteurs, notamment :

- de la perception du bénéfice thérapeutique du médicament par les prescripteurs ;
- des développements cliniques effectués après l'AMM ;
- de la survenance d'effets indésirables postérieurement à l'AMM ;
- de l'existence d'options thérapeutiques alternatives ;
- de la facilité d'utilisation du produit, liée notamment au mode d'administration ;
- du coût du traitement ;
- des efforts de commercialisation effectués par AB Science ou ses partenaires ;
- des politiques de remboursement des gouvernements et autres tiers ;
- de la mise en œuvre efficace d'une stratégie de publication ; et
- du soutien d'experts reconnus.

Une mauvaise pénétration du marché, résultant de l'un de ces facteurs, pourrait avoir un impact défavorable sur l'activité d'AB Science, ses résultats, sa situation financière et ses perspectives.

4.1.10 Risques liés à la détention par les fondateurs, en particulier Alain Moussy, d'un pourcentage significatif du capital et des droits de vote d'AB Science

A la date d'enregistrement du Document de Référence, Alain Moussy et d'autres actionnaires, membres d'un même pacte et agissant de concert, détiennent 48,78% du capital social et 64,01% des droits de vote d'AB Science.

Des personnes physiques liées à ces actionnaires font partie du Conseil d'administration d'AB Science. Tant que ces actionnaires maintiendront leur participation respective dans le capital d'AB Science, Alain Moussy et, dans une moindre mesure, les fondateurs, resteront en mesure d'exercer une influence déterminante sur la désignation des administrateurs et des dirigeants d'AB Science ainsi que sur d'autres décisions sociales nécessitant l'autorisation des actionnaires.

4.2 RISQUES OPERATIONNELS

4.2.1 Risques liés à la dépendance vis-à-vis de tiers

4.2.1.1 RISQUES LIES A LA DEPENDANCE A DES SOUS-TRAITANTS POUR LA FABRICATION DES PRODUITS AB SCIENCE ET POUR L'APPROVISIONNEMENT EN MATERIAUX

Dans le cadre de son développement, AB Science a recours à des sous-traitants, notamment pour la réalisation de ses essais cliniques et la fabrication de tous ses candidats-médicaments, notamment son candidat-médicament le plus avancé, le *masitinib*.

Toute défaillance de leur part pourrait avoir des conséquences sur la durée, voire la poursuite, des études cliniques et la qualité des données qui doit répondre à des normes strictes (Bonnes Pratiques Cliniques et Bonnes Pratiques de Fabrication) imposées par les autorités réglementaires, et donc retarder la commercialisation des candidats-médicaments d'AB Science.

En cas de rupture ou de détérioration de ses relations avec ses sous-traitants, AB Science pourrait se trouver dans l'impossibilité de nouer des relations avec d'autres sous-traitants à des conditions commerciales acceptables, voire pas du tout, ce qui pourrait nuire à sa capacité de produire, développer et commercialiser ses candidats-médicaments avec succès.

De plus, la dépendance vis-à-vis de fabricants tiers pose des risques supplémentaires auxquels AB Science ne serait pas confrontée si elle produisait ses produits elle-même, à savoir :

- la non-conformité des produits fabriqués par ces tiers avec les normes réglementaires et de contrôle qualité ;
- la production en quantité suffisante ;
- une avarie dans le transport et/ou le stockage des produits d'AB Science ;
- la violation des accords avec AB Science par ces tiers ; et
- la rupture ou le non-renouvellement de ces accords pour des raisons échappant au contrôle d'AB Science.

Si des produits fabriqués par des fournisseurs tiers s'avéraient non conformes aux normes réglementaires, des sanctions pourraient être infligées à AB Science. Ces sanctions pourraient inclure des amendes, des injonctions, des dommages et intérêts, le refus des autorités réglementaires de lui laisser procéder aux essais cliniques ou d'accorder l'AMM sur ses candidats-médicaments, des retards, la suspension ou le retrait des autorisations, des révocations de licences, la saisie ou le rappel de ses produits, des restrictions opérationnelles et des poursuites pénales, toutes ces mesures pouvant avoir un impact négatif considérable sur ses activités.

Dans la mesure où AB Science changerait de fabricants pour ses produits, il lui serait demandé de procéder à la revalidation du procédé et des procédures de fabrication en conformité avec les normes de Bonnes Pratiques de Fabrication en vigueur. Cette revalidation pourrait être coûteuse, consommatrice de temps et pourrait requérir l'attention du personnel le plus qualifié d'AB Science. Si la revalidation était refusée, AB Science pourrait être forcée de chercher un autre fournisseur, ce qui pourrait retarder la production, le développement et la commercialisation de ses produits et accroître leurs coûts de fabrication.

AB Science est par ailleurs dépendante de tiers pour l'approvisionnement en divers matériaux, produits chimiques ou biologiques qui sont nécessaires à la fabrication de ses candidats-médicaments ou à la réalisation de ses essais cliniques.

L'approvisionnement d'AB Science en l'un quelconque de ces produits pourrait être réduit ou interrompu. De plus, si tel était le cas, elle pourrait ne pas être capable de trouver d'autres fournisseurs de matériaux, produits chimiques ou biologiques 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, elle pourrait ne pas être capable de continuer de développer, de produire puis de commercialiser ses produits à temps et de manière concurrentielle. Ces matériaux 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 chez ses fournisseurs pourraient affecter sa capacité à terminer des essais cliniques et à commercialiser ses produits de manière rentable et dans des délais raisonnables.

Si AB Science rencontrait des difficultés dans l'approvisionnement de ces matériaux, produits chimiques ou biologiques, si elle n'était pas en mesure de maintenir ses accords de sous-traitance, de nouer de nouveaux accords, ou d'obtenir les matériaux, produits chimiques ou biologiques nécessaires pour développer et fabriquer ses produits dans le futur, son activité, ses perspectives, sa situation financière, ses résultats et son développement pourraient en être significativement affectés.

La matérialisation de tels risques pourrait avoir un impact défavorable significatif sur l'activité d'AB Science, ses résultats, sa situation financière et ses perspectives.

Afin de limiter ces risques, AB Science porte une attention particulière au choix de ces tiers et au suivi de leurs prestations. En effet, AB Science a défini des critères de qualité qu'elle applique au moment de leur sélection ainsi qu'annuellement au cours de réévaluations. Au niveau opérationnel, le suivi des activités confiées est réalisé et formalisé au quotidien et des audits sont menés périodiquement.

4.2.1.2 RISQUES LIÉS A LA DÉPENDANCE A DES COLLABORATEURS EXTERIEURS, CONSULTANTS OU MÉDECINS INVESTIGATEURS

AB Science fait appel à des tiers pour la réalisation de certaines prestations intellectuelles de types conseil scientifique, médical, stratégique ou encore lié à la propriété intellectuelle. Ces prestataires sont de manière générale choisis pour leur expertise scientifique, comme c'est le cas pour les partenaires académiques avec lesquelles AB Science peut être amenée à collaborer. Pour construire et maintenir un tel réseau à des conditions acceptables, AB Science est confrontée à une concurrence intense. Ces collaborateurs extérieurs peuvent mettre fin, à tout moment, à leurs engagements. AB Science n'exerce qu'un contrôle limité sur leurs activités. AB Science pourrait ne pas parvenir à obtenir à des conditions acceptables les droits de propriété intellectuelle sur les inventions visées par les contrats de collaboration, de recherche et de licence. De plus, ces collaborateurs scientifiques pourraient revendiquer des droits de propriété intellectuelle ou d'autres droits au-delà des dispositions contractuelles.

Par ailleurs, la réalisation des essais cliniques d'AB Science fait appel au concours de médecins investigateurs. Cette participation est encadrée par une réglementation stricte mais également par des contrats, dans l'optique notamment d'éviter la fraude, comme par exemple la génération de données de patients fictifs ou l'utilisation orientée de données de patients participant aux essais cliniques. La maîtrise de ce risque est assurée par le biais de visites régulières de contrôle de la qualité des données produites et par la réalisation d'audits sur les centres investigateurs.

La matérialisation de tels risques pourrait avoir un impact défavorable significatif sur l'activité d'AB Science, ses résultats, sa situation financière et ses perspectives.

4.2.2 Risques liés à l'exploitation d'un résultat ou d'une information non-fiable

La prise de décision pour l'avancement des programmes de développement d'AB Science s'appuie sur l'atteinte de prérequis, basés sur l'ensemble des résultats acquis tout au long des phases de développement. Si ces résultats s'avéraient erronés ou que la traçabilité des opérations et des données permettant de les obtenir n'était pas assurée, les prises de décisions pourraient être faussées et l'avancement des programmes d'AB Science pourrait être retardé, voire même arrêté.

Ce risque est d'autant plus élevé qu'AB Science fait appel à de nombreux sous-traitants et collaborateurs pour des étapes de recherche et développement clés. La maîtrise des sous-traitants et des collaborateurs nécessite donc des processus continus et formalisés de contrôle et d'audits.

La matérialisation de tels risques pourrait avoir un impact défavorable significatif sur l'activité d'AB Science, ses résultats, sa situation financière et ses perspectives.

4.2.3 Risques industriels liés à l'environnement ou à l'utilisation de substances dangereuses

Les activités de recherche et développement d'AB Science l'exposent à des risques chimiques et biologiques et la contraint à des mesures de prévention et de protection des opérateurs et de gestion des déchets conformément aux réglementations en vigueur. Dans ce cadre, AB Science a rédigé, en application du Code du travail, son « document unique » et ainsi évalué les différents risques pour les membres de son équipe à chaque poste de travail.

Dans le cadre de ses programmes de recherche et développement, AB Science utilise des matières dangereuses et des matériaux biologiques, des solvants et autres produits chimiques potentiellement génotoxiques. En conséquence, AB Science est soumise à des législations et à des réglementations en matière d'environnement et de sécurité régissant l'utilisation, le stockage, la manipulation, l'émission et la mise au rebut des matières dangereuses, y compris les produits chimiques et biologiques.

En cas de non-respect des réglementations en vigueur, de non obtention ou de retrait des agréments nécessaires dans le cadre de ses activités, AB Science serait soumise à des amendes et pourrait devoir suspendre tout ou partie de ses activités. Le respect des législations relatives à l'environnement, la santé et la sécurité lui impose des coûts complémentaires, et elle pourrait être amenée à engager des dépenses significatives pour se conformer aux législations et réglementations futures en matière d'environnement. La

mise en conformité avec les législations et réglementations environnementales pourrait lui imposer d'acquérir des équipements, de modifier des installations et plus généralement d'engager d'autres dépenses importantes.

Bien qu'AB Science estime que les procédures de sécurité qu'elle met en œuvre pour le stockage, l'utilisation, le transport et l'élimination de produits dangereux, chimiques et biologiques et de déchets industriels soient en conformité avec la réglementation applicable, le risque d'accident ou de contamination accidentelle ne peut pas être totalement éliminé. En cas d'accident ou de contamination, la responsabilité d'AB Science pourrait être engagée, ce qui l'obligerait à engager des coûts potentiellement importants pour l'indemnisation des victimes et la réparation des dommages et pourrait avoir un impact défavorable significatif sur son activité, ses résultats, sa situation financière et ses perspectives.

4.2.4 Risques liés au système d'information

Les principaux risques du système d'information d'AB Science sont liés à la sécurité et à la disponibilité du système, ainsi qu'à l'intégrité et à la confidentialité des données. La réalisation de l'un ou de plusieurs de ces risques pourrait avoir un effet défavorable significatif sur l'activité d'AB Science, ses résultats, sa situation financière et ses perspectives.

Une politique de sécurité a été définie et vise à sécuriser les différents accès aux réseaux externe et local, ainsi qu'aux applications. Cette politique contribue également à assurer la confidentialité des données. De plus, une charte informatique précise les règles d'utilisation des outils informatiques et plus généralement du système d'information et de communication ainsi que la responsabilité des utilisateurs permettant de protéger leurs intérêts et ceux d'AB Science.

L'indisponibilité du système représente également un risque pour l'activité d'AB Science. En effet, la majorité des données est générée au format électronique et hébergée sur le réseau d'AB Science. L'indisponibilité ou la perte de ces données ne permettrait pas de justifier de la réalisation des opérations de recherche et développement d'AB Science notamment, empêchant ainsi de restituer les éléments nécessaires à la constitution du dossier accompagnant le développement d'un candidat-médicament quel que soit son stade de développement. Afin de préserver l'intégrité des données, des procédures de sauvegarde et d'archivage ont été mises en place et sont revues régulièrement.

4.3 RISQUES REGLEMENTAIRES ET JURIDIQUES

4.3.1 Risques liés à l'environnement réglementaire

Dans le monde entier, l'industrie pharmaceutique est confrontée à un changement de son environnement réglementaire et à la surveillance accrue de la part du public qui exige 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 réglementaires et notamment la 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 candidat-médicament. Ces exigences ont réduit le nombre de produits qui sont 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.

Parallèlement, alors qu'il devient de plus en plus difficile de mettre sur le marché des produits innovants pour les raisons susvisées, les autorités réglementaires cherchent à faciliter l'entrée de génériques sur le marché des produits déjà commercialisés par le biais de nouvelles réglementations visant à modifier le droit des brevets et les règles d'exclusivité des données sur les principaux marchés. Les Etats-Unis ont ainsi mis en place une procédure accélérée d'approbation des génériques pour les produits biologiques à grosses molécules.

Dans la mesure où de nouvelles réglementations augmentent les coûts d'obtention et de maintien de l'approbation des produits ou limitent la valeur économique d'un nouveau produit pour son inventeur, les perspectives de croissance de l'industrie pharmaceutique et d'AB Science sont réduites.

AB Science pourra être amenée à exercer ses activités dans certaines zones géographiques où l'équilibre des comptes publics, les monnaies locales ou bien les taux d'inflation pourraient être contraints et/ou affectés par des crises économiques ou financières, ce qui pourrait éroder ses marges lorsqu'elle facture dans les devises locales ou compromettre le recouvrement de ses créances auprès d'acteurs publics ou privés avec lesquels AB Science 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. Enfin, dans les pays qui assurent une couverture sociale publique ou privée des dépenses de santé, l'impact des politiques d'austérité ou de maîtrise de la dépense publique 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. Ces risques pourraient avoir un impact défavorable significatif sur l'activité d'AB Science, ses résultats, sa situation financière et ses perspectives.

4.3.2 Risques liés aux brevets d'AB Science et aux brevets de tiers

4.3.2.1 RISQUES LIÉS AUX BREVETS D'AB SCIENCE

Le projet économique d'AB Science repose essentiellement sur des brevets couvrant deux grandes familles de molécules distinctes. La première est la famille des Thiazoles comprenant le brevet relatif à la partie du composé *masitinib* et la deuxième famille est constituée de composés dits Oxazoles.

AB Science a obtenu le brevet Thiazoles couvrant le *masitinib* en Europe délivré par l'Office Européen des Brevets (« OEB ») sous le numéro EP1525200B1 et aux Etats-Unis délivré par l'Office américain des Brevets (« USPTO ») sous le numéro US 7,423,055. Aucun tiers n'a formulé d'opposition auprès de l'OEB à l'encontre du brevet européen couvrant le *masitinib* dans le délai imparti. En termes de portée, les revendications des brevets couvrant le *masitinib* en Europe et aux Etats-Unis sont jugées adéquates par AB Science pour protéger le *masitinib* et de ses proches analogues. S'agissant des autres demandes de brevets en Europe et aux Etats-Unis, l'OEB et l'USPTO ont donné leur accord respectif pour la délivrance de quatre de ces brevets. Trois brevets plus récents sont actuellement en cours d'examen.

Le portefeuille de brevets et de demandes de brevets d'AB Science est détaillé au chapitre 11 du Document de Référence.

Il n'y a aucune certitude que les demandes de brevet d'AB Science donneront lieu à des brevets ou que si les brevets sont accordés ils ne seront pas contestés, invalidés ou contournés ou qu'ils procureront 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 pourraient avoir un impact négatif significatif sur AB Science. En outre, le succès commercial d'AB Science dépendra notamment de sa capacité à développer des candidats-médicaments et technologies qui ne contrefassent pas de brevets de concurrents. AB Science 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.

Il est important, pour la réussite de son activité, qu'AB Science soit en mesure d'obtenir, de maintenir et de faire respecter les brevets couvrant le *masitinib*, les dérivés thiazoles et oxazoles et ses droits de propriété intellectuelle en Europe, aux Etats-Unis et dans d'autres pays. Par ailleurs, AB Science ne cherchera pas à protéger ses droits de propriété intellectuelle dans l'ensemble des pays à travers le monde et il se peut qu'elle ne soit pas en mesure de bien faire respecter ces droits, même dans les pays où elle tente de les protéger.

AB Science entend continuer sa politique de protection par brevet en effectuant de nouveaux dépôts aux moments qu'elle jugera opportuns. En particulier, AB Science entend continuer sa politique de protection du *masitinib* et ses applications en déposant, le cas échéant, de nouvelles demandes de brevets et des demandes de Certificats Complémentaires de Protections (les « CCPs ») dans l'objectif d'obtenir une extension de la durée de protection du *masitinib* au-delà du 31 juillet 2023 qui est la date d'expiration des brevets le couvrant.

Un CCP se base sur le brevet de base couvrant le candidat-médicament et sur l'AMM dudit candidat-médicament et peut dans certaines conditions rallonger la durée de protection de quelques années à cinq ans maximum en Europe. Il existe des possibilités d'extension similaire aux Etats-Unis et dans d'autres pays. En Europe, il est également possible de requérir une protection supplémentaire de six mois dans la mesure où un candidat-médicament a fait l'objet d'études pour des applications pédiatriques.

Toutefois, il ne peut être exclu que :

- AB Science ne parvienne pas à développer de nouvelles inventions brevetables.
- AB Science ne parvienne pas à obtenir la délivrance de CCPs.
- Les brevets d'AB Science soient contestés et considérés comme non valables ou qu'AB Science ne puisse pas les faire respecter. La délivrance d'un brevet ne garantit pas sa validité ou son application et des tiers pourraient mettre en cause ces deux aspects. Des actions en justice ou auprès des offices compétents pourraient s'avérer nécessaires pour faire respecter les droits de propriété intellectuelle d'AB Science, protéger ses secrets commerciaux ou déterminer la validité et l'étendue de ses droits de propriété intellectuelle. Tout litige pourrait entraîner des dépenses considérables, influer négativement sur le résultat et la situation financière d'AB Science et ne pas apporter la protection recherchée. Les concurrents d'AB Science 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 d'AB Science 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 AB Science contre les contrefaçons ou la concurrence. La question des brevets de médicaments est très complexe et pose des problèmes juridiques, scientifiques et factuels. Il existe des tendances générales afin d'uniformiser l'approche dans le domaine des brevets portant sur 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 d'AB Science 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 d'AB Science peuvent ne pas exister dans ces pays.
- Des tiers revendentiquent des droits sur des brevets ou d'autres droits de propriété intellectuelle qu'AB Science détient en propre ou en copropriété, ou sur lesquels elle bénéficie d'une licence. Les collaborations, contrats de prestations de service ou de sous-traitance d'AB Science avec des tiers exposent celle-ci au risque de voir les tiers concernés revendiquer le bénéfice de droits de propriété intellectuelle sur les inventions d'AB Science ou ne pas assurer la confidentialité des innovations ou perfectionnements non brevetés et du savoir-faire d'AB Science. Par ailleurs, AB Science 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 candidats-médicaments. Malgré les précautions, notamment contractuelles, prises par AB Science 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 AB Science selon des modalités jugées acceptables par celle-ci.

La réalisation de l'un ou de plusieurs de ces risques pourrait avoir un impact défavorable significatif sur l'activité d'AB Science, ses résultats, sa situation financière et ses perspectives.

4.3.2.2 RISQUES LIÉS AUX BREVETS DE TIERS

Il est important, pour la réussite de son activité, qu'AB Science soit en mesure d'exploiter librement le *masitinib* vis-à-vis de brevets de tiers. Dans les pays européens, AB Science n'a connaissance d aucun brevet déposé avant ses brevets et susceptible de constituer un obstacle absolu à l'exploitation du *masitinib* (risque de contrefaçon à l'identique).

Toutefois, il ne peut être exclu que :

- Des brevets d'interprétation complexe soient susceptibles de couvrir certaines activités d'AB Science.
- Des tiers agissent en contrefaçon à l'encontre d'AB Science en versements de dommages-intérêts ou en vue d'obtenir la cessation de ses activités de fabrication ou de commercialisation de produits ou procédés ainsi incriminés. Si ces poursuites sont menées à leur terme, AB Science pourrait être obligée d'arrêter ou de retarder la recherche, le développement, la fabrication ou la vente des médicaments ou candidats-médicaments ou encore de procédés visés par ces procès, ce qui affecterait de façon significative ses activités.
- AB Science soit dans l'obligation de solliciter une licence d'un brevet de tiers pour pouvoir poursuivre certaines de ses activités. Cela pourrait impacter négativement les perspectives et la situation financière d'AB Science. Il n'y a aucune assurance qu'AB Science pourrait prévaloir dans une telle situation ni qu'elle serait en mesure d'obtenir une licence à des conditions économiques acceptables et qu'elle ne serait pas empêchée de fabriquer et de vendre ses produits incriminés.
- Un litige intenté contre AB Science, quelle qu'en soit l'issue, entraîne des coûts substantiels et compromette sa réputation. Certains concurrents disposant de ressources plus importantes qu'AB Science pourraient être capables de mieux supporter les coûts d'une procédure complexe. Tout litige de ce type pourrait affecter la faculté d'AB Science à poursuivre toute ou partie de son activité.

De manière générale, de nombreux litiges et poursuites portant sur la violation des droits de propriété intellectuelle sont intentés dans l'industrie pharmaceutique. En plus des poursuites intentées directement contre AB Science, cette dernière pourrait être partie à une procédure ou à un litige telle qu'une procédure d'opposition de l'OEB ou d'interférence de l'USPTO concernant les droits de propriété intellectuelle de ses produits et technologies. Même si ces litiges et procédures étaient résolus en faveur d'AB Science, les coûts de défense pourraient être substantiels. De telles procédures ou de tels litiges pourraient également être très consommateurs de temps pour les dirigeants d'AB Science. Les incertitudes liées à l'initiation ou à la poursuite d'une procédure ou d'un litige dans ce domaine pourraient avoir un impact négatif important sur la compétitivité d'AB Science.

Ainsi, en cas de litiges substantiels évoqués ci-dessus, AB Science pourrait être dans une situation de :

- cesser de vendre ou utiliser l'un quelconque de ses produits qui dépendrait de la propriété intellectuelle contestée, ce qui pourrait réduire ses revenus ;
- obtenir une licence de la part du détenteur des droits de propriété intellectuelle, licence qui pourrait ne pas être obtenue à des conditions raisonnables, voire pas du tout ;
- concevoir à nouveau ou dans le cas de revendications concernant des marques déposées, renommer ses candidats-médicaments afin d'éviter d'empiéter sur les droits de propriété intellectuelle de tiers, ce qui pourrait s'avérer impossible ou être coûteux en terme de temps et de ressources financières et pourrait donc faire obstacle à ses efforts de commercialisation.

Enfin, les marques d'AB Science sont des éléments importants de l'identité d'AB Science et de ses produits. Quand bien même les principaux éléments de ses marques ont été déposés en France, en Europe et aux Etats-Unis, d'autres sociétés du secteur pharmaceutique pourraient utiliser ou tenter d'utiliser des éléments de cette marque, et créer ainsi une confusion dans l'esprit des tiers.

La réalisation de l'un ou de plusieurs de ces risques pourrait avoir un impact défavorable significatif sur l'activité d'AB Science, ses résultats, sa situation financière et ses perspectives.

4.3.3 Risques liés à la mise en jeu de la responsabilité d'AB Science en particulier en matière de responsabilité du fait des produits

AB Science 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 chez l'animal. Sa responsabilité pourrait également être engagée au titre des essais cliniques dans le cadre de la préparation des produits thérapeutiques testés et des effets secondaires inattendus résultant de l'administration de ces produits. Des plaintes ou des poursuites pourraient être déposées ou engagées contre AB Science par des patients, les autorités réglementaires, des sociétés pharmaceutiques et tout autre tiers utilisant ou commercialisant ses produits. Ces actions peuvent inclure des plaintes résultant d'actes de ses partenaires, licenciés et sous-traitants, sur lesquels AB Science n'exerce pas ou peu de contrôle.

Compte tenu de la spécificité de ses activités, à ce stade, concentrées sur la recherche et le développement de produits thérapeutiques innovants, la quantification des risques éventuels en l'absence d'une sinistralité directe ou d'indicateurs de sinistralité dans son secteur d'activité, rend difficile la détermination d'un montant de garantie, notamment en matière de responsabilité civile. Ainsi, AB Science ne peut garantir que sa couverture d'assurance actuelle soit suffisante pour répondre aux actions en responsabilité qui pourraient être engagées contre elle. 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 du fait des produits, ceci aurait pour conséquence d'impacter gravement la commercialisation de ses produits et plus généralement de nuire à son activité, ses résultats, sa situation financière et ses perspectives.

Par ailleurs, AB Science ne peut garantir qu'elle sera toujours en mesure de conserver et, le cas échéant, d'obtenir les garanties similaires à un coût acceptable, ce qui pourrait conduire à accepter des polices d'assurance plus onéreuses et/ou assumer un niveau de risque plus élevé, ceci en particulier au fur et à mesure qu'elle développera ses activités.

4.3.4 Risques liés à l'incapacité de protéger la confidentialité des informations d'AB Science et de son savoir-faire

AB Science dépend de technologies, de méthodes, de savoir-faire et de données non brevetés qu'elle considère comme étant des secrets industriels. La protection de ceux-ci est notamment assurée par la conclusion d'accords de confidentialité entre AB Science et ses employés, ses consultants, ses partenaires de recherches publics ou privés et certains de ses sous-contractants. AB Science ne peut être certaine que ces accords ou que tout autre type de protection de ses secrets industriels seront efficaces ou, qu'en cas de violation, des recours satisfaisants pourront être exercés.

AB Science peut être amenée à fournir des informations et des matériaux à des entités publiques ou privées dans le but de conduire certains tests aux fins de recherche ou de validation de projets commerciaux. Dans les deux cas, AB Science a recours à la signature d'accords de confidentialité. Son activité dépend également de technologies, procédés, savoir-faire et données propres non brevetés qu'AB Science considère comme des secrets commerciaux et qu'elle protège en partie par des accords de confidentialité avec ses employés, ses consultants et certains partenaires et sous-traitants. Il ne peut être exclu que ces accords ou autres modes de protection des secrets commerciaux n'assurent pas la protection recherchée ou ne soient pas respectés, qu'AB Science n'ait pas de solution appropriée contre de telles violations, ou que ses secrets commerciaux soient divulgués à ses concurrents ou développés indépendamment par eux.

La réalisation de l'un ou de plusieurs de ces risques pourrait avoir un impact défavorable significatif sur l'activité d'AB Science, ses résultats, sa situation financière et ses perspectives.

4.3.5 Risques réglementaires et juridiques

Les principaux risques réglementaires et juridiques sont présentés dans le présent chapitre 4 du Document de Référence. Les litiges sont listés à la section 20.5 du Document de Référence.

4.4 RISQUES FINANCIERS

Outre les risques liés aux pertes prévisionnelles et au financement de l'activité d'AB Science décrits ci-dessus, les principaux risques financiers sont les suivants :

4.4.1 Risques sur instruments financiers

L'exposition d'AB Science à ce type de risques concerne principalement deux éléments du bilan : la trésorerie et les actifs financiers courants.

Les placements de trésorerie d'AB Science ont été essentiellement effectués sur des OPCVM monétaires et certificats de dépôt négociables. AB Science limite son exposition au risque de crédit en investissant notamment dans des titres liquides (dépôts à terme).

L'analyse du portefeuille d'instruments financiers d'AB Science au 30 juin 2016 est présentée en note 8 des comptes consolidés pour le semestre clos le 30 juin 2016, reproduits à la section 20.3 du Document de Référence.

4.4.2 Risques de change

AB Science est exposée à un risque de change du fait de ses opérations internationales, sans mécanisme de couverture. AB Science ne peut exclure qu'au vu du développement de ses activités, en particulier aux États-Unis, l'exposition au risque de change s'accroisse.

AB Science est exposée au risque de change de l'USD ou de toute autre devise, l'équivalent de 5,7 millions d'euros de ses dépenses opérationnelles étant libellées en devises autres que l'euro en 2015. Ces dépenses ont été principalement réalisées aux Etats-Unis et facturées en USD.

L'effet d'une variation des taux de change impacterait le résultat d'AB Science de la manière suivante :

- Une variation à la hausse ou à la baisse de la parité USD / EUR de 10 % conduirait respectivement à une amélioration ou une dégradation du résultat de 466,0 milliers d'euros.
- Une variation de la parité GBP / EUR de plus ou moins 10 % aurait une incidence négligeable sur le résultat (54,0 milliers d'euros).

AB Science n'a souscrit, à ce stade de son développement, à aucun dispositif de couverture afin de protéger son activité contre les fluctuations des taux de change. AB Science analyse régulièrement l'opportunité de souscrire à de tels mécanismes de couverture en fonction de l'évolution de son exposition.

Si AB Science devait ne pas parvenir à souscrire à des mécanismes de couverture efficaces et à des tarifs de marché dans le futur, ses résultats d'exploitation pourraient en être altérés.

4.4.3 Risques de taux d'intérêt

AB Science est exposée à des risques de marché dans le cadre de la gestion à la fois de ses liquidités et de ses dettes à moyen et long terme.

Concernant les liquidités, le risque de taux est piloté par des procédures de suivi et de validation au niveau de la direction financière d'AB Science. Les liquidités sont principalement investies dans des dépôts à terme et des valeurs mobilières de placement à capitaux garantis à échéance et offrant une grande qualité de signature.

Les dettes financières d'AB Science sont détaillées en note 11 aux comptes pour le semestre clos le 30 juin 2016 (reproduit à la section 20.3 du Document de Référence) et à la section 9.2.2 du Document de Référence.

AB Science estime être peu exposée au risque de taux d'intérêt.

Une variation des taux d'intérêt de plus ou moins un point n'aurait pas un impact significatif sur le résultat d'AB Science.

4.4.4 Risques de liquidité

Au vu des montants de trésorerie, d'équivalents de trésorerie et d'actifs financiers courants dont elle disposait au 30 juin 2016 (tels que détaillés au chapitre 10 du Document de Référence), AB Science ne considère pas être exposée à un risque de liquidité à court terme. La direction estime que le montant de la trésorerie, des équivalents de trésorerie et des actifs financiers courants est suffisant pour assurer le financement d'AB Science au cours des douze prochains mois.

4.4.5 Risques de volatilité des cours du titre AB Science

Il est probable que le cours du titre AB Science soit affecté de manière significative par des événements tels que des variations des résultats financiers d'AB Science, une évolution des conditions de marché propres à son secteur d'activité, les annonces de nouveaux contrats, d'innovations technologiques et de collaborations par AB Science ou ses principaux concurrents, le développement concernant les droits de propriété intellectuelle, y compris les brevets, l'annonce de résultats de candidats-médicaments en cours de développement par AB Science ou ses principaux concurrents, l'obtention d'agrément et homologations réglementaires requis ainsi que le développement, le lancement et la vente de nouveaux candidats-médicaments par AB Science ou ses principaux concurrents.

Par ailleurs, les marchés boursiers ont connu des variations de cours significatives au cours des dernières années qui souvent ne reflétaient pas les performances opérationnelles et financières des entreprises cotées. En particulier, les cours des actions de sociétés de biotechnologie ont été très volatils et peuvent se montrer encore très volatils à l'avenir. Les fluctuations des marchés boursiers ainsi que la conjoncture économique peuvent affecter de manière significative le cours du titre AB Science.

4.4.6 Risques de dilution

Dans le cadre de la politique de motivation de ses dirigeants et employés, AB Science a, depuis sa création, régulièrement attribué ou émis des options de souscription d'actions, des bons de souscriptions d'actions et des actions gratuites.

AB Science, dans sa recherche de financement, a été amenée à se financer par des instruments pouvant entraîner une dilution du capital à terme. Il s'agit notamment de l'émission d'emprunts obligataires convertibles en actions mais également de bons d'émissions d'actions « BEA » dans le cadre de lignes de financement en capital dites *d'equity line* auprès de la Société Générale et du Crédit Agricole (dont les caractéristiques sont reprises à la section 10.1.2 du Document de Référence).

A la date d'enregistrement du Document de Référence, l'exercice et la conversion de l'ensemble des instruments d'AB Science donnant accès au capital ainsi que l'attribution définitive et la conversion de l'ensemble des actions gratuites entraîneraient l'émission de 15.497.873 actions nouvelles (voir le chapitre 21 du Document de Référence), représentant 40,8% du capital social d'AB Science sur la base du capital social existant.

CHAPITRE 5. INFORMATIONS CONCERNANT L'EMETTEUR

5.1 HISTOIRE ET EVOLUTION

5.1.1 Dénomination sociale

La dénomination sociale de la Société est AB Science.

5.1.2 Lieu et numéro d'immatriculation

AB Science est immatriculée au Registre du Commerce et des Sociétés de Paris sous le numéro 438 479 941.

5.1.3 Date de constitution et durée

AB Science a été constituée le 11 juillet 2001 pour une durée de 99 ans expirant le 11 juillet 2100, sauf cas de prorogation ou de dissolution anticipée.

5.1.4 Siège social, forme juridique et législation applicable

AB Science est une société anonyme à conseil d'administration régie par le droit français, notamment par les dispositions du Code de commerce.

Le siège social d'AB Science est situé au 3, avenue George V – 75008 Paris. Son principal établissement est situé au 3, avenue George V – 75008 Paris et le numéro de téléphone de son principal établissement est le +33 (0)147200014.

5.1.5 Historique d'AB Science

Fondée en juillet 2001, AB Science est une société pharmaceutique basée à Paris dont l'effectif global est composé, à la date d'enregistrement du Document de Référence de 123 personnes dont quatre en Allemagne et cinq aux Etats-Unis. L'activité d'AB Science repose sur la recherche, le développement et la commercialisation d'inhibiteurs de tyrosine kinase. Il s'agit d'une classe de molécules thérapeutiques utilisée dans le traitement des cancers, des maladies inflammatoires et des maladies du système nerveux central.

AB Science a levé 151,9 millions d'euros depuis sa création, essentiellement auprès d'investisseurs privés. Le 21 avril 2010, AB Science a été introduite en bourse sur le compartiment B d'Euronext Paris.

Une des forces d'AB Science réside dans sa capacité à regrouper des chercheurs qui sont parmi les meilleurs dans chacune des disciplines scientifiques concernées par ses recherches. Cette équipe rassemble des experts reconnus de la chimie, de la biologie associée aux inhibiteurs de tyrosine kinase, de l'oncologie et les compétences nécessaires dans le développement clinique, le développement pharmaceutique, ainsi qu'en gestion.

Depuis sa création, AB Science focalise ses activités de recherche et développement sur les programmes d'optimisation de nouvelles molécules ainsi que par la poursuite du programme de développement du *masitinib*. AB Science a constamment poursuivi le renforcement de ses équipes de développement afin de conduire en interne la gestion de ses études cliniques.

En médecine vétérinaire, AB Science a obtenu en 2008 l'enregistrement par l'agence européenne du médicament (« EMA ») du *masitinib* dans un cancer canin (le mastocytome du chien) et a initié en 2009 son exploitation commerciale en Europe. En décembre 2010, AB Science a obtenu de la FDA, l'autorisation de commercialiser le *masitinib* dans le même cancer canin et a initié son exploitation commerciale en 2011 aux Etats-Unis. Cette autorisation a été suspendue aux Etats-Unis en décembre 2015, dans l'attente de résultats d'une étude confirmatoire actuellement en cours.

En médecine humaine, le *masitinib* est développé dans 13 phases 3 chez l'homme, dans le cancer de la prostate métastatique, le cancer du pancréas métastatique, le cancer colorectal métastatique en rechute, le cancer de l'ovaire métastatique en rechute, le GIST 1^{ère} ligne, le GIST 2^{ème} ligne, le mélanome métastatique exprimant la mutation c-Kit JM, le myélome multiple en rechute, le lymphome périphérique à cellule T en rechute, l'asthme sévère, la sclérose latérale amyotrophique (« SLA ») aussi connue sous le nom de maladie de Charcot, la maladie d'Alzheimer et la sclérose en plaque progressive.

AB Science a terminé avec succès une phase 3 chez l'homme dans la mastocytose systémique. Compte tenu des résultats de cette phase 3, AB Science a déposé un dossier d'enregistrement auprès de l'EMA. La procédure d'examen du dossier a démarré en avril 2016. AB Science a également déposé auprès de l'EMA un dossier d'enregistrement conditionnel pour le *masitinib* dans le traitement de la SLA. La procédure d'examen a démarré en septembre 2016.

AB Science détient depuis 2008 une filiale aux Etats-Unis, AB Science USA LLC, détenue à 100% et compte cinq collaborateurs. AB Science USA LLC a pour objet d'assurer le support à la commercialisation du *masitinib* en santé animale, et assurer le suivi des études cliniques, sur le territoire américain.

5.2 INVESTISSEMENTS

Outre les placements financiers réalisés à la suite de ses levées de fonds successives, AB Science a procédé, au cours des trois derniers exercices clos, aux principaux investissements opérationnels suivants :

5.2.1 Principaux investissements opérationnels réalisés

En milliers d'euros	Exercice clos le 31 décembre		
	2015	2014	2013
Investissements incorporels	530	530	282
Investissements corporels	88	134	151
TOTAL	618	664	433

5.2.2 Investissements corporels

Sur les trois derniers exercices, les investissements ont essentiellement concerné l'acquisition de matériel de laboratoire et de matériel de bureaux et informatique.

5.2.3 Investissements incorporels

Les investissements incorporels sont principalement les frais de dépôts, d'enregistrement et de maintien de brevet, principalement en Europe et aux Etats-Unis.

5.2.4 Principaux investissements en cours

A la date d'enregistrement du Document de Référence, AB Science n'a pas engagé d'investissement corporel ou incorporel significatif, en dehors du cours normal des affaires.

5.2.5 Principaux investissements envisagés

A la date d'enregistrement du Document de Référence, le Conseil d'administration d'AB Science n'a approuvé aucun investissement corporel ou incorporel significatif, hormis la poursuite des programmes de recherche d'AB Science.

Concernant les études cliniques, le montant des engagements fermes et non révocables correspond aux coûts des patients ayant déjà été recrutés dans les études AB Science et qui sont toujours sous traitement. Ces patients devant aller au terme de la période prévue au protocole de l'étude, ils vont générer des coûts hôpitaux et investigateurs jusqu'à leur sortie de l'étude.

A la date d'enregistrement du Document de Référence, plus de 700 patients sont sous traitement. Pour ces patients, le montant des engagements non révocables s'élève à environ 3,5 millions d'euros.

CHAPITRE 6. APERCU DES ACTIVITES DE LA SOCIETE

6.1 PRESENTATION GENERALE

AB Science est une société pharmaceutique spécialisée dans la recherche, le développement, et la commercialisation d'inhibiteurs de protéines kinases (« IPK »), une classe de molécules thérapeutiques ciblées dont l'action consiste à modifier les voies de signalisation au sein des cellules.

Les pathologies visées par AB Science avec ces IPK sont des pathologies à fort besoin médical, dans les cancers, les maladies inflammatoires et les maladies du système nerveux central.

AB Science est propriétaire d'un important portefeuille de molécules. Ce portefeuille de molécules s'appuie sur plusieurs brevets portant sur des structures chimiques distinctes délivrés notamment en Europe et aux Etats-Unis. La molécule phare d'AB Science est le *masitinib*.

En médecine vétérinaire, AB Science a obtenu en 2008 l'enregistrement par l'EMA du *masitinib* dans un cancer canin (le mastocytome du chien) et a initié en 2009 son exploitation commerciale en Europe. En décembre 2010, AB Science a obtenu de la part de la FDA l'autorisation de commercialiser le *masitinib* dans le même cancer canin et a initié son exploitation commerciale en 2011 aux Etats-Unis. Cette autorisation a été suspendue aux Etats-Unis en décembre 2015, dans l'attente de résultats d'une étude confirmatoire actuellement en cours.

En médecine humaine, le *masitinib* est développé dans 13 phases 3 chez l'homme, dans le cancer de la prostate métastatique, le cancer du pancréas métastatique, le cancer colorectal métastatique en rechute, le cancer de l'ovaire métastatique en rechute, le GIST 1ère ligne, le GIST 2ème ligne, le mélanome métastatique exprimant la mutation c-Kit JM, le myélome multiple en rechute, le lymphome périphérique à cellule T en rechute, l'asthme sévère, la sclérose latérale amyotrophique, la maladie d'Alzheimer et la sclérose en plaque progressive.

AB Science a terminé avec succès une phase 3 chez l'homme dans la mastocytose systémique. Compte tenu des résultats de cette phase 3, AB Science a déposé un dossier d'enregistrement auprès de l'EMA. La procédure d'examen du dossier a démarré en avril 2016. AB Science a également déposé auprès de l'EMA un dossier d'enregistrement conditionnel pour la *masitinib* dans le traitement de la SLA. La procédure d'examen a démarré en septembre 2016. Si les dossiers d'enregistrement déposés par AB Science devaient être acceptés par l'EMA, l'autorisation de mise sur le marché des candidats-médicaments concernés serait valable pour tous les pays de l'Union Européenne.

AB Science envisage par ailleurs le développement préclinique de nouvelles molécules issues de sa chimiothèque.

L'état d'avancement du programme de développement clinique du *masitinib* est détaillé dans le tableau ci-dessous. Par ailleurs, les principales prochaines étapes de développement du portefeuille de candidats-médicaments d'AB Science sont reprises à la section 6.7 du Document de Référence.

Franchise	Aire thérapeutique	Indication	Statut à la date d'enregistrement du Document de Référence
Vétérinaire	Oncologie	Mastocytome	Enregistrement et exploitation en Europe Etude confirmatoire en cours aux Etats-Unis

Franchise	Aire thérapeutique	Indication	Statut à la date d'enregistrement du Document de Référence
Humaine	Oncologie / Hématologie	Cancer de la prostate métastatique	Phase 3 – en cours
		Cancer du pancréas métastatique	Phase 3 – en cours
		Cancer colorectal métastatique en rechute	Phase 2/3 – en cours
		Cancer de l'ovaire métastatique en rechute	Phase 2/3 – en cours
		GIST 1ère ligne	Phase 3 – en cours
		GIST 2ème ligne	Phase 3 – en cours
		Mélanome métastatique exprimant la mutation c-Kit JM	Phase 3 – en cours
		Myélome multiple en rechute	Phase 3 – en cours
		Lymphome périphérique à cellule T en rechute	Phase 2/3 – en cours
	Pathologies inflammatoires	Mastocytose systémique sévère	Phase 3 – terminée Dossier d'enregistrement déposé auprès de l'EMA
	Système nerveux central	Asthme sévère	Phase 3 – en cours Phase 2/3 – en cours Recrutement terminé
		Sclérose latérale amyotrophique (SLA)	Dossier d'enregistrement conditionnel déposé auprès de l'EMA
		Maladie d'Alzheimer	Phase 3 – en cours
		Sclérose en plaque progressive	Phase 3 – en cours

AB Science a l'ambition de devenir un *leader* indépendant dans le domaine des inhibiteurs de protéines kinases. La stratégie d'AB Science consiste à développer ses molécules jusqu'à l'obtention de l'autorisation de mise sur le marché, puis à les exploiter directement dans les indications nécessitant la mise en place d'une force commerciale limitée.

AB Science estime que cette stratégie est la plus créatrice de valeur car elle permet de conserver l'intégralité des revenus d'exploitation. Elle est envisageable pour AB Science dans la mesure où ses candidats-médicaments (dans la plupart des indications développées) s'adressent au marché des médecins spécialistes qui demande une force de vente plus limitée que pour le marché des médecins généralistes.

Dans la mise en œuvre de cette stratégie, AB Science ne s'interdit toutefois pas de nouer des accords géographiques de commercialisation.

6.2 MILESTONES SIGNIFICATIFS

Les IPK correspondent à la deuxième génération de médicaments par thérapies ciblées, la première génération étant les anticorps monoclonaux développés dans les années 1980 par des entreprises de biotechnologies telles qu'Amgen, Genentech, Serono ou Biogen. Les grands groupes pharmaceutiques ont été largement absents à l'origine de la première génération de médicaments ciblés et ont dû racheter les acteurs ou les anticorps monoclonaux.

Ils sont en revanche les leaders de la deuxième génération de médicaments ciblés, les inhibiteurs de tyrosine kinase, ayant développé eux-mêmes ou racheté beaucoup plus tôt certains produits ou les acteurs de plus petite taille. AB Science émerge à ce stade comme l'acteur indépendant le plus avancé dans le domaine des inhibiteurs de tyrosine kinase.

AB Science est la première société à avoir enregistré un médicament en oncologie pour la médecine vétérinaire, le *masitinib* (Masivet®). Bien qu'il existe un réel besoin car un chien sur deux au cours de sa vie souffrira d'un cancer et un chien sur quatre finira par en mourir, aucun médicament n'était enregistré dans le cancer chez l'animal avant le *masitinib*. Après AB Science, Pfizer a enregistré un deuxième produit en oncologie vétérinaire.

AB Science est une société pharmaceutique française de petite taille mais avancée en termes de développement clinique avec un produit enregistré en santé vétérinaire, 13 études cliniques de phase 3 en cours en santé humaine et deux dossiers d'enregistrement en cours auprès de l'EMA. Les phases 3 sont par nature plus complexes et surtout plus coûteuses. Ainsi, à l'inverse de la pratique courante où les sociétés pharmaceutiques de petite taille licencient leurs produits pour réaliser ces phases 3 par les grands groupes pharmaceutiques, AB Science a choisi de prendre elle-même en charge ses études cliniques de phase 3, conservant ainsi l'exclusivité de son candidat-médicament principal, le *masitinib*.

6.3 STRATEGIE, POINTS FORTS ET MODELES ECONOMIQUES

6.3.1 Stratégie

La stratégie d'AB Science repose sur les trois éléments suivants :

Etre focalisée sur le métier des inhibiteurs de protéine kinase

Le métier d'AB Science est de développer et de commercialiser des inhibiteurs de protéine kinase qui constituent la deuxième génération des thérapies ciblées après les anticorps monoclonaux. Les kinases sont des protéines essentielles de la signalisation cellulaire. Elles phosphorylent les protéines intracellulaires et modifient leur activité. Lors de certaines maladies, les signaux induits par les kinases peuvent être anormaux et induire la prolifération et la survie dans le cancer, et l'activation dans les maladies inflammatoires ou neurologiques. Identifier ces signaux anormaux et les bloquer peut alors permettre d'améliorer la situation des patients souffrant d'une maladie. Lorsque ces signaux sont issus des protéines kinases, il faut alors bloquer cette signalisation anormale par l'intermédiaire d'inhibiteurs de ces protéines kinases. La plupart des inhibiteurs décrits sont de petites molécules qui rentrent dans la cellule et viennent se fixer sur une poche essentielle à l'activation des protéines kinases : la poche ATP, l'ATP étant la molécule qui fournit l'énergie et le phosphore nécessaires à l'activité enzymatique. Les inhibiteurs rentrent alors en compétition avec l'ATP et inhibent la signalisation anormale.

Dans de nombreuses maladies, il existe des anomalies au niveau des gènes codant pour ces kinases, conduisant à des mutations ponctuelles, des délétions, voire la production de protéines chimères pouvant conduire à leur activation anormale comme c'est le cas pour les translocations chromosomiques. La grande révolution pharmacologique de ces dernières années a été de concevoir des médicaments agissant spécifiquement sur les protéines anormales et sans effet sur les protéines normales.

D'autre part, les protéines kinases sont structuralement proches, particulièrement dans leur conformation active, dans la mesure où elles catalysent la même réaction chimique (phosphorylation) en utilisant l'ATP comme donneur de phosphate. Il y a donc des analogies structurales extrêmement fortes parmi les différentes protéines kinases. Ceci rend la tâche des découvreurs de molécules très difficile car il convient de bloquer les kinases cibles en évitant de bloquer les kinases nécessaires au fonctionnement cellulaire normal pour limiter les risques de toxicité.

AB Science a développé une plateforme de synthèse à haut débit et une forte expertise en chimie médicinale et biologie moléculaire, animée par un groupe de chimistes modélisateurs moléculaires et biologistes, qui lui assurent une capacité autonome pour alimenter son réservoir de candidats-médicaments à développer. Le savoir-faire d'AB Science lui permet aujourd'hui de sélectionner ses candidats-médicaments sur la double contrainte d'être actif sur les tyrosines kinases connues pour être impliquées dans les pathologies visées et de limiter l'activité sur les tyrosines kinases connues pour induire une toxicité, cardiaque notamment, en cas de blocage.

Etre focalisée sur des pathologies à fort besoin médical

AB Science se focalise sur les pathologies à fort besoin médical comme les cancers, les pathologies inflammatoires auto-immunes et les maladies neurodégénératives.

Pour ces pathologies graves, la supériorité du bénéfice par rapport au risque est plus facile à démontrer lorsque le candidat-médicament est efficace. Ainsi le temps de réalisation des études cliniques est généralement plus court et leur coût moins élevé.

Un avantage déterminant de ce positionnement est qu'une fois enregistré, les coûts de distribution et marketing du médicament sont beaucoup moins élevés, pour deux raisons :

- Compte tenu du fort besoin médical, le marketing est moins déterminant que dans des indications moins graves.
- Ce positionnement n'implique pas de devoir disposer d'une large force de vente car ces médicaments sont distribués dans les hôpitaux et chez les spécialistes, qui sont beaucoup moins nombreux que les médecins généralistes.

Une société aux moyens limités peut donc, sur de tels marchés, envisager de commercialiser elle-même son produit, et ainsi d'internaliser une partie significative de la marge totale du produit, sans se trouver contrainte d'accorder des licences.

Ainsi, AB Science commercialise en propre et par l'intermédiaire de distributeurs indépendants son produit principal, le *masitinib*, en médecine vétérinaire.

Devenir une société pharmaceutique intégrée et présente commercialement sur deux territoires stratégiques, les Etats-Unis et l'Europe

AB Science conserve la maîtrise des activités de recherche et de développement de ses candidats-médicaments, ce qui lui donne la capacité de poursuivre le développement de ses molécules jusqu'à l'enregistrement.

Compte tenu de sa stratégie centrée sur des indications à fort besoin médical qui peuvent être développées et commercialisées sans licence de commercialisation à de grands groupes pharmaceutiques, AB Science a choisi de se focaliser sur deux zones géographiques qui sont l'Europe dans un premier temps et les Etats-Unis dans un deuxième temps, ces deux marchés représentant près des deux tiers des revenus d'un médicament.

Par ailleurs, AB Science conserve aussi la maîtrise, en sous-traitance, de la production de ses candidats-médicaments, ce qui permet de contrôler le processus jusqu'à l'enregistrement et d'améliorer la marge, y compris en cas de licence de distribution sur certains territoires.

6.3.2 Points forts

Dans la mise en œuvre de cette stratégie, AB Science dispose d'une équipe d'une haute technicité, entrepreneuriale et complémentaire, au service de la molécule phare d'AB Science, le *masitinib*.

Le *masitinib*, la molécule phare d'AB Science

Le principal risque des sociétés pharmaceutiques est de ne jamais enregistrer de produit et finalement de ne plus avoir assez de ressources financières pour continuer leurs efforts de recherche et de développement. Le taux d'échec des molécules candidates en clinique est de 95%.

Avec son premier produit, le *masitinib*, enregistré en premier lieu en santé animale, AB Science a montré sa capacité opérationnelle à développer, enregistrer, et commercialiser un médicament, ce qui réduit le profil de risque opérationnel d'AB Science.

Le *masitinib* est une molécule positionnée sur des marchés de tailles significatives en santé humaine : les indications humaines sur lesquelles AB Science cherche à faire enregistrer le *masitinib* (cancers, maladies inflammatoires, maladies neurodégénératives) représentent des marchés importants. Certains de ces marchés sont d'une taille suffisante pour permettre à un médicament efficace et original de devenir un blockbuster. Les caractéristiques des marchés visés sont décrites à la section 6.6 du Document de Référence.

Le *masitinib* est une molécule très avancée dans le développement clinique en santé humaine : il est actuellement développé dans le cadre de 13 phases 3 en médecine humaine. Par ailleurs, une phase 3 est terminée pour la mastocytose systémique et un dossier d'enregistrement a été déposé en avril 2016 auprès de l'EMA.

Les principaux atouts du *masitinib* sont les suivants :

- A la date d'enregistrement du Document de Référence, le *masitinib* a été testé chez plus de 3.800 patients dans plus de 30 pays en Europe, en Asie, en Amérique du Nord et en Amérique Latine. Sur le seul exercice 2015, près de 1.100 patients ont été recrutés. Une toxicité non déclarée à ce jour est toujours possible mais serait rare.
- AB Science limite le risque de développement du *masitinib*, en évaluant en permanence l'opportunité de poursuivre des programmes (et donc d'engager des investissements). Des analyses de futilité ont ainsi été introduites. Réalisées par un Comité Indépendant de Revue de Données, elles permettent l'interruption prématuree d'une étude clinique s'il apparaît que l'étude présente une faible probabilité de démontrer l'efficacité du candidat-médicament testé dans la population cible de patients atteints. A titre d'exemple, une analyse de futilité a été menée avec succès en juillet 2015 dans les formes progressives de la sclérose en plaques. A l'inverse, une analyse de futilité a conduit AB Science à mettre un terme, en septembre 2015, à une étude dans la polyarthrite rhumatoïde.

AB Science lance également des études de phase 2/3 au « *design adaptatif* » qui permettent, dans le cas où le produit est efficace, de passer en étude de phase 3 avec plus de certitude et d'efficacité, augmentant ainsi les chances de succès, ou dans le cas où le produit n'est pas efficace, de réduire le nombre de patients recrutés et de limiter l'investissement financier.

Certains des protocoles d'étude d'AB Science incluent enfin des « *options de ré-échantillonnage* ». Une telle option peut être mise en œuvre si, lors d'une analyse intérimaire prévue au protocole, il apparaît une tendance d'efficacité mais qu'il s'avère nécessaire d'augmenter le nombre de patients dans l'étude pour obtenir une démonstration statistiquement significative.

- La propriété intellectuelle du *masitinib* appartient à 100% à AB Science.

Le *masitinib* est protégé par un brevet, délivré en Europe et aux Etats-Unis, qui protège l'exploitation du *masitinib* jusqu'en 2028. A la connaissance d'AB Science, ce brevet ne fait l'objet d'aucune procédure contentieuse à ce jour.

- Le *masitinib* a peu de concurrents dans les indications développées.

Pathologie où le <i>masitinib</i> est développé	Indication visée dans chaque pathologie	Médicaments enregistrés concurrents
Cancer de la prostate métastasique	Première ligne de traitement (en combinaison avec la chimiothérapie)	-
Cancer du pancréas métastatique	Première ligne de traitement des tumeurs non opérables par la chirurgie (en combinaison avec la chimiothérapie)	Erlotinib (Roche) Gefitinib (Wyeth) Abraxane (Celgene)
Cancer colorectal métastatique en rechute	Cancer colorectal métastatique en rechute (en combinaison avec la chimiothérapie)	Panitumumab (Amgen) Cetuximab (Merck) Regorafenib (Bayer)
Cancer de l'ovaire en rechute	Cancer épithelial ovarien avancé ou métastatique, réfractaires à une première ligne de traitement	Trabectedin (Janssen Pharmaceuticals)
GIST 1ère ligne	Première ligne de traitement des tumeurs non opérables par la chirurgie (en monothérapie)	Imatinib (Novartis)

Pathologie où le <i>masitinib</i> est développé	Indication visée dans chaque pathologie	Médicaments enregistrés concurrents
GIST 2ème ligne	Seconde ligne de traitement des tumeurs non opérables par la chirurgie (en monothérapie)	Sunitinib (Pfizer)
Mélanome métastatique exprimant la mutation c-Kit JM	Mélanome au stade 3 ou 4 métastatique ou non résécable avec mutation dans le domaine juxta-membranaire de c-kit	Vemurafenib (Roche) Nivolumab (GsK) Dabrafenib (GsK) Pembrolizumab (Merck) Lenalidomide (Celgene) Thalidomide (Celgene) Bortezomib (JNJ) Daratumumab (Genmab)
Myélome multiple en rechute	Rechute après une première ligne de traitement (en combinaison avec la chimiothérapie)	-
Lymphome périphérique à cellule T en rechute	Lymphome T périphérique en rechute ou réfractaire (en combinaison avec un glucocorticoïde)	Pralatrexate (Allos Therapeutics)
Mastocytose systémique sévère	Mastocytose systémique sévère réfractaire au traitement symptomatique optimal chez l'adulte	-
Asthme sévère	Asthme permanent sévère avec corticostéroïde oral	Omalizumab (Roche) Reslizumab (Teva) Mepolizumab (GsK)
Sclérose latérale amyotrophique	Sclérose latérale amyotrophique (en combinaison avec le riluzole)	Edavarone (Tanabe, Japon seulement)
Maladie d'Alzheimer	Formes légères et modérées en combinaison avec des traitements standards	-
Sclérose en plaque progressive	Sclérose en plaque primitivement progressive ou secondairement progressive sans rechute (en monothérapie)	Mithoxantrone (Europe seulement)

Une équipe de dirigeants-fondateurs très entrepreneuriale

L'équipe fondatrice dirige AB Science depuis plus de 15 ans. Cette équipe est très entrepreneuriale et complémentaire puisqu'elle rassemble parmi les meilleurs experts de la chimie et de la biologie associée aux inhibiteurs de tyrosine kinase, de l'oncologie, et les compétences nécessaires en finance et gestion.

Les 136 employés d'AB Science viennent essentiellement de grands groupes pharmaceutiques ou de laboratoires de recherche réputés.

6.3.3 Modèle de développement

Le modèle de développement d'AB Science vise à conserver le maximum de potentiel de création de valeur et à devenir un acteur significatif parmi les sociétés pharmaceutiques. Ce modèle est communément désigné « *Fully Integrated Pharmaceutical Company* » (FIPCO).

Conserver la maîtrise du développement jusqu'à l'enregistrement

AB Science souhaite garder le contrôle de ses études cliniques de phase 3 sans accorder de licence à un grand groupe pharmaceutique dans la mesure où la maîtrise des études cliniques de phase 3 doit lui permettre de conserver une partie plus importante des profits générés par ses médicaments à terme.

Conserver la maîtrise de la production

AB Science a pour objectif de conserver la maîtrise de la production du *masitinib*. AB Science, par l'enregistrement et la commercialisation du *masitinib* en santé animale, a démontré sa capacité à mener à bien une campagne de production de plusieurs tonnes de *masitinib*. Le *masitinib* est aussi développé en santé humaine et l'acquis technologique en santé animale doit lui permettre de conserver la maîtrise de la production en santé humaine.

La production à l'échelle industrielle de médicaments est une compétence distincte de celle du développement d'un médicament. AB Science sous-traite cette production industrielle et a l'intention de continuer à la sous-traiter à l'avenir mais souhaite en conserver la maîtrise. AB Science estime que conserver la maîtrise de la production doit lui permettre de conserver une partie beaucoup plus significative des profits générés par ses médicaments à terme que ne lui permettrait un modèle de licence de production à un grand groupe pharmaceutique. Le recours à la sous-traitance lui permet notamment de réduire les besoins financiers liés à la production.

Conserver la maîtrise de la commercialisation en Europe et aux Etats-Unis

AB Science souhaite commercialiser ses médicaments par ses propres forces de vente ou par l'intermédiaire de distributeurs indépendants en Europe et aux Etats-Unis. Pour les pathologies les plus rares, le nombre de prescripteurs est limité et AB Science privilégiera une commercialisation par ses propres forces de vente (vétérinaire, mastocytose systémique sévère, GIST, SLA et lymphome périphérique à cellule T en rechute). Pour les autres pathologies, une distribution par l'intermédiaire de distributeurs indépendants ou des accords de distribution avec des acteurs majeurs du secteur seront privilégiés.

L'Europe et les Etats-Unis représentent environ les deux tiers des ventes globales d'un médicament. Conserver le contrôle de la commercialisation dans ces deux zones est donc stratégique et AB Science souhaite adopter ce modèle, plutôt qu'un modèle de licence de commercialisation à de grands groupes pharmaceutiques sur ces zones afin d'améliorer la contribution bénéficiaire des produits développés à son résultat.

AB Science a démontré, en démarrant la commercialisation du *masitinib* en santé animale, qu'elle était capable de vendre son médicament par ses propres moyens et souhaite développer ce modèle également en santé humaine dans les indications nécessitant la mise en place d'une force commerciale limitée.

Développer le *masitinib* dans plusieurs indications thérapeutiques afin de maximiser la valeur tout en bénéficiant d'économies d'échelle

Le *masitinib* est actuellement en phase 3 dans 13 indications thérapeutiques.

Par ailleurs, AB Science a terminé avec succès une phase 3 chez l'homme dans la mastocytose systémique. Compte tenu des résultats de cette phase 3, AB Science a déposé un dossier d'enregistrement auprès de l'EMA. La procédure d'examen du dossier a démarré en avril 2016. AB Science a également déposé auprès de l'EMA un dossier d'enregistrement conditionnel pour le *masitinib* dans le traitement de la SLA. La procédure d'examen a démarré en septembre 2016.

Ce programme de développement clinique du *masitinib* est de nature à permettre de maximiser la valeur créée.

En effet, il existe des économies d'échelle importantes à développer une molécule dans de multiples indications plutôt qu'une molécule dans chaque indication :

- Le développement préclinique et la phase 1 ne sont réalisés, et donc payés, qu'une seule fois, quel que soit le nombre d'indications du médicament. A titre d'illustration, le développement préclinique a coûté environ 5,0 millions d'euros pour le *masitinib*. De même, le coût de la phase 1 pour le *masitinib* s'est élevé à environ 1,0 million d'euros. Si, au lieu de développer une seule molécule pour 13 indications, AB Science développait une molécule différente pour chaque indication, elle devrait réaliser 13 développements précliniques distincts et 13 phases 1 distinctes. Si l'on admet que chacune de ces études précliniques et chacune des études de phase 1 auraient coûté le même prix que celles réalisées pour le *masitinib*, le coût total aurait été d'environ 78,0 millions d'euros.
- La production du médicament en quantités industrielles, qui constitue une partie très significative de l'investissement de développement, n'est également réalisée, et donc payée, qu'une seule fois. Ce coût, correspondant essentiellement au coût facturé par le sous-traitant d'AB Science, s'est élevé à environ 9,0 millions d'euros pour le *masitinib*. De même que pour les études précliniques et cliniques, si l'on

admet que ce développement pharmaceutique aurait coûté à chaque fois le même prix pour chacun des développements pharmaceutiques dans chacune des 13 indications, le coût total aurait été pour 13 indications d'environ 117,0 millions d'euros.

Par ailleurs, les coûts de *monitoring* des études cliniques sont essentiellement fixes et correspondent au coût de l'équipe clinique d'AB Science en Europe et aux Etats-Unis, aujourd'hui composée de 14 personnes à temps plein complétée de sous-traitants (*Contract Research Organizations*, ou CRO) locaux. Le coût marginal résiduel comprend principalement les coûts des hôpitaux et des investigateurs.

Pour les 13 phases 3 en cours en santé humaine, le coût des hôpitaux et des investigateurs est de l'ordre de 10.000 euros par patient. AB Science n'envisage pas que le coût marginal résiduel augmente à court terme si les études cliniques sont réalisées en Europe, dans les conditions de marché actuelles et en l'absence d'une évolution de la réglementation.

Ainsi, AB Science souhaite, grâce à de telles économies d'échelle, économiser une partie significative des coûts nécessaires au développement d'une molécule dans chaque indication thérapeutique.

Le risque de concentrer l'investissement sur le *masitinib* dans de multiples indications thérapeutiques réside dans les conséquences de la survenue d'un événement indésirable sérieux et inattendu. Cependant, plus de 3.800 patients ont déjà été exposés au *masitinib* dans le cadre d'études cliniques dans plus de 30 pays en Europe, en Asie, en Amérique du Nord et en Amérique Latine. La survenue d'un événement indésirable sérieux, si elle intervenait, devrait donc rester rare. En outre, l'impact d'un tel événement ne serait pas le même sur toutes les indications car l'appréciation de la balance bénéfice / risque se fait au niveau de chacune des indications.

6.4 LE CŒUR D'ACTIVITE D'AB SCIENCE : LES INHIBITEURS DE TYROSINE KINASE

6.4.1 Principe et fonctionnement des inhibiteurs de tyrosine kinase

Principe général

Les protéines kinases (PK) correspondent à une large famille de protéines conservée au cours de l'évolution des espèces qui démontrent ainsi leur importance fonctionnelle dans la physiologie d'une cellule. Leur fonction principale consiste à ajouter des ions phosphates sur d'autres protéines. Cette phosphorylation va entraîner des modifications d'activité des protéines enzymatiques dans la cellule et conduire à une activation de la protéine phosphatée qui va engendrer de nombreuses fonctions cellulaires telles que la prolifération, la survie, la différenciation, la migration et l'activation. Cette réaction chimique nécessite de l'ATP (source d'énergie de la cellule) qui interagit spécifiquement avec les protéines kinases par l'intermédiaire d'un site de fixation spécifique appelé poche ATP.

La découverte des oncogènes, puis de la nature dérégulée de leur activité dans certaines tumeurs, telle qu'observée avec les protéines kinases, a changé la nature et les objectifs des projets de développement de certains médicaments anticancéreux. En effet, puisque l'activité de la cible moléculaire (par exemple, des molécules appelées c-Kit) de ces médicaments diffère dans les cellules normales et cancéreuses, il devenait concevable d'identifier des inhibiteurs puissants et sélectifs de cette activité enzymatique : les inhibiteurs de protéines kinases (IPK). Les IPKs sont, dans leur quasi-totalité, des petites molécules chimiques qui miment l'ATP sans apporter l'énergie nécessaire à la réaction. Cette interaction entre kinase et inhibiteur conduit à l'inactivation de cet enzyme et à l'arrêt de toute signalisation qui pourra conduire à la mort cellulaire, à l'arrêt de prolifération ou de migration (par exemple dans le processus de formation des métastases), ou d'activation (par exemple en inhibant la production de cytokines dans les maladies inflammatoires).

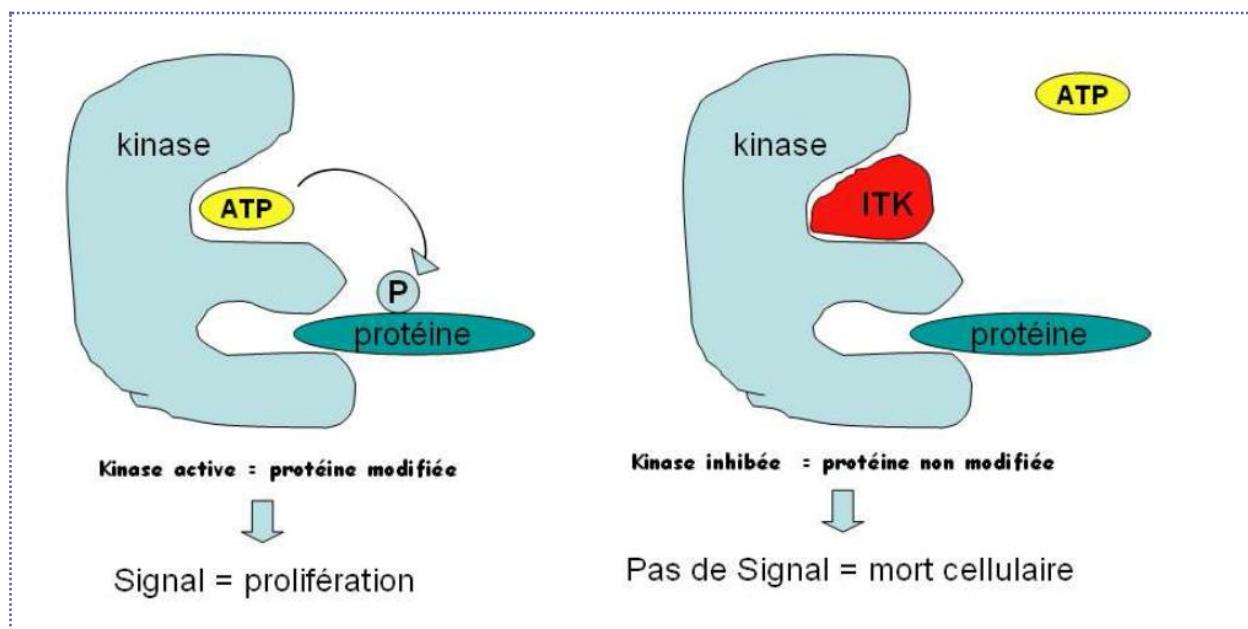


Illustration de la modification d'une protéine par une réaction qui engage une protéine kinase (ici pour la prolifération cellulaire). La réaction inverse étant assurée par une phosphatase. La kinase inactivée à droite montre l'occupation du site d'interaction avec l'ATP, occupée par un inhibiteur de kinase ne permettant plus le transfert de phosphate qui est absent de la petite molécule chimique (IPK).

Fonctionnement des IPK et mécanisme d'action du masitinib en oncologie

Les cancers sont caractérisés par une prolifération et une survie anormale des cellules tumorales. De plus, ces cellules tumorales ont la capacité d'envahir les tissus sains localement ou à distance par la formation de métastases.

Dans tous ces processus, les kinases (enzymes capables de réguler l'activité des cellules) de la tumeur et/ou du microenvironnement peuvent être activées de façon anormale et être indispensables au processus oncogénique.

Dans les tumeurs solides, les mastocytes et les macrophages sont présents dans le microenvironnement de la tumeur et contribuent à la transformation de la tumeur en une tumeur agressive. Les données précliniques ainsi que l'expérience clinique cumulée ont montré que le *masitinib* pourrait générer un bénéfice de survie important dans différents cancers en ciblant les mastocytes à travers trois kinases (c-Kit, Lyn et Fyn) ainsi que les macrophages à travers la kinase CSF-1R. Le *masitinib* agit ainsi comme un modulateur du microenvironnement de la tumeur ayant pour conséquence de prolonger la survie en contrôlant l'agressivité, la transformation et la diffusion des tumeurs.

Dans le mélanome, les études précliniques ont montré que, *in vitro*, le *masitinib* inhibe puissamment et de manière sélective les mutations JM du récepteur c-Kit, ce qui suggère que le *masitinib* a un fort potentiel pour tuer les cellules de mélanome exprimant ces mutations JM de c-Kit, et d'augmenter de ce fait le pronostic de réponse thérapeutique des patients dont le mélanome exprime ce type de mutation.

Enfin dans le cas du lymphome T périphérique, qui est une tumeur à croissance rapide caractérisée par une expression aberrante et constante du récepteur de facteur de croissance dérivé des plaquettes de type alpha (PDGFRA), le *masitinib* est un puissant inhibiteur du récepteur de ce facteur de croissance et le propose comme une cible importante dans le lymphome T.

Fonctionnement des IPK et mécanisme d'action du masitinib dans les maladies inflammatoires

Les pathologies inflammatoires sont liées à une dérégulation du système immunitaire qui conduit à une infiltration de nombreuses cellules de l'inflammation (mastocyte, macrophage, lymphocyte, polynucléaires, cellules dendritiques, etc.) dans les tissus. Cette infiltration peut être la conséquence d'une réponse immunitaire anormale liée à la présence d'anticorps dirigés contre soi-même ou contre des agents extérieurs (allergènes, agents infectieux).

Les cellules inflammatoires, en libérant de nombreux facteurs, peuvent induire la destruction et le remodelage fibrosant de l'organe infiltré. L'activation des cellules inflammatoires et le remodelage tissulaire fibrosant est également sous la dépendance de kinases (PDGF-R, c-Kit, Lyn, etc.). Le *masitinib* agit ainsi sur la réponse fibrosante dans la réaction inflammatoire.

Dans la mastocytose systémique sévère, l'hyper-activation des mastocytes est à l'origine de divers symptômes. Le *masitinib* bloque les mastocytes en inhibant la kinase c-Kit dans la mastocytose de type sauvage et les kinases Lyn et Fyn dans la mastocytose de type D816V.

Dans l'asthme sévère, l'activation des mastocytes conduit à la libération de médiateurs qui produisent une réponse allergique et par la suite l'activation d'autres cellules inflammatoires telles que les eosinophiles. Le *masitinib* bloque les mastocytes par l'inhibition des kinases c-Kit, Lyn et Fyn.

Fonctionnement des IPK et mécanismes d'action du *masitinib* dans les maladies du système nerveux central

Le cerveau et la moelle épinière constituent le système nerveux central. Ils peuvent être lésés suite à des pathologies inflammatoires (sclérose en plaque, par exemple) et/ou dégénératives (telle que la maladie d'Alzheimer). La distinction entre ces deux types de pathologies n'est plus aussi claire aujourd'hui. Il existe des formes de sclérose en plaque qui prennent un aspect dégénératif (sclérose en plaque primitivement ou secondairement progressive) et des données expérimentales suggèrent qu'il existe une composante inflammatoire dans la maladie d'Alzheimer.

Le mastocyte est présent en quantité relativement abondante dans le cerveau et la moelle épinière, notamment autour des vaisseaux. Certaines études estiment qu'il jouerait un rôle majeur pour permettre le passage des cellules de l'inflammation du sang vers le cerveau, susceptible de provoquer ainsi une destruction tissulaire. Il pourrait également être recruté dans des maladies dégénératives et contribuer à la destruction tissulaire.

Dans la sclérose en plaques progressive, qui est caractérisée par une inflammation chronique disparate du système nerveux central avec démyélinisation, les mastocytes jouent un rôle clé dans le processus inflammatoire. Plusieurs résultats ont montré la capacité et l'effet du *masitinib* sur l'inhibition de la fonction des mastocytes dans la sclérose en plaques progressive.

Dans la sclérose latérale amyotrophique, un nombre croissant de données suggère que les interactions entre les cellules microgliales, les mastocytes et les astrocytes pourraient détruire les neurones moteurs. Des études précliniques ont montré que le mécanisme d'action principal du *masitinib* est de réguler l'activation anormale des cellules gliales par l'inhibition d'un récepteur appelé CSF-1R. Par ce ciblage, le *masitinib* est capable d'inhiber la prolifération et l'activation des cellules gliales, notamment des phénotypes anormaux qui entraînent la destruction des motoneurones. Par son mécanisme d'action secondaire, le *masitinib* agit sur les mastocytes en inhibant les voies de signalisation c-Kit/SCF et Lyn/Fyn. Par conséquent, le *masitinib* est capable de moduler la perméabilité de la barrière hémato-encéphalique et module également l'activité des mastocytes, notamment les interactions entre les mastocytes et la microglie, entraînant une diminution de la libération de médiateurs de l'inflammation.

Enfin, le rôle du *masitinib* dans la maladie d'Alzheimer serait lié à deux mécanismes d'action possibles : le rôle des mastocytes dans la neuro-inflammation et la régulation de la perméabilité de la barrière hématoencéphalique (BHE) d'une part ; et l'inhibition de la protéine kinase Fyn qui est impliquée dans la signalisation de bêta-amyloïde (A β) et la phosphorylation de la protéine Tau d'autre part.

On estime que la neuro-inflammation joue un rôle majeur dans la pathogenèse de la maladie d'Alzheimer. Les mastocytes libèrent de grandes quantités de médiateurs pro-inflammatoires et jouent donc un rôle important dans le maintien du réseau inflammatoire du système nerveux central. En outre, les mastocytes sont localisés des deux côtés de la barrière hématoencéphalique (BHE) et ont également la capacité de traverser rapidement la BHE, augmentant ainsi leur nombre en réponse à des stimuli physiologiques. Etant donné que le bassin neuronal des mastocytes est influencé par leur capacité à traverser rapidement la BHE, l'inhibition des mastocytes périphériques à la BHE pourrait avoir un impact sur l'issue de cette maladie. Par conséquent, le *masitinib* pourrait être un médicament utile dans le traitement de la maladie d'Alzheimer puisqu'il bloque les mastocytes par l'inhibition des tyrosines kinases c-Kit et Lyn.

6.4.2 Présentation générale de la molécule principale *masitinib*

Synthèse

Le *masitinib* est un nouvel inhibiteur de tyrosine kinase, administré par voie orale, bloquant une cible cellulaire, le mastocyte, cellule clé de l'immunité, et un nombre limité de kinases jouant un rôle clé dans certains cancers.

En raison de son mode d'action original, le *masitinib* peut être développé dans un grand nombre de pathologies, en oncologie, dans les maladies inflammatoires, et certaines maladies du système nerveux central.

Par son activité d'inhibiteur de certaines kinases essentielles dans certains processus oncogéniques, le *masitinib* peut avoir un effet sur la progression tumorale, seul ou en association avec la chimiothérapie. Par son activité sur le mastocyte et sur certaines kinases essentielles à l'activation des cellules inflammatoires et le remodelage tissulaire fibrosant, le *masitinib* peut avoir un effet sur les symptômes associés à certaines pathologies inflammatoires et du système nerveux central.

Le tableau ci-dessous présente les principales applications thérapeutiques du *masitinib*.

Application thérapeutique	Cible	Mode d'action	Exemple d'indications potentielles
Oncologie (monothérapie)	Proto-oncogène induisant un signal de prolifération cellulaire (incluant les mutations c-Kit)	Blocage de l'activation de la protéine c-Kit	GIST Myélome métastatique exprimant mutation c-Kit JM
Oncologie (en combinaison avec la chimiothérapie)	Voies de signalisation impliquant les kinases d'adhésion et de resensibilisation Mastocyte	Resensibilisation des tumeurs à la chimiothérapie Ralentissement de la progression des métastases	Cancer colorectal en rechute Myélome multiple en rechute Cancer de la prostate Cancer du pancréas Cancer de l'ovaire en rechute Lymphome périphérique en T
Maladies inflammatoires	Mastocyte	Blocage de l'activité des mastocytes et de kinases clés, induisant une réduction de la réponse immunitaire et du processus inflammatoire	Asthme sévère Mastocytose systémique sévère
Maladie du système nerveux central	Mastocyte et cellules microgliales	Régulation de l'activité des cellules gliales et blocage de l'activité des mastocytes	Sclérose en plaque Sclérose latérale amyotrophique Maladie d'Alzheimer

Références bibliographiques

Le *masitinib* a fait l'objet de nombreuses publications scientifiques dont les références sont reprises sur le site Internet d'AB Science (www.ab-science.com) et consultables sur le site Internet du *National Institute of Health* (<https://www.ncbi.nlm.nih/pubmec/?term=masitinib>).

6.4.3 Applications thérapeutiques en médecine humaine

Etudes précliniques réglementaires et nombre de patients exposés (« base de safety »)

■ *Etudes précliniques*

Le *masitinib* a fait l'objet d'un développement préclinique complet, l'ensemble des études précliniques, requises pour prétendre à un enregistrement en médecine humaine en dehors de l'oncologie, ayant été réalisé.

Le *masitinib* présente un profil qui lui permet d'être testé en phase 3 dans des indications en dehors de l'oncologie. Le *masitinib* est d'ailleurs l'un des rares IPK actuellement en phase 3 dans les pathologies inflammatoires.

- *Etudes de toxicité*

Des études de pharmacocinétique et des études de pharmacologie de sécurité permettant d'évaluer l'effet du *masitinib* sur certaines fonctions physiologiques (systèmes nerveux, cardio-vasculaire, respiratoire) ont été conduites à plusieurs niveaux de doses dans deux espèces animales. Par la suite, des études de toxicité liées à une administration répétée du *masitinib* ont été conduites à plusieurs niveaux de doses dans différentes études chez le rat, la souris et le chien. Ces études ont inclus des études de toxicité à quatre semaines, 13 semaines et 26 semaines chez le rat, à quatre semaines, 13 semaines et 39 semaines chez le chien, et à 13 semaines chez la souris.

- *Etudes de toxicité reproductive*

La toxicité reproductive du *masitinib* a été évaluée dans des études dites de segment 1 et de segment 2. Une étude de retour à la fertilité a également été conduite pour connaître l'impact d'une période prolongée de traitement sur la fertilité.

- *Etudes de cardiotoxicité*

Concernant le risque de toxicité cardiaque, de récents résultats cliniques montrent qu'à ce jour, rien ne prouve que le *masitinib* augmente le risque de troubles cardiaques.

- Une étude clinique (AB14004) a été menée chez des sujets sains afin d'évaluer l'effet potentiel du *masitinib* sur l'intervalle Fridericia QT corrigé (QTcF). Les nombreuses données cliniques de cette étude ont montré que le *masitinib* n'a pas changé de manière significative les intervalles QT corrigés.
- Une étude ancillaire a été réalisée dans le cadre de l'étude AB 060 06 (étude phase 3 mastocytose). L'objectif était d'évaluer les effets du *masitinib* sur les intervalles QT/QTc et l'échocardiographie. Le *masitinib* n'a pas montré des effets significatifs sur l'intervalle QTcF chez les patients atteints de mastocytose. En outre, aucun effet lié au traitement n'a été observé sur la fraction d'éjection ventriculaire gauche (FEVG) et d'autres paramètres échocardiographiques, tels que la fraction de réduction, les diamètres ventriculaires gauche systoliques et diastolique et la contractilité ventriculaire gauche lors de la contraction isovolumique.

- *Etudes de génotoxicité du masitinib*

Les études de mutagénicité ont montré que le *masitinib* est non mutagène dans tous les tests réalisés.

- *Etudes de carcinogénicité*

Les principaux résultats des études de carcinogénicité sont des carcinomes cellulaires de type transitionnel de la vessie observés chez les souris males à des doses démarrant à 80 mg/kg/jour, probablement dus à la forte exposition à des anilines mutagènes en formation. Cependant, il existe de grandes différences dans la quantité d'anilines mutagènes en circulation chez la souris et chez l'homme et par conséquent la découverte de tumeurs dans l'étude sur les souris est spécifique à cette espèce :

- La formation d'anilines mutagènes a été quantifiée *in vivo* en utilisant des méthodes d'analyse entièrement validées dans le plasma et l'urine des souris, des rats et chez l'homme. Les rapports entre la dose non-carcinogène chez la souris et la dose de 6,0 mg/kg/jour chez l'homme (la plus forte dose administrée dans les études en non-oncologie) sont de 152 pour le plasma et de 68 en ce qui concerne les concentrations urinaires.
- Selon la norme ICH M7, il y a un risque négligeable de tumeur de la vessie chez l'homme (risque théorique de tumeur de la vessie inférieur à 1/100.000 pour une exposition la vie durant) à prendre le *masitinib* aux doses thérapeutiques durant toute une vie.

De plus, les tests des comètes se sont révélés négatifs.

Dans les études cliniques chez l'homme, il n'y a aucune preuve à ce jour que le *masitinib* augmente le risque de développer des cancers :

- Aucune des cytologies urinaires et aucun des tests NMP22 a montré des preuves de cellules malignes ou de cancer de la vessie.
.....
- Dans les études non oncologiques, aucun cancer de la vessie et de l'utérus soupçonné d'être lié au traitement n'a été rapporté à ce jour.
- Pour tous les cas connus de tumeurs malignes identifiées dans le programme de développement du *masitinib* en non oncologie, le risque de développer ces tumeurs était similaire ou inférieur au risque de développer le cancer correspondant pour la population générale.

■ *Expériences chez l'homme*

Les études cliniques conduites chez l'homme avec le *masitinib* ont permis d'obtenir une « *base de safety* » de 3.828 patients à la dernière date de revue annuelle de la « *base de safety* » au 31 janvier 2016.

	Nombre de patients/sujets		
	<i>Masitinib</i>	Comparateur ou placebo	<i>Masitinib</i> ou placebo
Volontaires sains	92	18	0
Non-oncologie	399	160	1.309
Oncologie	967	435	448
TOTAL	1.458	613	1.757
			Total
			3.828

Programme de développement clinique en oncologie

■ *Indications poursuivies et stades de développement*

Le *masitinib* est développé dans plusieurs cancers, en monothérapie ou en combinaison avec une chimiothérapie. Les indications poursuivies et les stades de développement du *masitinib* pour chaque indication sont reprises dans le tableau ci-dessous :

Pathologie	Indication	Phase	Statut d'étude
Cancer de la prostate métastatique	Première ligne de traitement (en combinaison avec la chimiothérapie)	3	En cours
Cancer du pancréas métastatique	Première ligne de traitement des tumeurs non opérables par la chirurgie (en combinaison avec la chimiothérapie)	3	En cours
Cancer colorectal métastatique en rechute	Cancer colorectal métastatique en rechute (en combinaison avec la chimiothérapie)	2/3	En cours
Cancer de l'ovaire métastatique en rechute	Cancer épithelial ovarien avancé ou métastatique, réfractaire à une première ligne de traitement	2/3	En cours
GIST 1ère ligne	Première ligne de traitement des tumeurs non opérables par la chirurgie (en monothérapie)	3	En cours
GIST 2ème ligne	Seconde ligne de traitement des tumeurs non opérables par la chirurgie (en monothérapie)	3	En cours
Mélanome métastasique exprimant la mutation c-Kit JM	Mélanome au stade 3 ou 4 métastatique ou non résécable avec mutation dans le domaine juxtamembranaire de c-kit	3	En cours
Myélome multiple en rechute	Rechute après une première ligne de traitement (en combinaison avec la chimiothérapie)	3	En cours
Lymphome périphérique à cellule T en rechute	Lymphome T périphérique en rechute ou réfractaire (en combinaison avec un glucocorticoïde)	2/3	En cours

■ *Synthèse des principaux résultats cliniques*

Cancer de la prostate métastatique

Le cancer de la prostate correspond au développement de cellules cancéreuses dans la prostate, une glande de l'appareil génital masculin.

La prévalence de la maladie est indiquée à la section 6.6.2 du Document de Référence.

En février 2014, AB Science a annoncé le lancement d'une étude internationale de phase 3 pour évaluer la tolérance et l'efficacité du *masitinib* en association avec docetaxel, en première ligne de traitement pour les patients atteints d'un cancer de la prostate métastatique hormono-résistant (mCRPC).

La décision de passer en phase 3 fait suite aux résultats encourageants d'une phase 2 exploratoire de 34 patients atteints d'un cancer de la prostate métastatique hormono-résistant.

Cette phase 2 a permis de tester la combinaison du *masitinib* avec docetaxel, dont le profil de tolérance est acceptable. La médiane de survie globale pour les patients recevant du *masitinib* en combinaison avec docetaxel était de 18,4 mois, ce qui se compare favorablement à la méta-analyse de survie globale de 13,8 mois en seconde ligne de traitement pour les patients atteints de mCRPC avant l'arrivée récente de l'Enzalutamide. Avec l'arrivée de l'Enzalutamide (médiane de survie globale de 18,4 mois), la médiane de survie globale est de 14,4 mois. Docetaxel étant le traitement de référence en première ligne de traitement du mCRPC et la combinaison de *masitinib* et docetaxel ayant un profil de tolérance acceptable, l'étude de phase 3 a été conçue en première ligne de traitement.

Cancer du pancréas métastatique

Le cancer du pancréas est l'un des cancers avec le pronostic le plus sombre. La prévalence de la maladie est indiquée à la section 6.6.2 du Document de Référence.

Dans les cas de tumeur non opérable, la médiane de survie n'est que d'environ six mois et la probabilité de survie à 18 mois est de 10% selon une méta-analyse de 45 études publiées. L'écart type de la survie à 18 mois sur ces études n'est que de 3 à 4%, ce qui en fait un pronostic très prédictif.

En avril 2015, AB Science a annoncé les résultats de sa première étude de phase 3 avec le *masitinib*, dans le traitement de l'adénocarcinome canalaire pancréatique avancé (PDAC).

Cette étude a révélé que :

- Chez les patients ayant une surexpression d'ACOX1 dans le sang, l'administration du *masitinib* en association avec Gemzar® a significativement prolongé la survie globale de 6,1 mois, en comparaison au placebo en association avec Gemzar®.
- Chez les patients ayant une douleur liée au cancer, l'administration du *masitinib* en association avec Gemzar® a significativement prolongé la survie globale de 2,6 mois, en comparaison au placebo en association avec Gemzar®.
- La tolérance de la combinaison est restée acceptable, sans détérioration globale de la qualité de vie des patients.

Une nouvelle étude confirmatoire de phase 3 évaluant le *masitinib* dans le traitement du cancer du pancréas avancé a été lancée, avec comme objectif de répliquer les résultats ci-dessus d'une manière prospective.

Cancer colorectal métastatique en rechute

Le cancer colorectal se forme dans le colon ou dans le rectum, la dernière partie du gros intestin.

La prévalence de la maladie est indiquée à la section 6.6.2 du Document de Référence.

AB Science a lancé une étude de phase 2/3 visant à comparer l'efficacité et la tolérance du *masitinib* en association avec FOLFRI (irinotecan, 5-fluorouracil et acide folinique) contre les meilleurs soins de support, chez des patients atteints d'un cancer colorectal métastatique en rechute.

L'étude permettra de mesurer la survie globale comme critère d'efficacité primaire.

Cancer de l'ovaire métastatique en rechute

Le cancer épithelial ovarien est la forme la plus répandue du cancer de l'ovaire.

La prévalence de la maladie est indiquée à la section 6.6.2 du Document de Référence.

AB Science a lancé une étude de phase 2/3 visant à évaluer la tolérance et l'efficacité du *masitinib* en association avec la gemcitabine, en comparaison à la gemcitabine seule, chez les patients atteints d'un cancer épithelial ovarien avancé ou métastatique en rechute.

La principale mesure de l'efficacité de l'étude est la survie globale.

Cancer stromal gastro-intestinal (GIST)

La tumeur stromale gastro-intestinale (GIST) est une forme rare de cancer qui se développe dans le tube digestif (ou tractus gastro-intestinal).

La prévalence de la maladie est indiquée à la section 6.6.2 du Document de Référence.

En juillet 2014, AB Science a publié les résultats de son étude de phase 2 randomisée avec le *masitinib*, dans les tumeurs GIST résistantes au *Gleevec®*. Les résultats ont démontré que le *masitinib* a amélioré la survie globale de 12,4 mois chez les patients atteints de GIST résistant au *Gleevec®*, par rapport au *Sutent® (sunitinib)* de Pfizer, actuellement le traitement de référence pour le traitement du GIST avancé, en seconde ligne de traitement. L'analyse primaire mesurant la survie sans progression avec *masitinib* au-dessus d'un seuil prédéfini a été un succès. L'analyse secondaire a démontré que le traitement au *masitinib* suivi par le traitement de référence améliorait significativement la survie par rapport au traitement de référence seul.

Sur la base de ces résultats, une étude internationale de phase 3 du *masitinib* chez les patients atteints de GIST résistant/intolérant au *Gleevec®* a été lancée. Les objectifs de cette étude sont de redémontrer que le *masitinib* présente un meilleur profil de tolérance que le *sunitinib* au sein de cette population et également de confirmer le bénéfice de survie apporté par le *masitinib* en seconde ligne de traitement.

AB Science mène également une étude internationale de phase 3 du *masitinib* chez les patients atteints de GIST, en première ligne de traitement.

Mélanome métastatique exprimant la mutation c-KIT JM

Cette forme de mélanome est très rare et représente moins de 3% des patients atteints de mélanome. Cependant, un inhibiteur de tyrosine kinase ciblant la mutation JM de c-Kit pourrait être très efficace sur cette population et compléter les traitements d'immunothérapie.

La prévalence de la maladie est indiquée à la section 6.6.2 du Document de Référence.

En juillet 2015, AB Science a annoncé le succès de l'analyse de futilité liée à l'essai de phase 3 du *masitinib* dans le mélanome métastatique portant une mutation dans le domaine de la juxta membranaire du c-Kit. Sur la base de ces résultats, le Comité Indépendant de Revue des Données a recommandé la poursuite de l'étude.

L'étude de phase 3 en cours est une étude visant à évaluer l'efficacité et la tolérance du *masitinib* chez les patients atteints de mélanome non opérable ou métastatique de stade 3 ou stade 4, présentant une mutation du domaine juxta-membranaire (JM) de c-Kit.

Myélome multiple en rechute

Le myélome multiple est un cancer hématologique des cellules B plasmocytaires qui produisent les anticorps.

La prévalence de la maladie est indiquée à la section 6.6.2 du Document de Référence.

Deux phases 2 réunissant au total 48 patients ont été réalisées avec le *masitinib*. La première visait une sous population de patients atteints de translocation entre les chromosomes 4 et 14 ou (4 ;14). Cette population montrait une médiane de survie en deuxième ligne de 12 mois. L'étude de phase 2 avec *masitinib* en association avec de la dexaméthasone (corticostéroïde) a montré une médiane de survie en deuxième ligne de 35 mois. La deuxième étude visait l'ensemble des myélomes multiples et testait le *masitinib* en association avec le Velcade® pour les patients en deuxième ligne ou au-delà. Cette deuxième étude a permis de montrer la bonne tolérance du *masitinib* en association avec le Velcade®.

Suite à ces études de phase 2, AB Science a lancé une étude de phase 3 du *masitinib* chez les patients atteints de myélome multiple en rechute après avoir reçu une première ligne de traitement. Cette étude a pour objectif de comparer l'efficacité et la tolérance du *masitinib* en association avec le bortezomib et la dexaméthasone, à celles d'un placebo en association avec le bortezomib et la dexaméthasone chez les patients souffrant de myélome multiple.

Lymphome périphérique à cellule T en rechute

Les lymphomes T périphériques non spécifiés et les autres formes de lymphomes T sont des tumeurs à croissance rapide, caractérisées par une expression aberrante et constante du récepteur de facteur de croissance dérivé des plaquettes de type alpha (PDGFRA).

La prévalence de la maladie est indiquée à la section 6.6.2 du Document de Référence.

Le *masitinib* a deux mécanismes d'action possibles dans le traitement du lymphome T. Premièrement, le *masitinib* est un puissant inhibiteur du récepteur de facteur de croissance dérivé des plaquettes, une cible importante dans le lymphome T. Deuxièmement, les données précliniques et l'expérience clinique cumulée ont montré que le *masitinib* agit également comme une thérapie immunitaire, en ciblant le système immunitaire naturel par les mastocytes et les macrophages et dont le bénéfice est de prolonger la survie en contrôlant l'agressivité, la transformation et la diffusion des tumeurs.

Le programme de développement clinique du *masitinib* dans le lymphome T périphérique a démarré avec le lancement d'une étude de phase 2 avec 45 patients.

AB Science a annoncé que l'étude de phase 2 menée sur le *masitinib* dans le traitement du lymphome T périphérique en rechute ou réfractaire a été accélérée en une étude randomisée et contrôlée de phase 3.

Les autorités de santé de 14 pays ont donné leur accord pour transformer cette étude de phase 2 directement en une étude de phase 3, avec le recrutement de 270 nouveaux patients.

La décision d'accélérer l'étude de phase 2 en une étude de phase 3 s'est appuyée sur le bénéfice de survie observé avec le *masitinib*, par comparaison au contrôle (données masquées au sponsor et à l'investigateur), ainsi que sur la bonne tolérance du produit, ayant conduit le Comité Indépendant de Revue des Données à valider le passage à une étude de phase 3.

Cette étude internationale de phase 2/3 vise à évaluer l'efficacité et la tolérance du *masitinib* en association au dexaméthasone avec ou sans gémcitabine, par rapport au contrôle actif de dexaméthasone avec gémcitabine, chez les patients atteints de lymphome T périphérique en rechute ou réfractaire.

Maladies inflammatoires

■ *Indications poursuivies et stades de développement*

Le *masitinib* est développé dans plusieurs pathologies inflammatoires, en monothérapie. Les indications poursuivies et les stades de développement du *masitinib* pour chaque indication sont reprises dans le tableau ci-dessous :

Pathologie	Indication	Phase	Statut d'étude
Mastocytose systémique sévère	Mastocytose systémique sévère réfractaire au traitement symptomatique optimal chez l'adulte	3	Terminée
Asthme sévère	Asthme permanent sévère avec corticostéroïde oral	3	En cours

■ *Synthèse des principaux résultats cliniques*

Mastocytose systémique sévère

La mastocytose est une maladie orpheline constituant un groupe hétérogène d'hémopathies malignes rares, acquises ou chroniques, liées à une prolifération anormale de mastocytes dans différents tissus.

La prévalence de la maladie est indiquée à la section 6.6.2 du Document de Référence.

Deux études de phase 2 ont été réalisées chez 46 patients au total puis une étude de phase 3.

Cette étude de phase 3 randomisée a comparé l'efficacité du *masitinib* associé au traitement symptomatique à l'optimal par rapport au placebo associé au traitement symptomatique à l'optimal, dans le traitement de la mastocytose systémique sévère chez l'adulte avec ou sans mutation D816 V du c-Kit.

Les résultats de l'étude ont montré la supériorité du *masitinib* par rapport au comparateur. La supériorité a été mesurée par le taux de réponse cumulée à 75% sur les handicaps de prurit ou de bouffée de chaleur ou de dépression ou d'asthénie (désignée comme « Réponse-4H75% »). Le succès de l'analyse primaire a été confirmé par l'ensemble des analyses secondaires. La réponse-75%4H était de 18,7% pour le *masitinib* contre 7,4% pour le placebo ($p=0.0100$, Odd ratio=3.63) dans la population mITT (critère d'analyse primaire). La réponse-75%4H était de 20,1% pour le *masitinib* contre 7,4% pour le placebo ($p=0.0146$, Odd ratio=3.88) dans la population évaluable selon le protocole (analyse de sensibilité).

Compte tenu de ces résultats, AB Science a déposé un dossier d'enregistrement auprès de l'EMA pour le *masitinib* dans le traitement de la mastocytose systémique sévère réfractaire aux traitements symptomatiques administrés à l'optimal chez l'adulte.

La procédure d'examen du dossier a démarré en avril 2016. Le *masitinib* est le premier médicament à être évalué dans cette indication.

Asthme sévère

L'asthme est une maladie chronique caractérisée par une inflammation (ou irritation) des bronches, réagissant de façon excessive à certains facteurs.

La prévalence de la maladie est indiquée à la section 6.6.2 du Document de Référence. Pour environ 10% des asthmatiques (asthme sévère), la maladie reste symptomatique malgré un traitement avec fortes doses de corticostéroïdes inhalés et de b-2 antagonistes de longues durées d'actions. Cette forme d'asthme est caractérisée par la nécessité de prendre des corticostéroïdes par voie systémique (non inhalée). Les patients font fréquemment des exacerbations qui peuvent donner suite à des hospitalisations et sont parfois mortelles. Cette maladie affecte durablement la qualité de vie des patients et menace le pronostic vital.

AB Science a réalisé une étude de phase 2 de 44 patients dans l'asthme permanent sévère dans une population de patients testant le *masitinib* contre placebo. Celle-ci a montré que 32% des patients traités sous *masitinib* et dépendant de plus de 15mg de cortisone par jour ont pu arrêter la prise de cortisone contre 0% pour les patients traités par placebo. Le taux d'exacerbation a diminué de 38% et la qualité de vie s'est améliorée de 35%.

Compte tenu de ces résultats, une étude de phase 3 a été décidée.

En décembre 2014, le Comité Indépendant de Revue des Données a conclu que l'étude de phase 3 dans l'asthme non contrôlé par les corticostéroïdes oraux était non-futile.

Maladies du système nerveux central

■ *Indications poursuivies et stades de développement*

Le *masitinib* est développé en vue du traitement de deux maladies du système nerveux central, l'une considérée comme inflammatoire, l'autre comme dégénérative. Les indications poursuivies et les stades de développement du *masitinib* pour chaque indication sont repris dans le tableau ci-dessous :

Pathologie	Indications	Phase	Statut
Sclérose latérale amyotrophique	Sclérose latérale amyotrophique (en combinaison avec le riluzole)	2/3	En cours
Maladie d'Alzheimer	Formes légères et modérées en combinaison avec des traitements standards	3	En cours
Sclérose en plaque progressive	Sclérose en plaque primitivement progressive et secondairement progressive sans rechute (en monothérapie)	3	En cours

■ *Principaux résultats cliniques*

Sclérose latérale amyotrophique

La sclérose latérale amyotrophique ou maladie de Charcot correspond à l'atteinte des neurones moteurs situés dans la corne antérieure de la moelle et les noyaux moteurs des derniers nerfs crâniens.

La prévalence de la maladie est indiquée à la section 6.6.2 du Document de Référence.

L'étude de phase 2/3 du *masitinib* pour le traitement de patients atteints de sclérose latérale amyotrophique vise à évaluer l'efficacité et la tolérance du *masitinib* en association avec le riluzole contre le placebo en association avec le riluzole chez les patients atteints de sclérose latérale amyotrophique. La durée de traitement est de 48 semaines.

AB Science a annoncé des résultats intérimaires positifs pour cette étude de phase 2/3, sur près de 190 patients. Ces résultats intérimaires – la moitié des 380 patients ont été traités en avril 2016 – démontrent une efficacité statistiquement significative du médicament par rapport au riluzole.

AB Science a déposé auprès de l'EMA un dossier d'enregistrement conditionnel pour le *masitinib* dans le traitement de la SLA. La procédure d'examen du dossier a démarré en septembre 2016. Des précisions sur le processus d'autorisation de mise sur le marché conditionnelle sont apportées à la section 6.10.3 du Document de Référence.

Sur la base de ces résultats, le *masitinib* a obtenu la désignation de médicament orphelin auprès du Comité des Médicaments Orphelins (COMP) de l'EMA et la FDA a approuvé le premier usage compassionnel du *masitinib* dans la SLA.

Maladie d'Alzheimer

La maladie d'Alzheimer est une maladie neurodégénérative. La prévalence de la maladie est indiquée à la section 6.6.2 du Document de Référence.

La preuve de concept de l'efficacité du *masitinib* dans le traitement de la maladie d'Alzheimer a été établi par une étude de phase 2, menée en double aveugle, contrôlée par placebo et incluant 35 patients. Dans cette étude, le taux de détérioration des fonctions cognitives, mesuré par la variable première (augmentation >4 points de l'ADAS-Cog) était statistiquement plus faible chez les patients recevant le *masitinib* que chez les patients recevant du placebo après 12 et 24 semaines.

L'étude de phase 3 du *masitinib* pour le traitement de la maladie d'Alzheimer vise à évaluer l'efficacité et la tolérance du *masitinib* chez des patients souffrant d'une forme légère à modérée de la maladie d'Alzheimer. La durée de traitement est de 24 semaines et le *masitinib* est donné en complément d'un inhibiteur de cholinestérase (donépézil, rivastigmine ou galantamine et/ou mémantine).

L'étude de phase 3 du *masitinib* pour le traitement de patients atteints de la maladie d'Alzheimer a réussi le test de futilité et se poursuit.

Sclérose en plaque progressive

Il existe deux formes de sclérose en plaque, la forme rechute/rémission et les formes progressives, ces dernières représentant environ 60% des patients. Dans la forme progressive, il existe deux sous-formes qui sont la forme secondairement progressive après avoir débuté en forme rechute/rémission et la forme progressive d'emblée.

La prévalence de la maladie est indiquée à la section 6.6.2 du Document de Référence.

La preuve de concept pour l'évaluation du *masitinib* dans les formes progressives de la sclérose en plaque a été établie grâce à une étude en double aveugle, contrôlée par placebo de phase 2 sur 35 patients. Cette étude a mis en évidence l'efficacité du *masitinib* dans l'amélioration des fonctions concernées (jambe/ambulatoire, les fonctions cognitives et du bras / main) des patients souffrant à la fois PP-MS et MS-SP tel que mesuré par MFSC (Multiple Sclerosis Functional Composite).

L'étude de phase 3 du *masitinib* pour le traitement de patients atteints de sclérose en plaques vise à évaluer la tolérance et l'efficacité du *masitinib* chez les atteints de sclérose en plaques primaire progressive ou de sclérose en plaques secondairement progressive sans poussées.

Cette étude de phase 2/3 pour le traitement de patients atteints de sclérose en plaques a réussi le test de futilité et se poursuit.

6.4.4 Applications thérapeutiques en médecine vétérinaire

Le *masitinib* a été développé dans le traitement du mastocytome du chien. En Europe, la molécule est enregistrée sous le nom commercial Masivet®.

Aux Etats-Unis, AB Science a obtenu un enregistrement conditionnel en décembre 2010, sous réserve de compléter sous cinq ans le dossier d'enregistrement avec les résultats positifs d'une étude confirmatoire. Cette étude confirmatoire est en cours de réalisation en vue d'un enregistrement définitif. L'analyse intérimaire de cette étude est positive. Cependant, cette étude confirmatoire n'ayant pu être réalisée dans les cinq ans de l'enregistrement conditionnel, l'autorisation de commercialisation a été suspendue en décembre 2015. L'autorisation pourra être rétablie par la FDA une fois les résultats de cette étude soumis et revus par la FDA.

Il n'existe pas d'autres développements en cours ou prévus en médecine vétérinaire.

6.5 PLATEFORME DE « DRUG DISCOVERY »

AB Science a identifié plusieurs composés dirigés contre certaines cibles thérapeutiques validées :

Cibles	Pathologies
Inhibiteur de KIT 816	Mastocytoses agressives Séminomes Leucémie modulaire aigüe
Inhibiteur de SyK	Lymphome T cutané Arthrite rhumatoïde

Ces composés sont issus de deux pharmacophores différents brevetés par AB Science. Ils ont été sélectionnés sur la base de leur forte activité et de leur sélectivité, permettant de réduire les risques de toxicité. En particulier, chacune de ces molécules a été sélectionnée pour minimiser le risque de cardiotoxicité et neurotoxicité.

AB Science dispose d'une forte expertise en chimie médicinale et biologie moléculaire, animée par environ 20 chimistes et biologistes. AB Science a développé depuis sa création un savoir-faire spécifique centré sur ses objectifs : découvrir des molécules à forte activité et minimisant les risques de toxicité.

Chimie médicinale

La plateforme de chimie médicinale a pour activité la conception, la synthèse et la caractérisation de molécules chimiques potentiellement inhibitrices de protéines kinases. Cette plateforme possède les équipements nécessaires permettant d'effectuer une grande variété de réactions chimiques sur une échelle du milligramme aux multi-grammes, permettant à ce jour de synthétiser et tester environ 500 composés finaux par an.

L'expertise des chimistes d'AB Science dans les domaines de la conception, la synthèse et la caractérisation de plusieurs familles de molécules, a permis de synthétiser plus de 6.000 produits finaux dont une majorité possède des critères de composés « *drug like* », c'est-à-dire des composés actifs, sélectifs, solubles et stables. Les chimistes sont aidés pour le choix des molécules à synthétiser par deux modélisateurs moléculaires. Ces derniers, via notamment des études de « *docking* » sur certaines cibles biologiques proposant aux chimistes des structures moléculaires optimisées.

Les schémas de synthèse adoptés reposent sur le principe dit de « Simplicité ». Ce principe permet d'aller de la simplicité réactionnelle à la complexité d'édifices moléculaires en un minimum d'étapes, et ainsi d'accéder rapidement à des dizaines, voire à des centaines, de molécules en un minimum de temps. La synthèse de molécules sur mesure est également réalisée. Une fois un « Hit » sélectionné sur une cible donnée, les chimistes ont pour objectif d'optimiser ce Hit par des petites modifications chimiques le rendant ainsi sélectionnable pour des tests précliniques.

Biologie moléculaire et modèles animaux

La plateforme de biologie moléculaire a pour activité principale le criblage *in vitro* des composés synthétisés par les équipes de chimie médicinale, ainsi que l'évaluation sur des modèles animaux.

La plateforme de criblage a été construite sur une expertise forte autour de la signalisation cellulaire et sur l'étude des kinases dans les pathologies tumorales en particulier. Le principe de base du criblage initial repose sur l'activité de chaque composé chimique dans des tests de survie ou de mort de modèles cellulaires exprimant les cibles thérapeutiques d'intérêt. Cette approche permet, en un seul test, la sélection de composés ayant une activité sur la cible considérée tout en contre-sélectionnant sur d'autres cibles kinases. Il permet en outre, en une seule étape de criblage, de sélectionner des composés solubles non toxiques et permettant un passage optimal de la membrane cellulaire. Au cours des dernières années, les biologistes ont établi plus de 80 modèles cellulaires exprimant différentes cibles thérapeutiques. Cette approche permet également de cibler les composés sur les cibles mutées ou portant des résistances aux molécules concurrentes. En parallèle, chacun des composés est criblé sur une batterie de kinases permettant de comparer et confirmer l'activité d'un composé particulier pour sa cible thérapeutique.

Chacun de ces cibles est accompagné pour les composés « *hits* » d'une batterie de tests développés sur la plateforme pour apprécier la qualité de ces composés: solubilité, absence de cardiotoxicité (apoptose cardiomyocytes, non production de radicaux libres toxiques ROS, pas d'inhibition du canal cardiaque hERG), absence de neurotoxicité (apoptose de neurones en culture) mais également mesure de l'activité anti-angiogénique in vitro et analyse biochimique de l'activité kinase des cibles in cellulo.

L'activité des biologistes d'AB Science réside également dans l'étude des modèles murins, pour l'évaluation de ses molécules sur de nombreux modèles de maladies inflammatoires (asthme, maladie de Crohn, polyarthrite rhumatoïde, alopétie) mais également sur des modèles de croissance tumorale.

Enfin, une autre activité de la plateforme de biologie d'AB Science est focalisée sur les aspects de biologie moléculaire et de génotypage des patients pour la mise en évidence de l'expression des cibles thérapeutiques des composés d'AB Science. Cette activité sert également pour le séquençage de gènes afin de permettre le suivi des patients en cas de résistance aux traitements.

Résultats

Cette plateforme a permis depuis la création d'AB Science de sélectionner le *masitinib* et plusieurs nouvelles molécules sur des cibles thérapeutiques différentes appartenant à des familles chimiques différentes, prêtes à un lancement pour un développement préclinique réglementaire. Cette variété chimique assure une meilleure diversité de la chimiothèque d'AB Science reposant sur plusieurs pharmacophores.

La plateforme de « *drug discovery* » permet donc d'identifier des composés actifs sur les différentes cibles thérapeutiques actuelles ou futures d'AB Science, assurant ainsi à AB Science une capacité autonome pour alimenter son réservoir de candidats-médicaments à développer.

6.6 MARCHES ET CONCURRENTS

6.6.1 Le marché vétérinaire

La commercialisation du *masitinib* a débuté le 14 août 2009 en Europe sous la dénomination de Masivet®.

Le seul produit concurrent est le Palladia, développé par la société Pfizer, et aujourd'hui exploité par la société Zoetis.

6.6.2 Le marché humain

6.6.2.1 EN ONCOLOGIE

Synthèse

Dans la plupart des pays développés, le cancer est la deuxième cause de décès après les maladies cardio-vasculaires et l'évolution épidémiologique est similaire dans les pays en développement.

Parmi les thérapies anticancéreuses sur le marché, les cytotoxiques sont les plus couramment utilisés. Ils représentent aujourd'hui encore 50% en valeur du marché des thérapies anticancéreuses. D'importants efforts de recherche ont été consacrés durant les dernières décennies en oncologie dans la mise au point de traitements plus efficaces. Néanmoins, pour certains cancers, les nouveaux protocoles thérapeutiques ne permettent pas d'obtenir une amélioration de la survie des patients traités par rapport à ceux qui ne le sont pas. Les résistances développées par les cellules cancéreuses sont dites multi-drogues (MDR) : même exposées à un seul type, les cellules tumorales deviennent résistantes à une large gamme de médicaments, structurellement et fonctionnellement différents. Dans ces cas, la sensibilité des cellules normales et celle des cellules cancéreuses deviennent identiques et la contrepartie pour obtenir une certaine efficacité est une toxicité parfois non acceptable. Les mécanismes de résistance limitent ainsi aujourd'hui l'efficacité des traitements anticancéreux, d'où un mauvais pronostic du cancer et la nécessité de développer de nouvelles molécules pouvant resensibiliser les tumeurs à la chimiothérapie tout en épargnant au moins dans des limites acceptables les cellules normales.

A l'exception du GIST et du mélanome métastatique exprimant la mutation c-Kit JM qui sont des cancers rares, le *masitinib* est développé dans les cancers de l'homme et de la femme les plus prévalent ou parmi les plus graves.

Le marché prévisionnel du *masitinib* dans les pathologies en oncologies visées par AB Science est estimé à environ 500.000 patients aux Etats-Unis et en Europe :

Cancer	Epidémiologie	Incidence	Pronostic	Population ciblée par le <i>mastinib</i>	Patients traitables par le <i>mastinib</i>
Prostate	1 ^{er} cancer de l'homme et 2 ^{ème} en mortalité	480.000	Taux de survie à 5 ans (métastasé) : 34%	5%	24.000
Pancréas	10 ^{ème} cancer en incidence, et 5 ^{ème} cancer en mortalité	110.000	Taux de survie à 5 ans : 5% (pour cancer non opérable, 10% à 18 mois)	90%	99.000
Colon en rechute	3 ^{ème} cancer de l'homme et 1 ^{er} en mortalité. 2 ^{ème} cancer de la femme et 2 ^{ème} en mortalité	560.000	Taux de survie à 5 ans (métastasé) : 11%	50%	280.000
Ovaire en rechute	5 ^{ème} cancer en mortalité chez la femme	65.000	Taux de survie à 5 ans (métastasé) : 11%	50%	33.000
GIST 1 ^{ère} et 2 ^{ème} ligne	Cancer rare	18.000	Taux de survie à 5 ans : 55%	80%	14.400
Mélanome métastatique exprimant la mutation c-Kit JM	1 ^{er} cancer de la peau en mortalité, 16 ^{ème} cancer en mortalité	250.000	Taux de survie à 5 ans : 87%	3%	7.500
Myélome multiple en rechute	13 ^{ème} cancer de l'homme et 13 ^{ème} cancer de la femme en mortalité	50.000	Taux de survie à 5 ans : 11%	100%	50.000
Lymphome périphérique à cellule T en rechute	6 ^{ème} cancer de l'homme	170.000	Taux de survie à 5 ans : 35%	15%	25.000

Cancer de la prostate métastatique

Chez les patients symptomatiques, le traitement de choix est le Docetaxel. Le Docetaxel est une molécule de la famille des taxanes, déjà connu dans le traitement de certaines formes de cancer du sein et du cancer du poumon. Il peut être utilisé en association à la prednisone. Ses bénéfices dans cette indication se portent sur la survie globale.

Le positionnement du *masitinib* est en première ligne au diagnostic dans le cas des cancers de la prostate métastatique, en combinaison avec le Docetaxel. Le *masitinib* n'est donc pas en concurrence avec le Docetaxel.

Cancer du pancréas

Le cancer du pancréas est opérable dans 10% des cas, selon une étude de l'American Cancer Society. Lorsque la chirurgie n'est pas possible, un traitement par chimiothérapie doit être envisagé. Il existe deux populations parmi les patients atteints de tumeurs non opérables : les patients avec tumeur métastasée qui représentent environ deux tiers des patients et les patients avec une tumeur localement avancée qui représentent environ un tiers des patients.

Le traitement de référence est une chimiothérapie, la gemcitabine. Trois autres produits ont fait l'objet d'un enregistrement et sont également utilisés en première ligne de traitement, il s'agit de l'erlotinib de Roche, d'Abraxane de Celgene et de la combinaison de chimiothérapies Folfirinox (oxaliplatin, irinotécan, 5-fluorouracile et acide folinique).

Le positionnement du *masitinib* est en première ligne au diagnostic dans le cas des cancers du pancréas non opérables, métastasés ou non, en combinaison avec la gemcitabine. Le *masitinib* est donc en concurrence avec l'erlotinib, Abraxane et Folfirinox pour les patients avec une tumeur métastasée non opérable, mais pas avec la gemcitabine. Cette association vise à inhiber l'activité du mastocyte et de kinases exprimées par les cellules tumorales pancréatiques pour les resensibiliser à la chimiothérapie et prévenir l'émergence de métastases.

Cancer colorectal métastatique en rechute

Dans le cas d'un cancer colorectal métastasé, les médicaments de chimiothérapie sont couramment utilisés en première ligne de traitement. Ces chimiothérapies sont généralement Folfox et Folfiri. La chimiothérapie des cancers colorectaux métastasés a démontré qu'elle apportait un bénéfice symptomatique et prolongeait la survie.

En cas d'échec après une première ou deuxième ligne de traitement, plusieurs médicaments sont enregistrés, tels le Panitumumab d'Amgen, le Cetuximab de Merck et le Regorafenib de Bayer. Ces médicaments peuvent être utilisés seuls ou en association avec d'autres médicaments.

Cancer de l'ovaire en rechute

Le cancer épithelial ovarien est la forme la plus répandue du cancer de l'ovaire. En première ligne de traitement, les chimiothérapies à base de platine sont le plus fréquemment utilisées.

Le béravacizumab de Roche peut également être utilisé en tant que thérapie ciblée pour traiter les stades avancés. Il peut être prescrit en association avec la chimiothérapie habituelle puis seul pendant un an. Il agit en réduisant la formation de vaisseaux sanguins à proximité de la tumeur.

En seconde ligne de traitement, où le *masitinib* est positionné, le traitement de choix est la Trabectedin, qui permet de faire régresser la taille de la tumeur et d'améliorer la qualité de vie des patientes.

GIST – Cancer stromal gastro-intestinal

Le *masitinib* se positionne en première et seconde lignes dans le traitement des GIST non opérables.

Dans le GIST, il existe un produit enregistré en première ligne de traitement, l'imatinib de Novartis. L'imatinib de Novartis a considérablement changé les perspectives de survie des patients au diagnostic. En première ligne en cas de tumeur non opérable, la probabilité de survie sous imatinib est de 60% à trois ans et la probabilité de survie sans progression à trois ans est de 33%.

Les recherches d'AB Science ont montré que le *masitinib* est, comme l'imatinib, capable de bloquer la mutation princeps de la tyrosine kinase (c-Kit) et le PDGFR responsables de ce cancer. Le *masitinib* se distingue de l'imatinib par un meilleur profil in vitro de toxicité notamment cardiaque et l'absence de carcinogénicité chez le rat à des concentrations similaires à celles utilisées chez l'homme. Le *masitinib* est également plus puissant en termes d'inhibition sur la cible que l'imatinib, il est administré en mg/kg alors que l'imatinib est administré en dose fixe en mg (à cause de l'absence d'effet dose) ce qui permet d'améliorer l'efficacité et la tolérance.

En cas de progression ou d'intolérance rare à l'imatinib, le traitement standard de seconde ligne est le sunitinib de Pfizer. Ce médicament a démontré son efficacité en terme de survie sans progression avec un schéma thérapeutique basé sur quatre semaines de traitement, suivies de deux semaines d'interruption.

Mélanome métastatique exprimant la mutation c-Kit JM

Les mélanomes ne sont pas génétiquement ou histologiquement homogènes et peuvent suivre des voies différentes pour la transformation oncogénique. Plusieurs voies moléculaires clés ont été impliquées dans la pathogenèse et la maintenance du mélanome, ce qui suggère une autre façon de catégoriser les tumeurs fondées sur la base de leurs mutations oncogéniques. Cela introduit la possibilité de développer et d'appliquer des thérapies plus ciblées.

BRAF et NRAS sont les mutations les plus fréquemment identifiées et coexistent rarement. D'autres mutations, comme GNAQ et GNA11, sont beaucoup moins fréquentes. C-Kit est une autre mutation oncogène qui entraîne la progression de la tumeur et qui est mutuellement exclusive avec d'autres mutations. Le mélanome avec c-Kit JM-muté représente environ 3% de tous les types de mélanomes.

Les médicaments enregistrés pour le mélanome métastatique sont le Vemurafenib de Roche, le Nivolumab et le Dabrafenib de GSK et le Pembrolizumab de Merck. En revanche, il n'existe pas de produit enregistré spécifiquement sur le mélanome exprimant la mutation JM de c-Kit.

Myélome multiple en rechute

Dans le myélome multiple, la première ligne de traitement est constituée, pour les sujets jeunes, d'une polychimiothérapie suivie d'une autogreffe de moelle associée à de hautes doses de chimiothérapies. Les patients qui rechutent reçoivent en deuxième ligne de nouveau de la chimiothérapie, soit le Bortezomib de J&J qui est considéré comme le traitement standard, soit le Lénalidomide de Celgene. Les sujets âgés qui ne peuvent pas recevoir d'autogreffe reçoivent en première ligne des combinaisons de chimiothérapies (melphalan, cyclophosphamide, corticoïdes) associées à du Thalidomide de Celgene ou du Bortezomib.

Le *masitinib* se positionne en deuxième ligne mais en association avec le Bortezomib. Par conséquent, le *masitinib* n'est pas concurrent du Bortezomib, mais pourrait faire concurrence au Lénalidomide.

Récemment, le Daratumumab de Genmab a également fait l'objet d'un enregistrement dans le traitement du myélome multiple en rechute.

Lymphome périphérique à cellule T en rechute

Les lymphomes T périphériques non spécifiés et les autres formes de lymphomes T sont des tumeurs à croissance rapide, caractérisées par une expression aberrante et constante du récepteur de facteur de croissance dérivé des plaquettes de type alpha (PDGFRA).

Le traitement du lymphome T périphérique en première ligne est généralement constitué d'une association d'agents chimiothérapeutiques. La chimiothérapie d'association la plus couramment administrée pour traiter le lymphome T périphérique est le protocole CHOP (cyclophosphamide, doxorubicine, vincristine, prednisone).

En seconde ligne de traitement où le *masitinib* est positionné, le seul médicament enregistré est le Pralatrexate de Allos Therapeutics.

6.6.2.2 EN PATHOLOGIES INFLAMMATOIRES

Synthèse

Les maladies inflammatoires et auto-immunes telles que l'asthme touchent plus de 5% de la population mondiale.

L'enjeu médical et économique du développement clinique initié par le *masitinib* est d'apporter une nouvelle approche thérapeutique dans le traitement des pathologies inflammatoires. Les phases 3 doivent en effet confirmer le bénéfice clinique engendré par la stratégie consistant à bloquer concomitamment d'une part l'activation des cellules inflammatoires et le remodelage tissulaire fibrosant sous la dépendance de kinases (PDGF-R, c-Kit, Lyn, etc...), et d'autre part le mastocyte, pour son rôle clé dans l'organisation et l'activation de l'inflammation, en participant directement à la destruction tissulaire, mais aussi en recrutant et en activant les autres cellules de l'immunité (macrophages, lymphocytes, etc.).

Le marché prévisionnel du *masitinib* dans les pathologies inflammatoires visées par AB Science est estimé à environ 80.000 patients aux Etats-Unis et en Europe.

Indications	Prévalence	Population ciblée le <i>masitinib</i>	
Mastocytose systémique sévère	26.000 (mastocytose indolente systémique)	33%	10.000
Asthme sévère	10% de la population adulte (env. 70.000.000)	0,1%	70.000
Total	44.640.000		80.000

Mastocytose systémique sévère

Le *masitinib* se positionne en première ligne de traitement de la mastocytose systémique réfractaire aux traitements symptomatiques administrés à l'optimal chez l'adulte.

La mastocytose est une maladie orpheline caractérisée par une prolifération ou une activation anormale des mastocytes, dans la peau, la moelle osseuse ou d'autres organes. Il existe deux formes principales de mastocytose : indolente et agressive. La mastocytose indolente peut être cutanée ou systémique. La prévalence de la mastocytose indolente systémique est estimée à 1/26.000 de la population globale en Europe. Les symptômes et les handicaps sont sévères chez environ un tiers des patients. Plus de la moitié des patients atteints de mastocytose sont des adultes.

Le *masitinib* est la première molécule testée dans la mastocytose systémique sévère réfractaire aux traitements symptomatiques administrés à l'optimal chez l'adulte. Aucun médicament n'est enregistré dans cette pathologie et aucune molécule autre que le *masitinib* n'est actuellement en phase clinique.

Compte tenu des résultats de la phase 3 menée en la matière, AB Science a déposé un dossier d'enregistrement auprès de l'Agence Européenne du Médicament (EMA) pour le *masitinib* dans le traitement de la mastocytose systémique sévère réfractaire aux traitements symptomatiques administrés à l'optimal chez l'adulte. La procédure d'examen du dossier a démarré en avril 2016. Le *masitinib* est le premier médicament à être évalué dans cette indication.

Asthme sévère

L'asthme non contrôlé par les corticostéroïdes oraux représente la forme la plus sévère d'asthme (patients non contrôlés dans la catégorie V du GINA) et présente un besoin médical largement insatisfait.

Le *masitinib* se positionne en traitement de l'asthme permanent sévère non contrôlé par la corticothérapie par voie inhalée et présente un mécanisme d'action nouveau qui vise à bloquer le mastocyte qui joue un rôle prépondérant dans l'asthme.

Hormis les traitements de base comme les corticostéroïdes et les inhibiteurs des récepteurs beta-adrénergiques, plusieurs produits sont enregistrés dans les asthmes allergiques. Il s'agit de Omalizumab (Xolair) de Roche qui est un anticorps monoclonal et qui présente toutefois des risques de chocs anaphylactiques rares mais potentiellement mortels et de Reslizumab de Teva et Mepolizumab de GSK qui sont deux anticorps monoclonaux neutralisant l'interleukine-5.

6.6.2.3 MALADIES DU SYSTEME NERVEUX CENTRAL

Synthèse

Les maladies du système nerveux central associées à des anomalies ou des lésions du tissus nerveux sont mal diagnostiquées et les traitements d'une efficacité encore partielle. Elles constituent dans les pays développés des enjeux de santé cruciaux, compte tenu de l'augmentation de l'espérance de vie. Elles touchent un nombre important de personnes à travers le monde :

- La maladie d'Alzheimer atteint 800.000 personnes en France, soit 18 % de la population âgée de plus de 75 ans (Plan Maladie d'Alzheimer 2004-2007- Ministère des solidarités, de la santé et de la famille) ;

- La sclérose en plaques est la 1^{ère} cause de handicap chez le jeune adulte (Guide à l'usage des patients et de leur entourage, Bash, éd. 2005).

Comme pour les pathologies inflammatoires, l'enjeu médical et économique du développement clinique initié par le *masitinib* est d'apporter une nouvelle approche thérapeutique dans le traitement des pathologies du système nerveux central, en commençant par la sclérose en plaque progressive, en démontrant dans le cadre d'études de phase 3 le bénéfice clinique engendré par la stratégie consistant à bloquer concomitamment d'une part l'activation des cellules inflammatoires et le remodelage tissulaire fibrosant sous la dépendance de kinases et d'autre part le mastocyte pour son rôle clé dans le passage des cellules de l'inflammation du sang vers le cerveau, susceptible de provoquer ainsi une destruction tissulaire.

Le marché prévisionnel du *masitinib* dans les pathologies inflammatoires visées par AB Science est estimé à environ 1.250.000 patients aux Etats-Unis et en Europe.

Indications	Prévalence	Population ciblée par le <i>masitinib</i>
Sclérose latérale amyotrophique	50.000	100% 50.000
Maladie d'Alzheimer	8.000.000	10% 800.000
Sclérose en plaque progressive	650.000	60% 400.000
Total	8.700.000	1.250.000

Sclérose latérale amyotrophique

La sclérose latérale amyotrophique (SLA), aussi connue sous le nom de maladie de Lou Gehrig ou maladie de Charcot, est une maladie neurologique mortelle qui entraîne une faiblesse musculaire, une invalidité et finalement la mort. Seuls environ 10% des patients survivent au-delà de 10 ans, avec 80% des patients qui meurent dans les 5 ans.

Le Riluzole est le seul médicament enregistré au niveau mondial dans le traitement de la SLA. Néanmoins, le *masitinib* étant donné en association avec le Riluzole, il n'est pas concurrent de celui-ci.

Outre le Riluzole, l'Edavarone de Tanabe est enregistré au Japon.

Maladie d'Alzheimer

La maladie d'Alzheimer se caractérise par l'apparition de lésions qui envahissent progressivement le cerveau et détruisent les neurones, entraînant un déclin progressif des facultés cognitives et de la mémoire. La métanalyse d'études épidémiologiques indique qu'environ 8 millions de personnes sont touchées par la maladie d'Alzheimer aux Etats-Unis et en Europe. La maladie d'Alzheimer est la forme de démence la plus commune dans les pays occidentaux, correspondant à environ 60% des cas.

Actuellement, seuls cinq produits sont enregistrés dans le traitement de la maladie d'Alzheimer, dont quatre appartenant à la classe pharmacologique des anticholinesterasiques, le cinquième étant un inhibiteur de NMDA (Memantine de Forest Labs). Le *masitinib* étant donné en association avec ces produits, il n'est pas en concurrence avec eux.

Sclérose en plaque progressive

Le *masitinib* se positionne en première ligne de traitement des formes progressives de la sclérose en plaque. Il s'agit d'un inhibiteur de tyrosine kinase sélectif qui est particulièrement efficace pour contrôler la survie, la migration et la dégranulation des mastocytes (et donc influe indirectement sur la variété des pro-inflammatoires et vasoactifs médiateurs que ces cellules peuvent libérer) en inhibant la croissance requise et les voies de signalisation d'activation.

Il existe deux formes de sclérose en plaque, la forme rechute/rémission et les formes progressives, ces dernières représentant environ 60% des patients. Dans la forme progressive, il existe deux sous-formes qui sont la forme secondairement progressive après avoir débuté en forme rechute/rémission et la forme progressive d'emblée.

Dans la forme secondairement progressive aucun médicament n'est enregistré aux Etats-Unis et seule une chimiothérapie, la mithoxanthrone, qui comporte des risques non négligeables de cancer secondaire, est enregistrée en Europe. Deux médicaments pourraient faire l'objet d'un prochain enregistrement dans la forme progressive de la sclérose en plaques, il s'agit de l'Ocrelizumab de Roche et Siponimod de Novartis.

6.7 PROCHAINES ETAPES DE DEVELOPPEMENT

A la date d'enregistrement du Document de Référence, AB Science continue à allouer la majeure partie de ses ressources à la poursuite du développement du *masitinib*, la molécule la plus avancée d'AB Science.

Le tableau ci-dessous détaille les prochaines étapes du programme de développement d'AB Science pour les exercices 2016 et 2017. Les informations données ci-dessous dépendent du rythme de recrutement des patients dans chaque étude.

Indication	Prochaines étapes
Mastocytose systémique sévère	Possible enregistrement à l'EMA au deuxième trimestre 2017
Sclérose Latérale Amyotrophique	Analyse finale au deuxième trimestre 2017 Possible enregistrement à l'EMA au troisième trimestre 2017
Asthme sévère	Analyse intérimaire au premier trimestre 2017
Maladie d'Alzheimer	Analyse intérimaire au deuxième semestre 2017
Cancer du pancréas	Analyse intérimaire au quatrième trimestre 2017 / premier trimestre 2018
Mélanome métastatique exprimant la mutation c-Kit JM	Analyse intérimaire au quatrième trimestre 2017 / premier trimestre 2018
Cancer colorectal métastatique en rechute	Analyse adaptative au quatrième trimestre 2017 / premier trimestre 2018
Cancer de la prostate métastatique	Analyse intérimaire au quatrième trimestre 2017 / premier trimestre 2018
Cancer de l'ovaire en rechute	Analyse adaptative au quatrième trimestre 2017 / premier trimestre 2018

Les objectifs, déclarations et informations résumés dans ce tableau sont de nature prospective. Le lecteur est mis en garde sur le fait que ces objectifs, déclarations et informations dépendent de circonstances ou de faits qui devraient se produire dans le futur. Ces objectifs, déclarations et informations ne sont pas des données historiques et ne doivent pas être interprétées comme des garanties que les faits et données énoncés se produiront ou que les objectifs seront atteints. Par nature, les données, hypothèses et estimations, ainsi que l'ensemble des éléments pris en compte pour la détermination desdits objectifs, déclarations et informations prospectives, pourraient s'avérer erronés ou ne pas se réaliser, et sont susceptibles d'évoluer ou d'être modifiés en raison des incertitudes liées notamment à l'environnement économique, financier, concurrentiel et réglementaire. En outre, certaines de ces données, hypothèses et estimations émanent ou reposent, en tout ou partie, sur (i) des appréciations ou des décisions des organes dirigeants ou des actionnaires d'AB Science, (ii) des décisions des autorités de santé, par nature incertaines, et (iii) les performances futures des partenaires d'AB Science, qui pourraient évoluer ou être modifiées dans le futur. De plus, la réalisation de certains risques décrits au chapitre 4 du Document de Référence pourrait avoir un impact sur les activités d'AB Science et sur la réalisation des objectifs, déclarations et informations prospectives énoncés dans le présent tableau. AB Science ne prend donc aucun engagement, ni ne donne aucune garantie, sur la réalisation des objectifs, déclarations et informations prospectives figurant dans le présent tableau ou ailleurs dans le Document de Référence.

6.8 ORGANISATION DE LA SOCIETE

AB Science dispose des moyens organisationnels et humains nécessaires pour poursuivre ses programmes de recherche, de développement, et de commercialisation en médecine vétérinaire.

AB Science est présente sur six sites en France, à Paris, Lyon, Marseille, Evry, Strasbourg et Magny-les-Hameaux, et dispose d'une filiale, AB Science USA LLC, détenue à 100% aux Etats-Unis.

Le site parisien d'AB Science dispose par ailleurs du statut d'établissement pharmaceutique exploitant de médicaments à usage vétérinaire.

6.8.1 Départements / installations

Outre le département de la recherche d'AB Science dont l'activité de « *drug discovery* » est décrite à la section 6.5.1 du Document de Référence, AB Science comprend les départements suivants :

Département de développement préclinique réglementaire

Le développement préclinique réglementaire consiste à évaluer la toxicité potentielle du candidat-médicament, les effets indésirables attendus et les risques liés à l'utilisation du candidat-médicament, en administrant le candidat-médicament chez l'animal et dans certains modèles de culture cellulaire (études *in vitro*).

Classiquement, on évalue en premier lieu la toxicité aigüe du produit observée à diverses doses pour une administration unique, puis les effets toxiques liés à une administration répétée du médicament. Ces études de toxicologie sont complétées par des études spécifiques de pharmacologie de sécurité permettant d'évaluer l'effet éventuel du candidat-médicament sur certaines fonctions physiologiques (système nerveux, cardio-vasculaire, respiratoire). Les risques de cancérogénèse et d'altération de la reproduction liés à un possible effet mutagène du produit sont également évalués.

Enfin, des méthodes analytiques doivent être mises au point afin de suivre le devenir du candidat-médicament dans l'organisme, d'en mesurer les concentrations dans les fluides biologiques (méthode bio-analytique), et ainsi de corrélérer les effets biologiques observés avec les doses administrées et de définir la voie et le mode d'administration du produit. C'est le champ des études de pharmacocinétique, qui décrivent de manière quantitative l'absorption, le métabolisme et l'élimination du médicament.

AB Science conçoit le plan et les analyses de ses études précliniques, mais en confie la réalisation à des sous-traitants.

Département du développement clinique

Les études cliniques, chez l'homme comme chez l'animal, sont habituellement conduites en trois phases, généralement séquentielles, mais qui peuvent aussi se chevaucher. Dans la phase 1, le candidat-médicament est généralement administré pour déterminer son profil initial de sécurité d'emploi, identifier les effets indésirables et évaluer la tolérance aux doses administrées ainsi que sa distribution et son métabolisme. Au cours de la phase 2, le candidat-médicament est étudié dans une population de patients pour déterminer l'efficacité préliminaire et la posologie optimale et pour augmenter la précision du profil de tolérance. Le programme d'études de phase 2 comprend généralement des études exploratoires (phase 2a) principalement destinées à la définition du dosage et à l'obtention des premières données d'efficacité, incorporant ou non un groupe contrôle, et des études plus larges afin de confirmer l'activité du produit au dosage envisagé (phase 2b). Les études de phase 3 sont des essais comparatifs à large échelle destinés à produire les données permettant de démontrer l'efficacité relative et la tolérance telles qu'exigées par les autorités réglementaires pour enregistrer un médicament. Les études de phase 2b et de phase 3 à visée d'enregistrement sont couramment désignées comme des « études pivots ».

La direction de recherche clinique, réunissant 108 collaborateurs en France et aux Etats-Unis, intègre toutes les compétences nécessaires, en matière de biométrie, de pharmacovigilance, de qualité, d'affaires réglementaires, de rédaction scientifique et médicale et d'opérations cliniques, permettant à AB Science d'assurer la promotion et la gestion de ses études cliniques, directement en France et aux Etats-Unis, et avec le support de Contract Research Organisation dans les pays en dehors de la France et des Etats-Unis.

Département des opérations pharmaceutiques

Le développement pharmaceutique vise à produire à l'échelle industrielle un candidat-médicament parfaitement caractérisé sur les plans chimique et physico-chimique, et constant dans ses propriétés : l'objectif est d'assurer la qualité pharmaceutique du produit. La production d'un candidat-médicament IPK fait intervenir deux étapes : la production d'une molécule active par synthèse chimique (principe actif), puis la formulation et le conditionnement en vue d'une administration sous forme orale. Pour chaque étape importante de la production du candidat-médicament, on définit des spécifications relatives notamment au degré de pureté exigée.

L'un des aspects centraux du développement pharmaceutique, qui accompagne la mise au point d'une méthode de production robuste et reproductible, est le développement des méthodes analytiques utilisées pour caractériser le produit et contrôler le respect des spécifications (contrôle qualité). Au cours du développement préclinique et clinique du candidat-médicament, les spécifications du produit évoluent, notamment en fonction des exigences réglementaires en matière de pureté du principe actif, et des changements d'échelle dans la production industrielle.

AB Science dispose de personnels expérimentés ayant permis de conduire et de réaliser avec le *masitinib* toutes les étapes de ce processus de développement, puisque cette molécule est aujourd'hui fabriquée à l'échelle industrielle et commercialisée en médecine vétérinaire.

AB Science dispose d'un sous-traitant unique pour la fabrication du principe actif et pour la formulation pharmaceutique.

AB Science conserve ainsi le contrôle de la fabrication de ses produits.

Département commercial

AB Science dispose d'une équipe commerciale constitué de neuf personnes, dont six vétérinaires, permettant d'assurer la commercialisation du *masitinib* en santé animale.

Cette équipe est complétée par un réseau de distributeurs indépendants en Europe assurant la commercialisation dans les pays où AB Science ne dispose pas de force commerciale, tels que l'Italie, l'Espagne, l'Autriche, la Grèce, le Portugal, la République Tchèque, la Hongrie, les Pays-Bas, l'Irlande et les Pays Baltes.

6.8.2 Partenariats de recherche et AFIRMM

Collaborations avec des laboratoires de recherche

AB Science a développé plusieurs collaborations avec des laboratoires issus des organismes de recherche.

Une description de ces collaborations est détaillée à la section 11.2 du Document de Référence.

AFIRMM

Certains membres de l'équipe fondatrice et de direction d'AB Science, Alain Moussy, Olivier Hermine, Patrice Dubreuil sont également membres du bureau ou du conseil scientifique de l'Association Française pour les Initiatives de Recherche sur les Mastocytes et la Mastocytose (AFIRMM).

Cette association de patients à but non lucratif et d'intérêt général a pour mission de faire connaître la mastocytose, une maladie rare, de promouvoir la recherche sur cette maladie et d'orienter les patients vers des centres adaptés. L'AFIRMM fonctionne en réseau et rassemble, outre 1.500 patients depuis dix ans, une cinquantaine de médecins à travers la France qui connaissent bien la maladie et peuvent prendre en charge les patients.

Bien que les deux entités, AB Science et AFIRMM, soient complètement indépendantes l'une de l'autre, l'AFIRMM a été le berceau d'AB Science. En effet l'équipe fondatrice et de direction d'AB Science s'est rencontrée à l'origine pour aider des patients atteints de maladie rare. En 1999, la mastocytose était réputée incurable. Le travail de l'AFIRMM a permis dans un premier temps la reconnaissance des 40 symptômes associés à cette maladie et qui n'étaient pas du tout connus. Cette découverte a fait l'objet d'une publication, majeure pour les patients qui se sentaient isolés et non compris de leur famille et de leur médecin en raison de la multiplicité des symptômes.

Cette initiative illustre l'esprit d'AB Science et de ses fondateurs. L'innovation scientifique est une question de travail et de détermination dans la durée. La vision d'AB Science est centrée autour du patient et par l'apport au patient d'une solution thérapeutique qui peut changer sa vie radicalement en bien et le plus vite possible.

6.9 MEDICAMENT ORPHELIN

Une procédure d'autorisation spécifique est prévue pour les molécules disposant du statut de médicament orphelin.

Aux Etats-Unis, la loi américaine sur les médicaments orphelins de 1983 (Orphan Drug Act) regroupe plusieurs textes encourageant le développement de traitements pour les maladies rares ou sans option thérapeutique satisfaisante. La FDA accorde le statut de médicament orphelin à tout médicament visant à traiter des maladies affectant moins de 200.000 personnes par an aux Etats-Unis. La loi sur les médicaments orphelins prévoit également la possibilité d'obtenir des subventions du gouvernement américain pour couvrir les essais cliniques, des crédits d'impôt pour couvrir les dépenses de recherche, une dispense éventuelle des frais de dossier lors du dépôt de la demande d'enregistrement auprès de la FDA, et sept ans d'exclusivité en cas d'autorisation de mise sur le marché.

En Europe, une législation équivalente a été adoptée pour promouvoir les traitements de maladies rares. En vertu du règlement n° 847/2000/CE du 16 décembre 1999, tel que modifié par le Règlement n° 847/2000/CE du 27 avril 2000, un médicament sera considéré comme médicament orphelin si son promoteur démontre, dans un dossier déposé auprès de l'EMA, qu'il est destiné au traitement d'une pathologie affectant au plus 5 personnes sur 10.000 dans l'Union européenne et pour laquelle il n'existe aucun traitement satisfaisant. En cas d'obtention du statut de médicament orphelin, le produit bénéficie alors d'une période de commercialisation exclusive de dix ans, pendant laquelle aucun produit similaire ne pourra être commercialisé dans la même indication, ainsi qu'une dispense des frais réglementaires et d'autres avantages.

Le *masitinib* a reçu le statut de médicament orphelin de la part de la FDA et/ou de l'EMA dans les indications suivantes :

- Cancer stromal gastro-intestinal (GIST) ;
- Cancer du pancréas ;
- Cancer de l'estomac ;
- Myélome multiple ;
- Mastocytose ; et
- SLA.

6.10 CADRE REGLEMENTAIRE

6.10.1 Introduction

Les travaux de recherche et de développement, les tests précliniques, les études cliniques, les installations, ainsi que la fabrication et la commercialisation des produits d'AB Science sont et continueront à être soumis à des dispositions législatives et réglementaires complexes définies par diverses autorités publiques en France, en Europe, aux Etats-Unis et dans chaque pays. L'EMA, la FDA, l'ANSM et les autorités réglementaires équivalentes dans les autres pays imposent des contraintes importantes en matière de développement, de recherche clinique, de fabrication et de commercialisation de produits tels que ceux qu'AB Science développe. En cas de non-respect de ces réglementations, les autorités réglementaires peuvent infliger des amendes, stopper le développement clinique, saisir ou retirer du marché des produits ou encore suspendre partiellement ou totalement leur production. Elles peuvent également retirer des autorisations de mise sur le marché accordées antérieurement ou refuser les demandes d'autorisations qu'AB Science dépose et engager des poursuites judiciaires. Ces contraintes réglementaires sont importantes pour apprécier si un principe actif peut à terme devenir un médicament en évaluant le ratio bénéfice/risque, ainsi que pour apprécier le temps et les investissements nécessaires à un tel développement.

Bien qu'il existe des différences d'un pays à l'autre, le développement de produits thérapeutiques à usage humain est soumis pour l'essentiel à des procédures identiques et doit respecter le même type de réglementation dans l'ensemble des pays développés. Pour obtenir l'autorisation de mise sur le marché d'un produit, il faut fournir des preuves de son efficacité et de son innocuité, ainsi que des informations détaillées sur sa composition et son processus de fabrication. Cela implique d'effectuer des développements précliniques, des essais cliniques et des tests de laboratoire importants suivant des recommandations validées. Le développement d'un nouveau médicament depuis la recherche fondamentale jusqu'à sa mise sur le marché comporte cinq étapes : (i) recherche, (ii) tests précliniques, (iii) essais cliniques chez l'homme, (iv) autorisation de mise sur le marché et (v) commercialisation.

En France, c'est la loi n° 88-1138 du 20 décembre 1988 dite loi Huriet-Sérusclat, telle que modifiée par la loi n° 2004-806 du 9 août 2004 relative à la politique de santé publique, qui réglemente la conduite des travaux de recherche et de développement, les tests précliniques et les études cliniques. Cette loi a introduit les articles L. 1121-1 et suivants dans le Code de la Santé Publique dans un titre consacré aux recherches biomédicales.

6.10.2 Essais cliniques humains

Chez l'homme, les essais cliniques sont habituellement conduits en trois phases généralement séquentielles mais qui peuvent se chevaucher et qui sont décrits à la section 6.8.1 du Document de Référence. Des essais cliniques peuvent parfois être nécessaires après la commercialisation pour suivre la tolérance du produit en condition réelle d'utilisation, explorer un effet pharmacologique spécifique ou obtenir des données complémentaires plus précises. Une autorisation réglementaire est requise pour la réalisation d'essais cliniques ainsi que l'approbation de comité d'éthique. Les autorités réglementaires peuvent bloquer les protocoles d'études cliniques proposés par les sociétés qui demandent à tester des produits, les suspendre ou exiger des modifications importantes.

L'autorisation des essais cliniques

La Directive européenne n° 2001/20/CE du 4 avril 2001 relative à l'application de bonnes pratiques cliniques dans la conduite d'essais cliniques de médicaments à usage humain a été transposée en droit français par la loi n° 2004-806 du 9 août 2004 relative à la politique de santé publique et par le décret n° 2006-477 du 26 avril 2006 modifiant le titre du Code de la santé publique consacré aux recherches biomédicales. Cette réglementation remplace le régime déclaratif issu de la loi Huriet-Sérusclat du 20 décembre 1988 selon lequel un protocole de recherche biomédicale était présenté pour avis consultatif à un Comité consultatif de protection des personnes dans la recherche biomédicale et faisait l'objet d'une déclaration du promoteur de ce protocole auprès de l'ANSM avant le début des essais cliniques. L'article L. 1121-4 du Code de la santé publique, dans sa rédaction issue de la loi du 9 août 2004, institue désormais un régime d'autorisation préalable délivrée par l'ANSM, après avis favorable de l'un

des Comités de protection des personnes compétents pour le lieu où l'investigateur exerce son activité. Au titre de l'article L. 1123-7 du même code, le Comité rend son avis sur les conditions de validité de la recherche, notamment au regard de la protection des participants, leur information et les modalités de recueil de leur consentement éclairé, ainsi que la pertinence générale du projet, le caractère satisfaisant de l'évaluation des bénéfices et des risques et l'adéquation entre les objectifs poursuivis et les moyens mis en œuvre. L'ANSM peut informer le promoteur qu'elle a des objections à la mise en œuvre de la recherche. Le promoteur peut alors modifier le contenu de son projet de recherche et adresser cette nouvelle demande à l'ANSM, cette procédure ne pouvant toutefois être appliquée qu'une seule fois. Si le promoteur ne modifie pas le contenu de sa demande, cette dernière est considérée comme rejetée. Aux termes du décret du 26 avril 2006, le délai d'instruction de la demande d'autorisation ne peut excéder 60 jours à compter de la réception du dossier complet. Enfin, au titre de l'article L. 1123-1, en cas de risque pour la santé publique ou si l'ANSM estime que les conditions dans lesquelles la recherche est mise en œuvre ne correspondent plus aux conditions indiquées dans la demande d'autorisation ou ne respectent pas les dispositions du Code de la santé publique, elle peut à tout moment demander que des modifications soient apportées aux modalités de réalisation de la recherche, et suspendre ou interdire cette recherche. La décision du 24 novembre 2006 fixe les règles de Bonnes Pratiques Cliniques pour les recherches biomédicales portant sur des médicaments à usage humain prévues à l'article L. 1121-3 du Code de la santé publique. Le but des Bonnes Pratiques Cliniques (BPC) est d'assurer à la fois la fiabilité des données issues des essais cliniques et la protection des personnes qui participent à ces essais cliniques. Les BPC s'appliquent à tous les essais cliniques, y compris les études de pharmacocinétique, de biodisponibilité et de bioéquivalence sur volontaires sains et les essais cliniques de phase 2 à 4.

La réglementation actuelle sur les essais cliniques, régie par la Directive de 2001 citée ci-dessus, est en cours de révision. En effet, cette directive, arrivée en fin de validité le 27 mai 2016 a été remplacée par le Règlement n°536/2014 du Parlement Européen et du Conseil du 16 avril 2014 relatif aux essais cliniques de médicaments à usage humain. L'entrée en application de ce Règlement, initialement prévue en mai 2016, ne sera effective qu'avec la mise à disposition du portail européen unique.

Les principaux textes réglementaires français et européens concernant la conduite des essais cliniques sont les suivants :

- Code de la Santé Publique : Loi n°2004-806 du 9 août 2004, décision du 24 novembre 2006 fixant les règles de Bonnes Pratiques Cliniques, décision du 11 décembre 2006 fixant les règles de Bonnes Pratiques de Fabrication ;
- Loi n°2004-801 du 6 août 2004 et ses décrets d'application portant sur la protection des données ;
- Loi n°2002-3003 du 4 mars 2002 et ses décrets d'application relative aux droits des malades et à la qualité du système de santé ;
- Décret n°2013-414 du 21 mai 2013 relatif à la transparence des avantages accordés par les entreprises produisant ou commercialisant des produits à finalité sanitaire et cosmétique destinés à l'homme ;
- Décision du 5 janvier 2006 portant homologation d'une méthodologie de référence pour les traitements de données personnelles opérés dans le cadre des recherches biomédicales (méthodologie de référence MR-001) ;
- Décret n°2007-454 du 25 mars 2007 relatif aux conventions et aux liens unissant les membres de certaines professions de santé aux entreprises et modifiant le Code de la santé publique (dispositions réglementaires) ;
- Loi du 13 mars 2000 relative à la signature électronique ;
- Décret 2001-272 du 30 mars 2001 relatif à la signature électronique ;
- Directive 2005/28/EC and detailed guidances en date du 8 avril 2005 ;

- Directive 2001/20/EC en date du 1er avril 2001 ;
- Directive 2001/83/EC du 6 novembre 2001 ;
- Directive 2003/63/EC en date du 25 juin 2003 amendant la Directive 2001/83/EC ;
- Directive 2004/27/EC en date du 31 mars 2004 amendant la Directive 2001/83/EC ;
- Directive 2003/94/EC, Annexe 13 en date du 8 octobre 2003 ;
- Volume 9 : Medicinal Products for Human use and Veterinary Medicinal Products en date de septembre 2008 ;
- Directive 95/46/CE du 24 octobre 1995 ;
- Volume 10 : Clinical trials, notice to applicants en date de juillet 2006 ;
- Regulation (EC) No 726/2004 ('Pediatric regulation') en date du 26 janvier 2007 ;
- Directive 1999/93/CE (signature électronique) ;
- GMP annex 11 (systems d'information) ; et
- Directive 24 octobre 1995 (flux de données).

Aux Etats-Unis, une demande d'*Investigational New Drug* (« IND ») détaillant les protocoles des essais cliniques envisagés doit être déposée auprès de la FDA et doit être acceptée pour que les essais cliniques puissent commencer chez l'homme. A défaut d'objection de la FDA, la demande d'IND entre en vigueur 30 jours après réception. À tout moment durant cette période de 30 jours ou postérieurement, la FDA peut demander l'interruption des essais cliniques envisagés ou en cours. Cette interruption temporaire est maintenue tant que la FDA n'a pas obtenu les précisions qu'elle requiert. En outre, chaque comité d'éthique ayant autorité sur un site clinique peut retarder, voire interrompre momentanément ou définitivement, des essais cliniques s'il estime que la sécurité des patients n'est pas assurée ou en cas de non-respect des dispositions réglementaires.

Les principaux textes réglementaires américains concernant la conduite des essais cliniques sont les suivants :

- 21Code of Federal Regulation (CFR) part 11 – Electronic Records, Electronic Signatures ;
- 21CRF part 50 – Protection of human subjects ;
- 21CRF Part 54 – Financial Disclosure ;
- 21CRF Part 56 – Institutional Review Boards ;
- 21CFR Part 210 – GMP ;
- 21CFR Part 211 – GMP ;
- 21CFR Part 310 – New Drugs ;
- 21CFR Part 312 - Investigational New Drug application ;
- 21CFR Part 314 – Applications for FDA approval to market a new drug ; et
- 21CFR Part 812-45 – Investigational device exemptions.

Dans la plupart des pays, les essais cliniques doivent respecter les normes de Bonnes Pratiques Cliniques définies par *l'International Conference on Harmonisation of Technical Requirements for Registration of Pharmaceuticals for Human Use* (« ICH »). Ces Bonnes Pratiques Cliniques (« BPC ») qui ont fait l'objet d'un arrêté ministériel du 23 avril 2004 fixant les normes applicables, constituent un ensemble d'exigences de qualité dans le domaine éthique et scientifique qui doivent être respectées lors de la planification, la mise en œuvre, l'enregistrement et la notification des essais cliniques. La Directive n° 2005/28/CE du 8 avril 2005 a adopté également des principes de BPC dans le cadre du renforcement du dispositif réglementaire prévu par la Directive n° 2001/20/CE. L'autorité compétente désignée dans chaque Etat membre afin d'autoriser les essais cliniques doit ainsi prendre en compte, entre autres, la valeur scientifique de l'étude, la sécurité des participants et la responsabilité éventuelle du site clinique.

Les principaux textes réglementaires internationaux et ICH concernant la conduite des essais cliniques sont les suivants :

- Good Clinical Practice (CPMP/ICH/135/95) E6, post-Step 4, 09.97 ;
- Structure and Content of Clinical Study Reports (CPMP/ICH/137/95) E3, Step 4, 30.11.95 ;
- Statistical Principles for Clinical Trials (CPMP/ICH/363/96) E9, Step 4, 05.02.98 ;
- General Considerations for Clinical Trials (CPMP/ICH/291/95) E8, Step 4, 17.07.1997 ;
- Declaration of Helsinki 2004 ;
- Good Clinical Data Management Practice April 2009 ; et
- CPMP/ICH/285/95, step 5 November 2000.

La conduite des essais cliniques

La conduite des essais cliniques doit respecter une réglementation complexe tout au long des différentes phases du processus qui repose sur le principe de protection des patients avec notamment l'obtention du consentement éclairé du patient à qui va être administré les produits. Les articles L. 1122-1 et suivants du Code de la santé publique disposent que le patient doit être tenu informé de l'objectif, de la méthodologie et de la durée de la recherche, ainsi que des bénéfices attendus, des contraintes et des risques prévisibles du fait de l'administration des produits objets des essais cliniques. Les informations communiquées sont résumées dans un document écrit remis au patient préalablement à toute administration de produits.

Les patients doivent être régulièrement tenus informés de la conduite des essais cliniques et des résultats globaux de la recherche. Les données personnelles recueillies dans le cadre de la conduite des essais cliniques doivent faire l'objet d'une déclaration en forme simplifiée auprès de la Commission Nationale Informatique et Liberté (« CNIL »). Les patients ont ensuite un droit d'accès et de rectification de ces données en vertu de la loi n° 78-17 du 6 janvier 1978, telle que modifiée par la loi n° 2004-801 du 6 août 2004, relative à l'informatique, aux fichiers et aux libertés.

Particularités de certains essais cliniques (analyses de futilité, études au design adaptatif et options de ré-échantillonnage)

Certaines dispositions permettent de maîtriser le risque de développement de candidats-médicaments (sans pour autant l'exclure).

Certains protocoles d'études cliniques peuvent inclure une « *analyse de futilité* ». Cette analyse de futilité, réalisée par un comité indépendant de revue de données dans le cadre d'une analyse dite « *intérimaire* », permet l'interruption prémature d'une étude clinique s'il apparaît que l'étude présente une faible probabilité de démontrer l'efficacité du candidat-médicament testé dans la population cible de patients atteints.

Des protocoles d'études de phase 2/3 peuvent également inclure des mécanismes de « *design adaptatif* ». L'étude, initialement de phase 2, peut être transformée en étude de phase 3, sur la base de critères prédéfinis. Ainsi, si le candidat-médicament est efficace, l'étude de phase 2 est transformée en étude de phase 3 avec plus de certitude et d'efficacité, augmentant ainsi les chances de succès. Si le candidat-médicament n'est pas efficace, le nombre de patients recrutés peut être réduit et l'investissement financier limité. En cours d'étude, une « *analyse adaptative* » permet d'arbitrer sur le passage de phase 2 en phase 3.

Enfin, des protocoles d'étude peuvent inclure des « *options de ré-échantillonnage* ». Une telle option peut être mise en œuvre si, lors d'une analyse intérimaire prévue au protocole, il apparaît une tendance d'efficacité mais qu'il s'avère nécessaire d'augmenter le nombre de patients dans l'étude pour obtenir une démonstration statistiquement significative.

6.10.3 Autorisations de mise sur le marché

Le résultat des développements précliniques et des essais cliniques doit être soumis à l'EMA en Europe et à la FDA aux Etats-Unis. Ces résultats, accompagnés d'informations détaillées sur les tests et le processus de fabrication du produit constituent le dossier de demande d'autorisation de mise sur le marché. La préparation de ces demandes et leur examen par l'autorité compétente sont des processus coûteux qui peuvent prendre plusieurs années.

Il existe en Europe une procédure centralisée d'autorisation de mise sur le marché des médicaments, prévue par la Directive n° 2004/27/CE du 31 mars 2004 et le Règlement n° 726/2004 du 31 mars 2004. Depuis le 20 novembre 2005, cette procédure est désormais obligatoire pour les produits nouveaux ayant notamment pour objet le cancer, et pour les médicaments ayant le statut de médicament orphelin. Cette procédure est également obligatoire depuis le 20 mai 2008 pour les médicaments des maladies auto-immunes et autres dysfonctionnements immunitaires. Si l'autorisation de mise sur le marché est octroyée par l'EMA, elle est d'emblée valable pour tous les pays membres de l'Union européenne.

Revue accélérée et qualification « Fast track »

Aux Etats-Unis, le congrès a adopté une nouvelle réglementation en 1997 (« Food and Drug Administration Modernization Act » ou « Modernization Act »), destinée à faciliter la sortie de nouveaux médicaments et de dispositifs biologiques et médicaux efficaces et non toxiques, en accélérant leur processus de revue par la FDA. Le Modernization Act définit le cadre légal d'examen et d'approbation accélérés des produits. Un produit est éligible à la procédure accélérée (« Fast track ») lorsqu'il s'agit d'un médicament ou un dispositif biologique destiné au traitement d'une pathologie grave ou potentiellement mortelle et qu'il est susceptible de répondre à un besoin médical auquel il n'a pas encore été répondu. Le promoteur d'un nouveau médicament ou dispositif biologique peut demander à la FDA, à tout moment pendant le développement clinique, de le faire bénéficier d'une procédure de Fast track. Dans le cadre d'une demande d'autorisation de Fast track, le promoteur du produit peut être autorisé à soumettre à la FDA les différentes composantes de la demande d'enregistrement au fur et à mesure de leur disponibilité.

Le Modernization Act dispose que la FDA doit répondre à une demande de qualification Fast track dans les soixante jours suivant la réception de la demande. Pour prendre sa décision, la FDA peut s'appuyer sur un effet, un résultat de substitution ou tout autre résultat qui a des chances raisonnables d'être prédictif d'un bénéfice clinique, cette procédure étant appelée « revue accélérée ». Un résultat de substitution est un résultat obtenu en laboratoire ou un signe physique qui ne constitue pas, en lui-même, une mesure directe des sensations du patient, de ses fonctions organiques ou de sa survie, mais qui permet d'anticiper un bénéfice thérapeutique. La FDA peut soumettre un produit qui bénéficie d'une revue accélérée (i) à la réalisation d'études cliniques postérieures à l'autorisation afin de valider un résultat de substitution ou confirmer les effets sur l'objectif clinique et (ii) à la revue préalable de tous les supports promotionnels. Si des recherches ou des expériences complémentaires montrent qu'un produit présente des risques alors qu'il est commercialisé, la FDA peut exiger son retrait immédiat. En outre, la FDA peut retirer une autorisation de mise sur le marché pour d'autres motifs, notamment si les études postérieures à l'autorisation ne sont pas effectuées avec diligence. A titre de garantie supplémentaire, la distribution des produits de Fast track peut être limitée à des institutions sachant les utiliser sans risque et à des médecins spécialisés. La FDA peut également exiger que des procédures médicales spécifiques, comme des analyses de sang, soient effectuées si elles sont jugées essentielles pour assurer la sécurité et l'efficacité du produit.

Autorisations de mise sur le marché conditionnelles accordées par l'EMA

Le règlement européen 507/2006 a défini un processus d'autorisation de mise sur le marché conditionnelle de médicaments à usage humain (le « **Règlement** »). Le Règlement précise que, « *dans le cas de certaines catégories de médicaments [...], afin de répondre aux besoins médicaux non-satisfait des patients et dans l'intérêt de la santé publique, il peut être nécessaire d'accorder des autorisations de mise sur le marché [...] qui reposent sur des données moins complètes que celles exigées normalement et qui sont soumises à des obligations spécifiques* ».

Une autorisation de mise sur le marché conditionnelle peut être accordée dans des circonstances exceptionnelles, avant que toutes les données soient disponibles. Plus précisément :

- le rapport bénéfice / risque du médicament doit être positif ;
- il est probable que le demandeur pourra fournir par la suite les données cliniques détaillées ;
- le médicament répond à des besoins médicaux non-satisfais ; et
- les bénéfices pour la santé publique découlant de la disponibilité immédiate du médicament concerné sur le marché l'emportent sur le risque inhérent au fait que des données supplémentaires sont encore requises.

Les autorisations de mise sur le marché conditionnelles sont valables un an et renouvelables annuellement, sur la base d'une évaluation du médicament par l'EMA (ou l'un de ses comités) alors que, dans un processus « classique » d'autorisation de mise sur le marché, une telle évaluation est réalisée tous les cinq ans.

6.10.4 Prix et remboursement des produits

Sur beaucoup de marchés, le prix des médicaments est soumis au contrôle de l'Etat, qui le fixe ou ne permet la prise en charge par la collectivité que d'un tarif forfaitaire, ce qui conduit indirectement à un alignement des prix des médicaments sur ce tarif forfaitaire. En France, l'accès effectif au marché suppose que les produits d'AB Science soient pris en charge à l'hôpital (au travers d'un agrément pour les collectivités locales) ou remboursés par la sécurité sociale. Le prix des médicaments est négocié avec le Comité Economique des Produits de Santé (CEPS)

Aux Etats-Unis, bien que le prix des médicaments puisse être librement fixé par le laboratoire pharmaceutique qui l'exploite, des initiatives au niveau fédéral et local ont visé à faire baisser le coût total des soins de santé. Le Congrès américain et les législateurs de chaque Etat sont susceptibles de poursuivre leurs efforts concernant la réforme du système de santé, le coût des produits pharmaceutiques délivrés sur ordonnance et la réforme des systèmes Medicare et Medicaid. Le développement des organismes privés de gestion de santé (HMO) aux Etats-Unis, qui a une influence importante sur les achats de services de santé et de produits thérapeutiques, ainsi que les dernières avancées du gouvernement fédéral pour réformer le système de santé pourraient contribuer à faire diminuer les prix, permettre d'imposer des remises ou des rabais spéciaux sur le prix des produits de d'AB Science afin d'éviter l'exclusion des listes de produits recommandés, listes dressées par les HMO.

6.10.5 Statut d'établissement pharmaceutique

AB Science dispose du statut d'établissement pharmaceutique exploitant de médicament vétérinaire.

6.10.6 Réglementations en matière d'environnement, de santé et de sécurité

AB Science est également soumise aux lois et réglementations concernant l'environnement, l'hygiène et la sécurité, notamment celles relatives au stockage, à l'utilisation, à la manipulation, au transport et à l'élimination de produits dangereux, chimiques, biologiques et radioactifs et de déchets industriels et hospitaliers.

6.11 CLIENTS ET PARTENAIRES PRINCIPAUX D'AB SCIENCE

Les principaux clients d'AB Science sont des distributeurs indépendants commercialisant le *masitinib* en santé animale sur des territoires géographiques où AB Science n'envisage pas de disposer à court et moyen terme de sa propre force de vente :

- Italie : Société Vetefarma
- Espagne : Société Urano Vet
- Portugal : Société Campifarma

- République Tchèque : Société Cymedica
- Grèce : Société Coronis
- Autriche et Hongrie : Société Alvetra
- Pays baltes : Société Magnum
- Pays-Bas : Société Maxani Animal Healthcare
- Irlande : Société VSSCo

Les principaux partenaires d'AB Science sont des sous-traitants impliqués dans des activités importantes dans le déroulement des opérations d'AB Science. Il s'agit de prestataires ayant généralement collaboré depuis plusieurs années avec AB Science :

- **CIT - Centre international de Toxicologie (France)**. Le CIT assure la plus grande partie des études précliniques réglementaires d'AB Science ;
- **Excella GmbH (Allemagne)** : La société Excella est un fabricant pharmaceutique, en cours de validation par la FDA et l'EMA en vue de procéder aux opérations de synthèse de *masitinib*, de formulation et de conditionnement du *masitinib*, à des fins d'exploitation commerciale et de développement clinique ;
- **LC2 (France)** : La société LC2 est un fabricant pharmaceutique procédant aux opérations de conditionnement secondaire (étiquetage), de stockage et de distribution du *masitinib*, à des fins de développement clinique ;
- **CSP – Centre Spécialités Pharmaceutiques (France)** : La société CSP est un fabricant pharmaceutique procédant aux opérations de conditionnement secondaire (étiquetage), de stockage et de distribution du *masitinib*, à des fins d'exploitation commerciale ;
- **Venn Life Sciences (France)** : La société Venn Life Sciences est une CRO européenne spécialisée en Data Management et Système de Randomisation de Patients qui réalise la randomisation et l'allocation des patients pour les principales études cliniques d'AB Science ;
- **LabConnect (Etats-Unis)** : La société LabConnect réalise l'analyse centralisée des échantillons sanguins pour les patients recrutés dans les différentes études d'AB Science. LabConnect dispose de plusieurs partenaires (Synevo pour les pays européens, Metropolis et GreeCross pour les pays asiatiques, etc.) qui assurent ces analyses pour AB Science.

6.12 EVENEMENTS EXCEPTIONNELS

Il n'existe actuellement aucun fait exceptionnel susceptible d'avoir, ou ayant eu dans un passé récent, une incidence significative sur l'activité d'AB Science.

6.13 ASSURANCES

AB Science a mis en place une politique de couverture des principaux risques assurables avec des montants de garantie qu'elle estime compatibles avec la nature de son activité. Le montant des charges payées au titre de l'ensemble des polices d'assurances s'élevait respectivement à 255 milliers d'euros, 532 milliers d'euros et 681 milliers d'euros au cours des exercices clos les 31 décembre 2013, 2014 et 2015.

Les principales polices d'assurance souscrites par AB Science sont les suivantes :

Police d'assurance	Assureur	Risques couverts	Principales caractéristiques	Expiration
Responsabilité civile d'exploitation	CTIS	<ul style="list-style-type: none"> – Responsabilité civile d'exploitation – Défense recours 	<ul style="list-style-type: none"> – Plafond de 5,0 millions d'euros par année d'assurance (pour tous dommages confondus y compris corporels) – Franchise maximum de 2.500 euros par victime 	<ul style="list-style-type: none"> – Renouvelable par tacite reconduction au 1^{er} janvier de chaque année.
Dommages aux biens	AXA	<ul style="list-style-type: none"> – Couvre classiquement les risques d'incendie, de dégâts des eaux, de vol et de bris de machine dans les locaux d'AB Science. 	<ul style="list-style-type: none"> – Plafond de garantie en fonction du risque couvert (maximum de 30,6 milliers d'euros pour la couverture du risque d'incendies). – Franchise en fonction du risque couvert. 	<ul style="list-style-type: none"> – Renouvelable par tacite reconduction au 1^{er} janvier de chaque année.
Responsabilité civile des dirigeants et mandataires sociaux	CHEDID RE	<ul style="list-style-type: none"> – Responsabilité civile des dirigeants sociaux et honoraires d'avocat pour la défense civile et pénale. 	<ul style="list-style-type: none"> – Plafond de garantie de 15,0 millions d'euros 	<ul style="list-style-type: none"> – Renouvelable par tacite reconduction au 17 mai de chaque année.
Essais cliniques	CTIS	<ul style="list-style-type: none"> – Couvre la responsabilité civile d'AB Science en tant que promoteur de recherche biomédicale. Le montant total de la prime et des garanties souscrites pour les essais dépend du nombre d'essais entrepris, de leur localisation et du nombre de sujets y participant. 	<ul style="list-style-type: none"> – Montant fixé par patient et par protocole en fonction de chaque programme d'essai clinique. 	

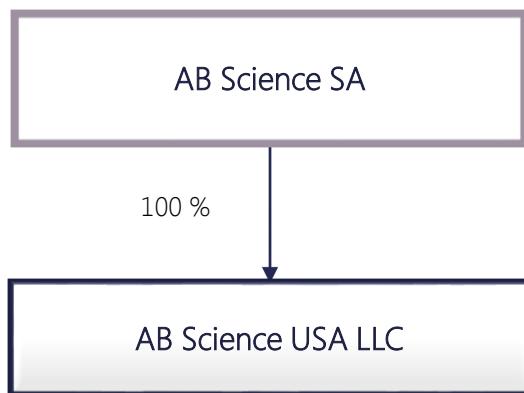
Ces polices ne couvrent pas les éventuelles pertes d'exploitation. AB Science estime que le rapport coût/bénéfice d'une couverture contre des pertes d'exploitation à son stade de développement, et compte tenu du faible chiffre d'affaires généré par les ventes de ses produits, ne justifie pas la souscription d'une telle couverture.

6.14 ELEMENTS SUR LESQUELS SONT FONDEES LES DECLARATIONS CONCERNANT LA POSITION CONCURRENTIELLE

Dans le cadre du présent chapitre, AB Science s'est appuyée sur l'ensemble des informations et critères qu'elle juge les plus à même de caractériser le secteur d'activité sur lequel elle intervient, son évolution et son environnement concurrentiel. L'ensemble des indicateurs et études mis en avant dans la présente section étaie en conséquence l'analyse telle qu'elle a été conduite et appréhendée par AB Science.

CHAPITRE 7. ORGANIGRAMME

AB Science a une filiale, selon l'organigramme ci-dessous.



AB Science USA LLC (New Jersey – USA) assure sur le territoire des Etats-Unis le support à la commercialisation du *masitinib* en santé animale et le suivi des études cliniques.

CHAPITRE 8. PROPRIETES IMMOBILIERES, USINES ET EQUIPEMENT

8.1 PROPRIETES IMMOBILIERES

AB Science conduit son activité sur six sites en France et un site aux Etats-Unis. Il s'agit de locaux à usage de laboratoires et de bureaux. AB Science ne possède aucun actif immobilier et occupe les locaux où elle poursuit ses activités au titre d'accords dont les principaux sont décrits dans le tableau ci-dessous.

Le siège social d'AB Science est situé au 3 avenue George V – 75008 Paris.

Adresse	Surface	Loyer annuel HT (en euros)	Contrat	Bailleur	Locataire	Date de début	Date de fin
5 rue Henri Desbruères – 91100 Evry	30,9 m ²	7.984	Bail dérogatoire	SEM Genopole	AB Science	19 mai 2016	18 mai 2018
23 avenue Marceau – 75116 Paris	110 m ²	52.800	Bail commercial	SCI Bizet	AB Science	15 juillet 2015	13 juillet 2024
115 avenue Lacassagne – 69003 Lyon	220 m ²	29.527	Bail de droit commun	Adoria	AB Science	21 avril 2016	20 avril 2019
40 cours Albert 1er – 75008 Paris	306 m ²	120.000	Bail commercial	Philippe Squelid di Scali	AB Science	1 ^{er} janvier 2015	31 décembre 2024
163 avenue de Luminy – 13288 Marseille Cedex 09	123 m ²	21.460	Contrat de prestation de services, mise à disposition de bureaux, laboratoires et de prestations annexes	Association Grand Luminy	AB Science	16 juin 2014	16 juin 2018
3 avenue George V – 75008 Paris	57 m ²	21.100	Convention de mise à disposition de locaux	Alain Moussy (*)	AB Science	1 ^{er} mars 2002	1 ^{er} mars 2020
3 avenue George V – 75008 Paris	207 m ²	25.500	Bail professionnel	Société Civile Immobilière	AB Science (***)	1 ^{er} avril 2004	A tout moment à condition de respecter un délai de préavis de trois mois
39 Main Street, Chatham NJ07928	10 m ²	20.400 (USD)	N/A	Chatham Main Property	AB Science USA LLC	01/04/2013	31/03/2017
1 rue Amédée Gardini – 78114 Magny-le-Hameau	40 m ²	23.355	Bail	Société Orga Link	AB Science	01/01/2006	31/12/2023
Université de Strasbourg	N/A	N/A	Contrat de prestation de services	Université de Strasbourg	AB Science	01/01/2015	31/12/2017

(*) Alain Moussy est locataire de ces locaux au titre d'un bail conclu le 15 février 2002 avec la Société Civile Immobilière.

(**) Association française pour les initiatives de recherche sur le Mastocyte et les Mastocytoses, représentée par Alain Moussy.

(***) AB Science s'est vue transférer, par avenant en date du 31 mars et avec effet au 1^{er} avril 2009, le bail contracté le 1^{er} avril 2004 entre le bailleur et l'AFIRMM.

8.2 IMPACTS POTENTIELS SUR L'ENVIRONNEMENT

8.2.1 Impact sur l'environnement

AB Science dispose de laboratoires et de bureaux dont l'impact sur l'environnement varie en fonction de l'activité. Par ailleurs, les activités sous-traitées d'AB Science sont, pour l'essentiel, des activités de recherche et développement dont l'impact sur l'environnement est modéré.

AB Science n'a pas assigné d'objectifs spécifiques à sa filiale, AB Science USA LLC, en matière d'environnement.

8.2.2 Politique générale en matière d'environnement

Compte tenu de la nature des activités non sous-traitées d'AB Science, il n'existe pas de service interne de gestion de l'environnement.

AB Science n'est pas soumis à des procédures de certification spécifiquement environnementales.

Aucune action de formation ou d'information des salariés en matière d'environnement n'a été menée au cours de l'exercice clos le 31 décembre 2015.

Il n'existe pas de provisions et garanties pour risques en matière d'environnement.

AB Science n'a pas versé d'indemnité au cours de l'exercice clos le 31 décembre 2015, ni au cours du semestre clos le 30 juin 2016, en exécution d'une décision judiciaire en matière d'environnement.

8.2.3 Pollution et gestion des déchets

Les activités de recherche et développement sous-traitées ou réalisées par le groupe AB Science peuvent impliquer le stockage, l'utilisation et l'élimination de produits dangereux, biologiques et radioactifs et se traduire par des émissions de gaz à effet de serre et d'agents chimiques notamment concourant à l'acidification de l'eau, de l'air et des sols. Ces impacts restent dans les limites autorisées par la réglementation applicable.

Les déchets dangereux sont collectés et traités par des prestataires spécialisés.

Compte tenu son activité, AB Science ne génère pas de nuisances sonores significatives.

8.2.4 Utilisation durable des ressources

Les activités non sous-traitées d'AB Science génèrent une consommation en eau, matières premières et énergie standard dans la mesure où elles sont conduites dans des bureaux et des laboratoires.

Compte tenu de son activité, AB Science ne génère pas d'impact significatif en matière d'utilisation du sol.

CHAPITRE 9. EXAMEN DE LA SITUATION FINANCIERE ET DU RESULTAT

Le présent chapitre est consacré à la présentation des résultats et de la situation financière d'AB Science pour les exercices clos les 31 décembre 2013, 2014 et 2015 et pour les semestres clos les 30 juin 2015 et 2016.

Le lecteur est invité à lire le présent chapitre au regard de l'ensemble du Document de Référence. Il est en particulier invité à prendre connaissance du descriptif de l'activité d'AB Science exposé au chapitre 6 du Document de Référence. De la même façon, le lecteur est invité à prendre connaissance des états financiers consolidés en normes IFRS des exercices clos les 31 décembre 2013, 2014 et 2015 et des semestres clos les 30 juin 2015 et 2016 qui sont présentés au chapitre 20 du Document de Référence.

9.1 PRESENTATION GENERALE

Fondée en juillet 2001, AB Science est une société pharmaceutique basée à Paris dont l'effectif est composé au 30 juin 2016 de 136 personnes, dont 119 en recherche et développement.

L'activité d'AB Science repose sur la recherche, le développement et la commercialisation d'inhibiteurs de tyrosine kinase. Il s'agit d'une nouvelle classe de molécules thérapeutiques utilisée dans le traitement de tumeurs cancéreuses, de maladies inflammatoires et de maladies neurodégénératives, en santé humaine et en santé animale.

En médecine vétérinaire, AB Science a obtenu en 2008 l'enregistrement par l'agence européenne du médicament (EMA) du *masitinib* dans un cancer canin (le mastocytome du chien) et a initié en 2009 son exploitation commerciale en Europe. En décembre 2010, AB Science a obtenu de la part des autorités de santé fédérales américaines (FDA) l'autorisation de commercialiser le *masitinib* dans le même cancer canin et a initié son exploitation commerciale en 2011 aux Etats-Unis. Cette autorisation a été suspendue aux Etats-Unis en décembre 2015, dans l'attente de résultats d'une étude confirmatoire actuellement en cours.

En médecine humaine, le *masitinib* est développé dans 13 phases 3 chez l'homme, dans le cancer de la prostate métastatique, le cancer du pancréas métastatique, le cancer colorectal métastatique en rechute, le cancer de l'ovaire métastatique en rechute, le GIST 1ère ligne, le GIST 2ème ligne, le mélanome métastatique exprimant la mutation c-Kit JM, le myélome multiple en rechute, le lymphome périphérique à cellule T en rechute, l'asthme sévère, la SLA, la maladie d'Alzheimer et la sclérose en plaque progressive.

AB Science a terminé avec succès une phase 3 chez l'homme dans la mastocytose systémique. Compte tenu des résultats de cette phase 3, AB Science a déposé un dossier d'enregistrement auprès de l'EMA. La procédure d'examen du dossier a démarré en avril 2016. AB Science a également déposé auprès de l'EMA un dossier d'enregistrement conditionnel pour le *masitinib* dans le traitement de la SLA. La procédure d'examen a démarré en septembre 2016.

Le 21 avril 2010, AB Science a été introduite en bourse sur le Compartiment B d'Euronext Paris.

AB Science dispose d'une filiale aux Etats-Unis, AB Science USA LLC, détenue à 100%. AB Science dispose en France du statut d'établissement pharmaceutique exploitant de médicaments vétérinaires, enregistré sous le numéro V 1262/09.

AB Science focalise ses activités de recherche et développement sur les programmes d'optimisation de nouvelles molécules et sur la poursuite du programme de développement du *masitinib*.

9.2 EXAMEN DE LA SITUATION FINANCIERE ET DES COMPTES CONSOLIDES

9.2.1 Résultats opérationnels

Produits d'exploitation

(En milliers d'euros)	30/06/2016 6 mois	30/06/2015 6 mois	31/12/2015 12 mois	31/12/2014 12 mois	31/12/2013 12 mois
Chiffre d'affaires net	772	1.260	2.284	2.099	1.933
Autres produits	0	0	0	0	0
Total des produits d'exploitation	772	1.260	2.284	2.099	1.933

Les produits d'exploitation sont exclusivement constitués du chiffre d'affaires lié à l'exploitation d'un médicament en médecine vétérinaire. L'augmentation des produits d'exploitation a été constante lors des exercices clos les 31 décembre 2013, 2014 et 2015, en raison de la progression linéaire du nombre des ventes. En revanche, les produits d'exploitation ont diminué de 38,7% entre les semestres clos les 30 juin 2015 et 2016. Cette baisse est due à la suspension en décembre 2015 de l'autorisation de commercialiser le *masitinib* aux Etats-Unis dans le mastocytome canin, le temps qu'une étude confirmatoire, actuellement en cours, soit validée.

Charges opérationnelles

(En milliers d'euros)	30/06/2016 6 mois	30/06/2015 6 mois	31/12/2015 12 mois	31/12/2014 12 mois	31/12/2013 12 mois
Coût des ventes	128	134	339	394	331
Charges de commercialisation	496	921	1.882	1.512	1.425
Charges administratives	1.498	1.112	2.316	2.030	1.830
Charges de recherche et développement	14.748	11.535	23.711	13.366	12.118
Autres charges opérationnelles	0	0	0	0	0
Total des charges opérationnelles	16.870	13.702	28.248	17.302	15.705

Les charges opérationnelles ont légèrement augmenté entre les exercices clos les 31 décembre 2013 et 2014. Elles ont par contre significativement augmenté entre les exercices clos les 31 décembre 2014 et 2015, passant de 17.302 milliers d'euros à 28.248 milliers d'euros, soit une augmentation de 63,3%. Cette même augmentation significative se reflète au 30 juin 2016, les charges opérationnelles passant de 13.702 milliers d'euros pour le semestre clos le 30 juin 2015 à 16.870 milliers d'euros pour le semestre clos le 30 juin 2016, soit une augmentation de 23,1%.

Cette augmentation des charges opérationnelles est principalement liée à l'augmentation des charges de recherche et développement. Elles se sont élevées à respectivement 12.118 milliers d'euros, 13.366 milliers d'euros et 23.711 milliers d'euros pour les exercices clos les 31 décembre 2013, 2014 et 2015, soit une augmentation de 77,4% entre les deux derniers exercices. Cette évolution s'explique par une accélération du programme de développement clinique annoncé début 2015.

Cette évolution se confirme entre les semestres clos les 30 juin 2015 et 2016, les charges de recherche et développement passant 11.535 milliers d'euros à 14.748 milliers d'euros, soit une augmentation de 27,9%. Cette hausse est principalement due (i) à des coûts liés à la fin de l'étude clinique dans la mastocytose facturés lors du semestre clos le 30 juin 2016, (ii) à des coûts liés à un pic de recrutement de patients fin 2015 dans l'étude de phase 2/3 dans la SLA ayant généré un surcroit d'activité début 2016, (iii) à des coûts fixes se rapportant à l'ouverture de nouveaux pays et centres cliniques pour les trois dernières études ouvertes en oncologie et (iv) à des coûts de production de lots pour couvrir la période restante des études cliniques.

Les charges de commercialisation ont augmenté de manière constante entre les exercices clos les 31 décembre 2013, 2014 et 2015, pour s'élever à respectivement 1.425 milliers d'euros, 1.512 milliers d'euros et 1.882 milliers d'euros, soit une augmentation de 24,5% entre les deux derniers exercices. Cette augmentation s'explique principalement par l'augmentation des effectifs commerciaux. En revanche, entre les semestres clos les 30 juin 2015 et 2016, ces charges de commercialisation s'élevaient à, respectivement, 921 milliers d'euros et

496 milliers d'euros, soit une baisse de 46,1%. Cette baisse est liée principalement aux départs des commerciaux aux Etats-Unis.

Les charges administratives ont augmenté de manière constante entre les exercices clos les 31 décembre 2013, 2014 et 2015, s'élevant respectivement à 1.830 milliers d'euros, 2.030 milliers d'euros et 2.316 milliers d'euros, soit une augmentation de 14,1% entre les deux derniers exercices. Cette augmentation est liée à l'activité et au développement d'AB Science. Entre les semestres clos les 30 juin 2015 et 2016, les charges administratives ont augmenté de 34,7%, s'élevant respectivement à 1.112 milliers d'euros et 1.498 milliers d'euros. Cette augmentation s'explique principalement par (i) la provision du montant de la sanction prononcée par l'Autorité des marchés financiers (200 milliers d'euros) et (ii) la provision d'un litige avec un apporteur d'affaires (58 milliers d'euros).

Résultat opérationnel

(En milliers d'euros)	30/06/2016 6 mois	30/06/2015 6 mois	31/12/2015 12 mois	31/12/2014 12 mois	31/12/2013 12 mois
Résultat opérationnel	(16.099)	(12.442)	(25.964)	(15.203)	(13.772)

Le déficit opérationnel a progressé entre les exercices clos les 31 décembre 2013 et 2014, passant de 13.772 milliers d'euros à 15.203 milliers d'euros, soit une augmentation de 10,4%. Il a significativement augmenté entre les exercices clos les 31 décembre 2014 et 2015, passant de 15.203 milliers d'euros à 25.964 milliers d'euros, soit une augmentation de 70,8%.

Le déficit opérationnel a également significativement augmenté entre les semestres clos les 30 juin 2015 à 2016 passant de 12.442 milliers d'euros à 16.099 milliers d'euros, soit une augmentation de 29,4%. Cet accroissement du déficit opérationnel est dû principalement à l'augmentation de certains coûts, telle que détaillée ci-dessus.

Résultat financier

(En milliers d'euros)	30/06/2016 6 mois	30/06/2015 6 mois	31/12/2015 12 mois	31/12/2014 12 mois	31/12/2013 12 mois
Produits financiers dont :	1.661	202	530	405	282
- Intérêts liés à la rémunération de la trésorerie	26	76	126	253	256
- Gains de change	37	126	197	140	25
- Gains liés à l'annulation de la provision des intérêts capitalisés concernant la partie des emprunts obligataires convertie en actions et comptabilisée en autres produits financiers	1.598	–	207	–	–
Charges financières dont :	345	780	1.370	1.384	1.169
- Intérêts annuels des emprunts obligataires	43	74	142	148	128
- Intérêts capitalisés des emprunts obligataires	163	428	765	830	674
- Intérêt des emprunts bancaires	-	5	8	23	36
- Effets de change	28	102	121	38	66
- Effets d'actualisation	98	155	295	322	67
Résultat financier	1.317	(578)	(840)	(979)	(887)

Le résultat financier pour les exercices clos les 31 décembre 2013, 2014 et 2015 s'est élevé à, respectivement, (887) milliers d'euros, (979) milliers d'euros et (840) milliers d'euros. L'amélioration du résultat financier entre les exercices clos les 31 décembre 2014 et 2015 est due principalement à l'annulation de la provision des intérêts capitalisés pour la partie des emprunts obligataires convertie en actions en septembre et octobre 2015 et comptabilisée en autres produits financiers.

Pour les semestres clos les 30 juin 2015 et 2016, le résultat financier a représenté, respectivement, une perte de 578 milliers d'euros et un gain de 1.317 milliers d'euros. Cette évolution s'explique notamment par la conversion d'une partie des emprunts obligataires d'AB Science en actions en septembre 2015, octobre et

avril 2016 : les intérêts capitalisés de ces emprunts obligataires ont significativement baissé, et une provision a été annulée.

Résultat net

(En milliers d'euros)	30/06/2016 6 mois	30/06/2015 6 mois	31/12/2015 12 mois	31/12/2014 12 mois	31/12/2013 12 mois
Résultat net	(14.752)	(12.978)	(26.716)	(16.112)	(14.611)

La perte nette pour les exercices clos les 31 décembre 2013, 2014 et 2015 s'est élevée à, respectivement, 14.611 milliers d'euros, 16.112 milliers d'euros et 26.716 milliers d'euros, soit une augmentation de 65,8% sur les deux derniers exercices.

Pour les semestres clos les 30 juin 2015 et 2016, la perte nette a représenté, respectivement, 12.978 milliers d'euros et 14.752 milliers d'euros, soit une augmentation de 13,7%.

9.2.2 Evolution des postes du bilan

Actifs non courants

Les actifs non courants s'élevaient à, respectivement, 2.060 milliers d'euros, 1.732 milliers d'euros, 1.974 milliers d'euros et 1.790 milliers d'euros les 31 décembre 2013, 2014 et 2015 et le 30 juin 2016. Les actifs non courants regroupent les immobilisations corporelles, incorporelles et financières.

Les immobilisations incorporelles, composées principalement des coûts des brevets d'AB Science, représentent elles-mêmes l'essentiel des actifs non courants. En effet, les frais de développement des candidats médicaments d'AB Science sont comptabilisés en charges, leurs perspectives de commercialisation étant difficiles à évaluer. Les frais des brevets d'AB Science s'élevaient à, respectivement, 1.278 milliers d'euros, 1.447 milliers d'euros, 1.624 milliers d'euros et 1.477 milliers d'euros les 31 décembre 2013, 2014 et 2015 et le 30 juin 2016. Ces évolutions sont liées aux variations du périmètre de chaque brevet et au cycle de vie des brevets.

Actifs courants

Les actifs courants s'élevaient à, respectivement, 41.573 milliers d'euros, 29.544 milliers d'euros, 30.604 milliers d'euros et 31.655 milliers d'euros les 31 décembre 2013, 2014 et 2015 et le 30 juin 2016. Les actifs courants comprennent principalement les stocks, les créances clients, la trésorerie et les créances de crédit d'impôt recherche.

Les stocks s'élevaient à, respectivement, 349 milliers d'euros, 618 milliers d'euros, 304 milliers d'euros et 242 milliers d'euros les 31 décembre 2013, 2014 et 2015 et le 30 juin 2016. Les stocks sont évalués à chaque date d'arrêté des comptes et fluctuent en fonction de la date de fabrication des nouveaux produits stockés.

Les créances clients s'élevaient à, respectivement, 249 milliers d'euros, 310 milliers d'euros, 316 milliers d'euros et 226 milliers d'euros les 31 décembre 2013, 2014 et 2015 et le 30 juin 2016. Cette évolution des créances clients est directement dépendante de l'évolution du chiffre d'affaires.

Les actifs financiers courants s'élevaient à, respectivement, 4.504 milliers d'euros, 5.960 milliers d'euros et 6.007 milliers d'euros les 31 décembre 2013, 2014 et 2015. Ces actifs financiers correspondaient à des instruments de trésorerie dont l'échéance était supérieure à trois mois. Au 30 juin 2016, aucun placement de trésorerie n'ayant une échéance supérieure à trois mois, aucun actif financier courant n'a été comptabilisé.

Les autres actifs courants s'élevaient à, respectivement, 9.532 milliers d'euros, 9.460 milliers d'euros, 8.282 milliers d'euros et 12.198 milliers d'euros les 31 décembre 2013, 2014 et 2015 et le 30 juin 2016, soit une hausse de 47,3% entre le 31 décembre 2015 et le 30 juin 2016. Cette évolution s'explique par (i) l'augmentation du montant du crédit d'impôt recherche et du CICE à recevoir (5.630 milliers d'euros pour l'exercice clos le 31 décembre 2015 contre 9.462 milliers d'euros pour le semestre clos le 30 juin 2016, soit une augmentation de 3.832 milliers d'euros, liée à l'augmentation des efforts de recherche et développement d'AB Science sur l'exercice clos le 31 décembre 2015,

le crédit d'impôt recherche 2015 n'ayant pas encore remboursé au 30 juin 2016), et (ii) l'augmentation des créances de TVA (1.051 milliers d'euros pour l'exercice clos le 31 décembre 2015 contre 1.198 milliers d'euros pour le semestre clos le 30 juin 2016, soit une augmentation de 147 milliers d'euros).

Enfin, le total de la trésorerie et des actifs financiers courants s'élevait à, respectivement, 31.445 milliers d'euros, 19.157 milliers d'euros, 21.703 milliers d'euros et 18.989 milliers d'euros les 31 décembre 2013, 2014 et 2015 et le 30 juin 2016, reflétant principalement les augmentations de capital successives d'AB Science et l'évolution de ses charges opérationnelles. Le montant de trésorerie au 30 juin 2016 n'intègre pas les 5.486 milliers d'euros de remboursement de crédit impôt recherche dû au titre de l'exercice clos le 31 décembre 2015, en attente de versement par l'administration fiscale à la date d'enregistrement du Document de Référence.

Capitaux propres

Les financements utilisés par AB Science sont principalement constitués d'émissions d'emprunts obligataires, de bons d'émissions d'actions dans le cadre du Programme d'Augmentation de Capital par exercice d'Options (PACEO) mis en place avec la Société Générale et le Crédit Agricole et de diverses aides publiques (crédit d'impôt recherche, avances remboursables et subventions).

Les tableaux ci-après retracent l'évolution des capitaux propres d'AB Science entre le 31 décembre 2013 et le 30 juin 2016.

(En milliers d'euros)	Capitaux propres d'AB Science
Capitaux propres au 31 décembre 2013	341
Augmentations de capital et primes d'émission, nettes de frais	59
Résultat net de la période	(16.156)
Option de conversion	0
Paiements fondés en actions	76
Capitaux propres au 31 décembre 2014	(15.681)
Augmentations de capital et primes d'émission, nettes de frais	25.308
Résultat net de la période	(26.807)
Option de conversion	(153)
Paiements fondés en actions	74
Capitaux propres au 31 décembre 2015	(17.259)
Augmentations de capital et primes d'émission, nettes de frais	24.244
Résultat net de la période	(14.756)
Option de conversion	(748)
Paiements fondés en actions	111
Capitaux propres au 30 juin 2016	(8.408)

Au 30 juin 2016, les capitaux propres d'AB Science sont négatifs à hauteur de 8.408 milliers d'euros.

Passifs courants

Les passifs courants s'élevaient à, respectivement, 12.574 milliers d'euros, 13.995 milliers d'euros, 17.612 milliers d'euros et 18.677 milliers d'euros les 31 décembre 2013, 2014 et 2015 et le 30 juin 2016, soit une augmentation de 6,0% entre le 31 décembre 2015 et le 30 juin 2016. Cette augmentation entre le 31 décembre 2015 et le 30 juin 2016 s'explique notamment par (i) l'augmentation des provisions courantes (+327 milliers d'euros) liée à la provision de litiges, (ii) l'accroissement des dettes fournisseurs (+1.271 milliers d'euros), (iii) la diminution des passifs financiers courants (214 milliers d'euros) et (iv) la diminution des autres passifs courants (-319 milliers d'euros), liée principalement à la diminution des dettes sociales et fiscales.

Passifs non courants

Les passifs non courants comprennent principalement des emprunts obligataires et des avances conditionnées. Les passifs non courants s'élevaient à, respectivement, 30.719 milliers d'euros, 32.962 milliers d'euros, 32.225 milliers d'euros et 23.117 milliers d'euros les 31 décembre 2013, 2014 et 2015 et le 30 juin 2016. Cette diminution des passifs non courants à compter du 31 décembre 2014 est liée principalement à la conversion en actions d'obligations convertibles.

CHAPITRE 10. TRESORERIE ET CAPITAUX

10.1 PRESENTATION GENERALE – SOURCES DE FINANCEMENT

Depuis sa création, la principale source de capitaux d'AB Science provient des augmentations de capital qu'elle a réalisées et des diverses aides publiques.

AB Science estime que ses sources de financement futures proviendront tant d'augmentations de capital que de la commercialisation de certains médicaments. AB Science estime que sa trésorerie sera essentiellement utilisée pour financer les dépenses nécessitées par la poursuite de sa stratégie, c'est-à-dire principalement financer son activité de recherche et de développement.

10.1.1 Financement par augmentation de capital

Le tableau ci-dessous retrace les augmentations de capital (hors conversion d'obligations convertibles) réalisées par AB Science entre le 31 décembre 2013 et la date d'enregistrement du Document de Référence :

Période	Nature de l'opération	Montant de l'augmentation de capital (en euros)	Prime d'émission brute (en milliers d'euros)	Nombre d'actions créées
Janvier 2014	Exercice stock-options	2,5	1	250
Février 2014	Exercice stock-options	30	13	3.000
Mars 2014	Exercice stock-options	13	10	1.300
Avril 2014	Exercice stock-options	6	1	600
Juillet 2014	Exercice stock-options	5	1	500
Octobre 2014	Exercice stock-options	35	12	3.500
Novembre 2014	Exercice stock-options	24	16	2.400
Décembre 2014	Exercice stock-options	3,5	1	350
Janvier 2015	Exercice stock-options	40	20	4.000
Février 2015	Exercice stock-options et de BEA	4.698,03	8.050	469.803
Mars 2015	Exercice stock-options	61,80	47	6.180
Avril 2015	Exercice stock-options	57	28	5.700
Mai 2015	Exercice stock-options	14,51	18	1.451
Juin 2015	Exercice stock-options et de BEA	4.857,5	8.013	485.750
Juillet 2015	Exercice stock-options	32,93	32	3.293
Août 2015	Exercice stock-options	16	12	1.600
Septembre 2015	Exercice stock-options	17	11	1.700
Octobre 2015	Exercice stock-options	61,56	90	11.744
Novembre 2015	Exercice stock-options	35	8	3.500
Décembre 2015	Exercice stock-options, de BEA et de BSPCE	9.578,11	7.615	957.811
Janvier 2016	Exercice stock-options	28,55	20	2.855
Février 2016	Exercice stock-options	14,8	6	1.480
Avril 2016	Exercice stock-options et apport d'un fonds privé	7.850,93	12.115	785.093
Mai 2016	Exercice stock-options	10	4	1.000
Juin 2016	Exercice stock-options et de BEA	3.263,97	4.307	326.397
Juillet 2016	Exercice stock-options et de BEA	5.645,59	8.006	564.559
Août 2016	Exercice stock-options et de BEA	3.841,64	5.202	384.164
Septembre 2016	Exercice de stock-options	45	21	4.500
Octobre 2016	Exercice de stock-options et de BEA	3.687,17	4.136	368.717

A la date d'enregistrement du Document de Référence, le capital d'AB Science est composé de 38.011.416 actions dont 19.215.334 actions ont un droit de vote double (au 31 octobre 2016).

10.1.2 Ligne de financement en capital – Equity line

AB Science dispose de deux lignes de financement conclues avec la Société Générale et le Crédit Agricole.

Le Programme d'Augmentation de Capital par exercice d'Options (PACEO) mis en place avec la Société Générale le 30 juillet 2014 permet à AB Science de réaliser des augmentations de capital successives dans la limite de 3.200.000 actions pour une période de trois ans. Pour chaque tranche, le prix d'émission fait ressortir une décote maximale de 5,0% par rapport au cours moyen pondéré par les volumes des trois séances de bourse précédentes. Cette décote permet à Société Générale, qui n'a pas vocation à rester au capital d'AB Science, de garantir la souscription des actions en dépit d'une éventuelle volatilité des marchés financiers.

Depuis sa mise en place, AB Science a effectué les tirages suivants sur le PACEO AB Science :

Date	Nombre d'actions nouvelles émises	Augmentation de capital (nette des commissions de tirage)
13 février 2015	463.500	8.000.010 euros
2 juin 2015	485.000	7.771.834 euros
14 décembre 2015	510.000	6.250.050 euros
20 juin 2016	326.097	4.092.352 euros
21 juillet 2016	563.000	7.718.773 euros
15 août 2016	383.664	4.942.360 euros
7 octobre 2016	365.422	3.901.976 euros
Solde des BEA restant à émettre avec la Société Générale	103.317	

AB Science a conclu une ligne de capital – Equity Line avec Crédit Agricole Corporate and Investment Bank (Crédit Agricole CIB) le 20 juillet 2015. Selon les termes de la convention, Crédit Agricole CIB s'est engagé à souscrire des actions nouvelles pour une période de trois ans, dans la limite d'une enveloppe totale de 3.340.000 actions. Pour chaque tirage, le prix de souscription est calculé par rapport à la moyenne pondérée par les volumes des cours côtés de l'action lors des trois séances de cotation précédant la date effective de souscription, diminuée d'une décote maximale de 5,0% en fonction de la taille du tirage. Les actions nouvelles seront cédées par la suite sur le marché ou hors marché par Crédit Agricole CIB. AB Science n'a aucune obligation minimale de tirage et utilisera cette ligne de financement à sa seule discréTION si les conditions de marché sont favorables et telles que son utilisation soit dans le meilleur intérêt d'AB Science et de ses actionnaires.

Aucun tirage n'a eu lieu depuis la mise en place de cette ligne de capital.

10.1.3 Financement par emprunts et avances conditionnées et remboursables

Emprunts bancaires

En 2011, AB Science a conclu une convention de prêt avec la banque Neuflize OBC, pour un montant maximum de 1,2 million d'euros. Cette ligne de crédit a été tirée en totalité le 28 février 2012 se substituant à la précédente ligne de crédit de 1.000 milliers d'euros remboursée à échéance en février 2012. Le taux de référence de l'emprunt était égal à : taux Euribor 3 mois + 1,50%. Après un différé de remboursement en capital se terminant le 15 février 2013, cette ligne de crédit était remboursable chaque trimestre à concurrence de 100 milliers d'euros du 15 mai 2013 au 15 février 2016. La ligne de crédit a été remboursée dans sa totalité au 30 juin 2016.

En mars 2011, AB Science a conclu une convention de prêt avec la banque BNP Paribas, pour un montant de 500 milliers d'euros au taux fixe de 3,73%, renégocié par la suite au taux de 2,9% à compter de janvier 2015, pour une durée de 60 mois. Ce prêt a été intégralement remboursé en mars 2016.

AB Science n'a plus d'emprunt bancaire à la date d'enregistrement du Document de Référence.

Emprunts obligataires

AB Science a émis deux emprunts obligataires, l'un en 2012 et l'autre en 2013.

En 2012, l'emprunt obligataire convertible ou remboursable en actions ordinaires, d'un montant nominal de 10,0 millions d'euros (100 obligations de valeur nominale de 100 milliers d'euros), autorisé par le Conseil d'administration du 2 mars 2012, faisant usage de la délégation donnée par l'Assemblée générale du 23 mai 2011, a été entièrement souscrit et libéré le 17 avril 2012. Les obligations portent intérêt à un taux annuel de 1,25% payables annuellement. Elles donnent également droit à un taux d'intérêt capitalisé de 4,75%, payable uniquement en cas de remboursement de l'emprunt en numéraire. Les obligations sont convertibles en actions à tout moment à l'initiative de l'obligataire, une obligation donnant le droit à un nombre d'actions déterminé comme suit : « O / P », O étant la valeur nominale de l'obligation et P égal à 15,0. Les obligations sont automatiquement remboursées en actions, si à compter du 31 décembre 2014, la moyenne mobile sur trois mois du cours en bourse de l'action d'une valeur nominale d'un centime d'euro d'AB Science est supérieure ou égal à 20 euros. Les obligations peuvent faire l'objet d'un remboursement anticipé en numéraire au gré d'AB Science sous certaines conditions. A défaut, les obligations sont remboursables en totalité en numéraire à la septième date anniversaire de la date d'émission à leur valeur nominale.

A la date d'enregistrement du Document de Référence, cet emprunt obligataire a été entièrement converti. En effet (i) 15 obligations de valeur nominale de 100 milliers d'euros ont été converties en actions le 4 septembre 2015 (100.005 actions ordinaires nouvelles ont ainsi été créées d'une valeur nominale d'un centime d'euro et assorties d'une prime d'émission de 14,99 euros par action) et (ii) 85 obligations de valeur nominale de 100 milliers d'euros ont été converties en actions le 18 avril 2016 (566.695 actions ordinaires nouvelles ont ainsi été créées d'une valeur nominale d'un centime d'euro et assorties d'une prime d'émission de 14,99 euros par action).

En 2013, des emprunts obligataires d'un montant total de 12,5 millions d'euros, autorisés par le Conseil d'administration du 24 mai 2013 faisant usage de la délégation donnée par l'Assemblée générale du 30 mars 2012, ont été entièrement souscrits et libérés au début du mois de juin 2013. Les obligations sont convertibles en actions (à tout moment à l'initiative de l'obligataire) ou remboursables par AB Science, sous conditions, en actions ordinaires ou en numéraire ; à défaut, elles sont remboursables en numéraire, à leur valeur nominale, à la septième date anniversaire de la date d'émission.

Ces obligations peuvent être catégorisées selon leurs principales caractéristiques comme suit :

- un premier bloc d'obligations, pour un montant total souscrit de 10.658 milliers d'euros, porte un intérêt annuel moyen de 0,21%, un taux d'intérêt capitalisé de 2,5% (payable uniquement en cas de remboursement à échéance), et un prix de l'action en cas de conversion de 23,53 euros. Par ailleurs, ces obligations peuvent être remboursées par AB Science, en actions ordinaires ou en numéraire, si la moyenne mobile sur trois mois du cours de l'action AB Science est supérieure ou égale à 36,0 euros.
- un deuxième bloc d'obligations, pour un montant total souscrit de 1.850 milliers d'euros, ne porte pas d'intérêt annuel mais porte un taux d'intérêt capitalisé de 2,5% (payable uniquement en cas de remboursement à échéance) et un prix de l'action en cas de conversion de 29,3 euros. Par ailleurs, ces obligations peuvent être remboursées par AB Science, en actions ordinaires ou en numéraire, si la moyenne mobile sur trois ans du cours de l'action AB Science est supérieure ou égale à 28,9 euros.

Sur le bloc de 10.658 milliers d'euros, une obligation de valeur nominale de 145 milliers d'euros a été convertie en actions le 29 octobre 2015. 6.182 actions ordinaires nouvelles ont ainsi été créées d'une valeur nominale d'un centime d'euro et assorties d'une prime d'émission de 23,52 euros par action.

Des résolutions, soumises à l'approbation des actionnaires lors de l'assemblée générale extraordinaire convoquée le 9 décembre 2016, ont notamment pour objet de modifier les termes et conditions des obligations convertibles émises en 2013. Les projets de résolutions sont consultables au bulletin des annonces légales obligatoires.

Avances conditionnées et remboursables

Les avances conditionnées reçues sont destinées à financer des programmes de recherche définis. Ces avances, soumises ou non à intérêts, sont remboursables en cas de succès du programme qui a bénéficié de l'aide. En cas d'échec, elles sont requalifiées en subventions et reprises immédiatement en résultat.

Au 30 juin 2016, les avances remboursables d'AB Science s'élevaient à 9.331 milliers d'euros. Elles sont remboursables, au-delà d'un délai de cinq ans.

10.1.4 Financement par le crédit d'impôt recherche

AB Science est éligible au crédit d'impôt recherche et bénéficie, de par son statut de PME au sens communautaire, du remboursement anticipé de la créance crédit impôt recherche.

Le tableau ci-dessous retrace l'historique des créances d'AB Science au titre du crédit d'impôt recherche depuis le 31 décembre 2013 :

(En milliers d'euros)	30/06/2016	30/06/2015	31/12/2015	31/12/2014	31/12/2013
Crédit d'impôt recherche	3.894	2.416	5.486	4.124	4.716

10.2 SOURCES ET MONTANTS DES FLUX DE TRESORERIE

10.2.1 Flux de trésorerie générés par l'activité

La consommation de trésorerie liée aux activités opérationnelles pour les exercices clos les 31 décembre 2013, 2014 et 2015 s'est élevée à, respectivement, 12.835 milliers d'euros, 14.158 milliers d'euros, 23.155 milliers d'euros, soit une augmentation de 63,5% entre les deux derniers exercices. La consommation de trésorerie liée aux activités opérationnelles pour les semestres clos les 30 juin 2015 et 2016 s'est élevée à, respectivement, 13.059 milliers d'euros et 18.004 milliers d'euros, soit une augmentation de 37,9%.

L'évolution des flux de trésorerie est proportionnelle à l'évolution des charges opérationnelles détaillée à la section 10.2.1 du Document de Référence.

10.2.2 Flux de trésorerie liés aux opérations d'investissement

La consommation de trésorerie liée aux opérations d'investissement concerne essentiellement l'acquisition et la cession d'actifs financiers, en fonction de leur arrivée à maturité. Il est à noter que les frais de recherche et développement n'ont pas d'impact sur les flux de trésorerie liés aux opérations d'investissement, celles-ci étant reflétées au niveau de la trésorerie d'exploitation.

La consommation de trésorerie liée aux investissements pour les exercices clos les 31 décembre 2013, 2014 et 2015 était de, respectivement, 6.934 milliers d'euros, (1.469) milliers d'euros et (722) milliers d'euros. La trésorerie nette liée aux investissements pour les semestres clos les 30 juin 2015 et 2016 était de, respectivement, (2.287) milliers d'euros et (5.693) milliers d'euros.

Le tableau ci-dessous retrace l'historique des flux de trésorerie liés aux opérations d'investissement :

(En milliers d'euros)	30/06/2016	30/06/2015	31/12/2015	31/12/2014	31/12/2013
Acquisitions d'immobilisations	(210)	(291)	(618)	(663)	(433)
Cessions d'immobilisations corporelles et incorporelles	0	0	0	0	0
Acquisitions d'actifs financiers	0	(8 000)	(6 000)	(6 076)	(4 500)
Produits de cession d'actifs financiers	6.000	5.981	5.981	5.230	11.671
Variation des prêts et avances consentis	0	0	0	0	0
Intérêts financiers reçus / (versés)	(98)	24	(84)	41	195
Autres flux liés aux opérations d'investissement	0	0	0	0	0
Flux nets de trésorerie liés aux opérations d'investissement	5.693	(2.287)	(722)	(1.469)	6.934

10.2.3 Flux de trésorerie liés aux opérations de financement

Les opérations de financement ont permis de dégager une trésorerie de respectivement 21.068 milliers d'euros, 1.945 milliers d'euros, 26.425 milliers d'euros, 19.301 milliers d'euros et 15.600 milliers d'euros pour les exercices clos les 31 décembre 2013, 2014 et 2015 et pour les semestres clos les 30 juin 2015 et 2016.

Le tableau ci-dessous retrace l'historique des flux de trésorerie liés aux opérations de financement :

(En milliers d'euros)	30/06/2016	30/06/2015	31/12/2015	31/12/2014	31/12/2013
Dividendes versés					
Augmentation (Réduction) de capital	15.743	16.210	23.620	59	0
Emission d'emprunts et encaissements d'avances conditionnées	0	3.376	3.376	2.464	9.842
Remboursements d'emprunts et d'avances conditionnées	(144)	(285)	(571)	(578)	12.508
Autres flux liés aux opérations de financement	0	0	0	0	1.282
Flux nets de trésorerie liés aux opérations de financement	15.600	19.301	26.425	1.945	21.068

10.3 SOURCES DE FINANCEMENT ATTENDUES

Au 30 juin 2016, le montant de la trésorerie et équivalents d'AB Science était de 18.989 milliers d'euros, pour une consommation de trésorerie liée aux activités opérationnelles et aux activités d'investissement de 12.311 milliers d'euros. Depuis le 30 juin 2016, AB Science est dans l'attente de recevoir un montant total de 5.576 milliers d'euros sous la forme de remboursement du crédit d'impôt recherche, subventions et avances remboursables. AB Science a également levé 16.563 milliers d'euros via des tirages sur le PACEO mis en place avec la Société Générale (voir section 10.1.2 du Document de Référence).

AB Science anticipe une consommation de trésorerie plus élevée en 2016 qu'en 2015, principalement en raison de l'accroissement des dépenses opérationnelles sur l'exercice en cours.

Cependant, AB Science estime disposer d'un fonds de roulement net suffisant pour faire face à ses obligations (telles que notamment détaillées à la section 5.2.5 du Document de Référence) et à ses besoins de trésorerie d'exploitation a minima pour les douze prochains mois (voir la section 4.3 du Document de Référence).

CHAPITRE 11. RECHERCHE ET DEVELOPPEMENT, BREVETS, LICENCES, MARQUES ET NOMS DE DOMAINE

Le succès commercial d'AB Science dépend, au moins en partie, de sa capacité à obtenir des brevets en France, en Europe, aux Etats-Unis et ailleurs dans le monde, pour assurer la protection de ses technologies et des produits qui en découlent.

AB Science a donc pour politique de rechercher, à chaque fois que cela est possible, la protection de ses technologies et produits et leurs applications.

L'évolution des charges de recherches et développement est présentée à la section 9.2.1 du Document de Référence.

11.1 BREVETS ET DEMANDES DE BREVETS

Conformément à sa stratégie visant à protéger ses technologies et ses produits en développement, AB Science a déposé et continue de déposer de nombreuses demandes de brevets pour couvrir les différents aspects de son activité, ceci en cohérence avec son projet économique dans le domaine des inhibiteurs de tyrosines kinases (IPK). Dans cette approche, AB Science protège séquentiellement dans le temps ses nouveaux IPK en fonction de leurs potentiels et au moment jugé opportun.

Par ailleurs, si nécessaire, et en fonction de l'importance stratégique d'un IPK donné, AB Science continue de déposer des demandes de brevets supplémentaires, ceci afin de disposer de plusieurs brevets susceptibles de maximiser la protection d'un même projet d'envergure.

Enfin, AB Science entend également étendre la protection de ses IPK en cours de développement cliniques par le dépôt de nouvelles demandes de brevets si cela est opportun. De même, AB Science entend déposer dans les délais légaux des demandes de Certificats Complémentaires de Protection (CCP) dès l'obtention d'Autorisations de Mise sur le Marché (AMM) délivrées par l'EMA ou la FDA par exemple.

Plusieurs brevets portant sur des molécules, y compris celui couvrant le *masitinib*, essentiels pour protéger les activités d'AB Science, sont actuellement délivrés ou en instance d'examen dans de nombreux pays, notamment aux Etats-Unis et en Europe. Ce portefeuille pourra être complété par de nouvelles demandes de brevets déposées par AB Science.

Les tableaux ci-dessous présentent la situation juridique des portefeuilles de brevets couvrant les molécules chimiques d'AB Science.

Brevet WO 2004/014903 intitulé « 2-(3-aminoaryl)amino-4-aryl-thiazoles and their use as c-kit inhibitors »						
Pays	N° de dépôt	Date de dépôt	N° de délivrance	Date de délivrance	Date d'expiration	Statut
Albanie	03 784 419.8	31/07/2003	E 1 525 200	10/10/2007	31/07/2023	En vigueur
Autriche	03 784 419.8	31/07/2003	E 1 525 200	10/10/2007	31/07/2023	En vigueur
Australie	2003253195	31/07/2003	2003253195	09/09/2010	31/07/2023	En vigueur
Belgique	03 784 419.8	31/07/2003	E 1 525 200	10/10/2007	31/07/2023	En vigueur
Bulgarie	03 784 419.8	31/07/2003	E 1 525 200	10/10/2007	31/07/2023	En vigueur
Brésil	PI0313165-3	31/07/2003			31/07/2023	En vigueur
Canada	2 494 695	31/07/2003	2 494 695	05/04/2011	31/07/2023	En vigueur
Suisse	03 784 419.8	31/07/2003	E 1 525 200	10/10/2007	31/07/2023	En vigueur
Chine	03823145.X	31/07/2003	ZL03823145.X	27/05/2009	31/07/2023	En vigueur
Chypre	03 784 419.8	31/07/2003	E 1 525 200	10/10/2007	31/07/2023	En vigueur
République Tchèque	03 784 419.8	31/07/2003	E 1 525 200	10/10/2007	31/07/2023	En vigueur
Allemagne	03 784 419.8	31/07/2003	E 1 525 200	10/10/2007	31/07/2023	En vigueur
Danemark	03 784 419.8	31/07/2003	E 1 525 200	10/10/2007	31/07/2023	En vigueur
Estonie	03 784 419.8	31/07/2003	E 1 525 200	10/10/2007	31/07/2023	En vigueur
Procédure européenne	03 784 419.8	31/07/2003	E 1 525 200	10/10/2007	31/07/2023	En vigueur
Espagne	03 784 419.8	31/07/2003	E 1 525 200	10/10/2007	31/07/2023	En vigueur
Finlande	03 784 419.8	31/07/2003	E 1 525 200	10/10/2007	31/07/2023	En vigueur

Brevet WO 2004/014903 intitulé « 2-(3-aminoaryl)amino-4-aryl-thiazoles and their use as c-kit inhibitors »

Pays	N° de dépôt	Date de dépôt	N° de délivrance	Date de délivrance	Date d'expiration	Statut
France	03 784 419.8	31/07/2003	E 1 525 200	10/10/2007	31/07/2023	En vigueur
Royaume-Uni	03 784 419.8	31/07/2003	E 1 525 200	10/10/2007	31/07/2023	En vigueur
Grèce	03 784 419.8	31/07/2003	E 1 525 200	10/10/2007	31/07/2023	En vigueur
Hong-Kong	06102936.7	07/03/2006	HK1084382	10/10/2007	31/07/2023	En vigueur
Hongrie	03 784 419.8	31/07/2003	E 1 525 200	10/10/2007	31/07/2023	En vigueur
Irlande	03 784 419.8	31/07/2003	E 1 525 200	10/10/2007	31/07/2023	En vigueur
Israël	166528	31/07/2003	166528	29/06/2010	31/07/2023	En vigueur
Inde	365/DELNP/2005	31/07/2003	240219	29/04/2010	31/07/2023	En vigueur
Italie	03 784 419.8	31/07/2003	E 1 525 200	10/10/2007	31/07/2023	En vigueur
Japon	2004-527232	31/07/2003	4 726 486	22/04/2011	31/07/2023	En vigueur
Corée Du Sud	10-2005-7001919	31/07/2003	1036866	18/05/2011	31/07/2023	En vigueur
Lituanie	03 784 419.8	31/07/2003	E 1 525 200	10/10/2007	31/07/2023	En vigueur
Luxembourg	03 784 419.8	31/07/2003	E 1 525 200	10/10/2007	31/07/2023	En vigueur
Lettonie	03 784 419.8	31/07/2003	E 1 525 200	10/10/2007	31/07/2023	En vigueur
Monaco	03 784 419.8	31/07/2003	E 1 525 200	10/10/2007	31/07/2023	En vigueur
Macédoine	03 784 419.8	31/07/2003	E 1 525 200	10/10/2007	31/07/2023	En vigueur
Mexique	PA/A/2005/001277	31/07/2003	257631	03/06/2008	31/07/2023	En vigueur
Pays-Bas	03 784 419.8	31/07/2003	E 1 525 200	10/10/2007	31/07/2023	En vigueur
Norvège	20051115	31/07/2003	330608	23/05/2011	31/07/2023	En vigueur
Nouvelle-Zélande	538490	31/07/2003	538490	05/04/2013	31/07/2023	En vigueur
Portugal	03 784 419.8	31/07/2003	E 1 525 200	10/10/2007	31/07/2023	En vigueur
Roumanie	03 784 419.8	31/07/2003	E 1 525 200	10/10/2007	31/07/2023	En vigueur
Suède	03 784 419.8	31/07/2003	E 1 525 200	10/10/2007	31/07/2023	En vigueur
Slovénie	03 784 419.8	31/07/2003	E 1 525 200	10/10/2007	31/07/2023	En vigueur
Slovaquie	03 784 419.8	31/07/2003	E 1 525 200	10/10/2007	31/07/2023	En vigueur
Turquie	03 784 419.8	31/07/2003	2007/08703	10/10/2007	31/07/2023	En vigueur
Etats-Unis	10/632 101	01/08/2003	7 423 055	09/09/2008	01/08/2023	En vigueur
Etats-Unis	13/016 100	31/07/2003	8 450 302	28/05/2013	31/07/2023	En vigueur
Etats-Unis	13/015 664	31/07/2003	8 835 435	16/09/2014	31/07/2023	En vigueur
Etats-Unis	14/089 946	31/07/2003	8 993 573	31/03/2015	31/07/2023	En vigueur
Afrique Du Sud	2005/01331	31/07/2003	2005/01331	30/11/2005	31/07/2023	En vigueur

Brevet WO 2011/086085 intitulé « Thiazole and Oxazole kinase inhibitors »

Pays	N° de dépôt	Date de dépôt	N° de délivrance	Date de délivrance	Date d'expiration	Statut
Argentine	20110100088	12/01/2011			12/01/2031	En vigueur
Australie	2011206621	12/01/2011	2011206621	29/07/2016	12/01/2031	En vigueur
Belgique	11 702 802.7	12/01/2011	E 2 523 952	04/03/2015	12/01/2031	En vigueur
Brésil	br1120120172352	12/01/2011			12/01/2031	En vigueur
Canada	2 786 800	12/01/2011			12/01/2031	En vigueur
Suisse	11 702 802.7	12/01/2011	E 2 523 952	04/03/2015	12/01/2031	En vigueur
Chine	201180013642.X	12/01/2011	ZL201180013642.X	03/02/2016	12/01/2031	En vigueur
Allemagne	11 702 802.7	12/01/2011	60 2011 014 306.9	04/03/2015	12/01/2031	En vigueur
Procédure eurasienne	201290600	12/01/2011	022188	30/11/2015	12/01/2031	En vigueur
Procédure européenne	11 702 802.7	12/01/2011	E 2 523 952	04/03/2015	12/01/2031	En vigueur
Espagne	11 702 802.7	12/01/2011	E 2 523 952	04/03/2015	12/01/2031	En vigueur
France	11 702 802.7	12/01/2011	E 2 523 952	04/03/2015	12/01/2031	En vigueur
Royaume-Uni	11 702 802.7	12/01/2011	E 2 523 952	04/03/2015	12/01/2031	En vigueur
Hong-Kong	13104248.7	08/04/2013	HK1177205	30/10/2015	12/01/2031	En vigueur
Indonésie	W- 00201202779	12/01/2011			12/01/2031	En vigueur
Irlande	11 702 802.7	12/01/2011	E 2 523 952	04/03/2015	12/01/2031	En vigueur
Israël	220863	12/01/2011			12/01/2031	En vigueur
Inde	6112/DELNP/2012	12/01/2011			12/01/2031	En vigueur
Italie	11 702 802.7	12/01/2011	502015000015856	04/03/2015	12/01/2031	En vigueur
Japon	2012-548414	12/01/2011	5 734 313	24/04/2015	12/01/2031	En vigueur
Corée Du Sud	10-2012-7018016	12/01/2011			12/01/2031	En vigueur
Mexique	MX/A/2012/008083	12/01/2011	325876	01/12/2014	12/01/2031	En vigueur
Nouvelle-Zélande	601143	12/01/2011	601143	03/02/2015	12/01/2031	En vigueur
Russie (Fédération)	201290600	12/01/2011	022188	30/11/2015	12/01/2031	En vigueur
Thaïlande	1201003507	12/01/2011			12/01/2031	En vigueur
Taiwan	100101108	12/01/2011	I523852	01/03/2016	12/01/2031	En vigueur
Etats-Unis	13/521 676	12/01/2011	8 962 665	24/02/2015	09/06/2031	En vigueur
Afrique Du Sud	2012/05152	12/01/2011	2012/05152	23/12/2013	12/01/2031	En vigueur

Brevet WO 2005/040139 intitulé « 2-Aminoaryloxazole compounds for the treatment of diseases »						
Pays	N° de dépôt	Date de dépôt	N° de délivrance	Date de délivrance	Date d'expiration	Statut
Etats-Unis	10/576267	22/10/2004	7,718,676	18/05/2010	22/10/2024	En vigueur
Etats-Unis	12/654957	22/10/2004	8,110,591	07/02/2012	22/10/2024	En vigueur
Suisse	04 791 783.6	22/10/2004	E 1 684 750	28/04/2010	22/10/2024	En vigueur
Allemagne	04 791 783.6	22/10/2004	60 2004 026 905.0	28/04/2010	22/10/2024	En vigueur
Procédure européenne	04 791 783.6	22/10/2004	E 1 684 750	28/04/2010	22/10/2024	En vigueur
Espagne	04 791 783.6	22/10/2004	E 1 684 750	28/04/2010	22/10/2024	En vigueur
France	04 791 783.6	22/10/2004	E 1 684 750	28/04/2010	22/10/2024	En vigueur
Royaume-Uni	04 791 783.6	22/10/2004	E 1 684 750	28/04/2010	22/10/2024	En vigueur
Italie	04 791 783.6	22/10/2004	E 1 684 750	28/04/2010	22/10/2024	En vigueur

Brevet WO 2013/014170 intitulé « Oxazole and Thiazole derivatives as selective protein kinase inhibitors »						
Pays	N° de dépôt	Date de dépôt	N° de délivrance	Date de délivrance	Date d'expiration	Statut
Australie	2012288900	24/07/2012			24/07/2032	En vigueur
Canada	2,840,029	24/07/2012			24/07/2032	En vigueur
Suisse	12 741 307.8	24/07/2012	E 2 736 904	16/03/2016	24/07/2032	En vigueur
Chine	201280037457.9	24/07/2012	ZL 201280037457.9	24/08/2016	24/07/2032	En vigueur
Allemagne	12 741 307.8	24/07/2012	60 2012 015 675.9	16/03/2016	24/07/2032	En vigueur
Procédure européenne	12 741 307.8	24/07/2012	E 2 736 904	16/03/2016	24/07/2032	En vigueur
Espagne	12 741 307.8	24/07/2012	E 2 736 904	16/03/2016	24/07/2032	En vigueur
France	12 741 307.8	24/07/2012	E 2 736 904	16/03/2016	24/07/2032	En vigueur
Royaume-Uni	12 741 307.8	24/07/2012	E 2 736 904	16/03/2016	24/07/2032	En vigueur
Irlande	12 741 307.8	24/07/2012	E 2 736 904	16/03/2016	24/07/2032	En vigueur
Israël	230504	24/07/2012			24/07/2032	En vigueur
Inde	10837/DELNP/2013	24/07/2012			24/07/2032	En vigueur
Italie	12 741 307.8	24/07/2012	502016000059428	16/03/2016	24/07/2032	En vigueur
Corée Du Sud	10-2013-7034946	24/07/2012			24/07/2032	En vigueur
Russie (Fédération)	2014107463	24/07/2012			24/07/2032	En vigueur
Etats-Unis	14/234 935	24/07/2012	9 168 245	27/10/2015	24/07/2032	En vigueur

Demande de Brevet WO 2015/144614 intitulé « Diazaspiroalkaneone substituted oxazole derivatives as spleen tyrosine kinase inhibitors »				
Pays	N° de dépôt	Date de dépôt	Date d'expiration	Statut
Australie	2015238546	23/03/2015	23/03/2035	En vigueur
Brésil	BR 11 2016 021947 3	23/03/2015	23/03/2035	En vigueur
Canada	PCT/EP2015056047	23/03/2015	23/03/2035	En vigueur
Chili	2016-02322	23/03/2015	23/03/2035	En vigueur
Chine				En vigueur
Procédure européenne	15 711 211.1	23/03/2015	23/03/2035	En vigueur
Indonésie	P-00201606318	23/03/2015	23/03/2035	En vigueur
Israël	PCT/EP2015056047	23/03/2015	23/03/2035	En vigueur
Inde	201617031036	23/03/2015	23/03/2035	En vigueur
Japon	PCT/EP2015056047	23/03/2015	23/03/2035	En vigueur
Corée Du Sud	10-2016-7027908	23/03/2015	23/03/2035	En vigueur
Mexique	MX/a/2016/012460	23/03/2015	23/03/2035	En vigueur
Malaisie	PI 2016703462	23/03/2015	23/03/2035	En vigueur
Nouvelle-Zélande	724073	23/03/2015	23/03/2035	En vigueur
Philippines	12016501797	23/03/2015	23/03/2035	En vigueur
Russie (Fédération)	2016139031	23/03/2015	23/03/2035	En vigueur
Singapour	11201607525U	23/03/2015	23/03/2035	En vigueur
Thaïlande	1601005517	23/03/2015	23/03/2035	En vigueur
Etats-Unis	15/128,743	23/03/2015	23/03/2035	En vigueur
Procédure internationale	PCT/EP2015056047	23/03/2015	23/03/2035	En vigueur
Afrique Du Sud	2016/06303	23/03/2015	23/03/2035	En vigueur

Brevet WO 2006/106437 intitulé « <i>Substituted Oxazole derivatives and their use as tyrosine kinase inhibitors</i> »						
Pays	N° de dépôt	Date de dépôt	N° de délivrance	Date de délivrance	Date d'expiration	Statut
Australie	2006231929	04/04/2006	2006231929	27/08/2012	04/04/2026	En vigueur
Canada	2603826	04/04/2006	2603826	12/03/2013	04/04/2026	En vigueur
Procédure européenne	06755876.7	04/04/2006	1874305	27/08/2014	04/04/2026	En vigueur
Suisse	06755876.7	04/04/2006	1874305	27/08/2014	04/04/2026	En vigueur
Allemagne	06755876.7	04/04/2006	1874305	27/08/2014	04/04/2026	En vigueur
France	06755876.7	04/04/2006	1874305	27/08/2014	04/04/2026	En vigueur
Royaume-Uni	06755876.7	04/04/2006	1874305	27/08/2014	04/04/2026	En vigueur
Irlande	06755876.7	04/04/2006	1874305	27/08/2014	04/04/2026	En vigueur
Israël	186381	04/04/2006	186381	28/05/2014	04/04/2026	En vigueur
Mexique	a/2007/012392	04/04/2006	317495	24/01/2014	04/04/2026	En vigueur
Nouvelle-Zélande	563097	04/04/2006	563097	05/03/2012	04/04/2026	En vigueur
Russie	2007140864	04/04/2006	2445308	20/03/2012	04/04/2026	En vigueur
Etats-Unis	13/343968	04/04/2006	8,658,659	25/02/2014	04/04/2026	En vigueur

Demande de Brevet WO 2014/202763 intitulé « <i>Benzimidazole derivatives as selective protein kinase inhibitors</i> »				
Pays	N° de dépôt	Date de dépôt	Date d'expiration	Statut
Europe	14732550.0	20/06/2014	20/06/2034	En vigueur
Taiwan	103121276	19/06/2014	20/06/2034	En vigueur
Etats-Unis	14/900008	20/06/2014	20/06/2034	En vigueur
Hong Kong	16110610.1	06/09/2016	20/06/2034	En vigueur

Demande de Brevet WO 2016/124747 intitulé « <i>Compounds with anti-tumoral activity</i> »				
Pays	N° de dépôt	Date de dépôt	Date d'expiration	Statut
Argentine	20160100337	05/02/2016	05/02/2036	En vigueur
Europe	15154028.3	05/02/2015	05/02/2036	En vigueur
PCT	PCT/EP2016/052523	05/02/2016	05/02/2036	En vigueur
Taiwan	105103940	05/02/2016	05/02/2036	En vigueur

AB Science considère que l'ensemble des brevets ou demandes de brevets listés dans le tableau ci-dessus protège, dans un grand nombre de cas, des produits importants pour l'activité d'AB Science et constitue une chimiothèque lui permettant de puiser de nouvelles molécules.

11.1.1 Brevet Thiazoles couvrant le *masitinib* (WO 2004/014903)

A la date d'enregistrement du Document de Référence, AB Science est titulaire de brevets délivrés couvrant le *masitinib* et un certain nombre d'analogues du *masitinib* dans un grand nombre de pays importants, notamment en Europe, aux Etats-Unis, au Japon, en Chine et en Inde.

11.1.2 Autres brevets Oxazoles / Thiazoles couvrant de nouvelles familles chimiques

Pour protéger ses recherches et découvertes de nouvelles molécules chimiques potentiellement actives sur les cibles d'intérêt et plus particulièrement sur les protéines kinases, AB Science continue de déposer des nouveaux brevets (WO 2011/086085, WO 2015/144614, WO 2014/202763 et WO 2016/124747). Le tableau ci-dessus résume la situation de ces demandes de brevets.

D'autre part, AB Science est titulaire en co-propriété avec le CNRS et l'Institut Curie de deux brevets, WO 2005/040139 et WO 2006/106437, délivrés en Europe et aux Etats-Unis couvrant certaines familles de molécules du type oxazole.

11.1.3 Obtention d'autres brevets

De manière générale et quelle que soit l'invention, il n'y a pas de certitude qu'une demande de brevet particulière donnera lieu à un brevet, ni que la portée d'un brevet accordé conférera à AB Science un avantage compétitif ou qu'il ne sera pas contesté ou contourné. On ne peut exclure des modifications de la législation ou de la réglementation sur les brevets dans certains pays qui pourraient éventuellement avoir une incidence sur le portefeuille d'AB Science dans le futur.

11.2 CONTRATS DE COLLABORATION DE RECHERCHE

AB Science a conclu en 2010 des accords de collaboration de recherche et des accords de consortium sur l'amélioration, la prédictivité de l'activité et la sélectivité des inhibiteurs de protéine kinase en oncologie avec Bull, Génomic Vision, Skuld-Tech, le CNRS, l'ENS Cachan, l'INSERM, l'Université René Descartes et l'Institut Paoli Calmettes, dans le cadre d'un programme OSEO-ISI. Ces accords permettront à AB Science d'exploiter les résultats communs relatifs à l'utilisation du *masitinib* ou d'autres IPK.

AB Science a également conclu en 2013 des accords de collaboration de recherche et des accords de consortium sur rôle du mastocyte en neurologie (projet ROMANE) avec Skuld-Tech, l'Institut du cerveau et de la moelle, l'INSERM et le Commissariat à l'énergie atomique et aux énergies alternatives, dans le cadre d'un programme OSEO-ISI. Ces accords permettront à AB Science d'exploiter les résultats communs relatifs à l'utilisation du *masitinib* ou d'autres IPK.

11.3 AUTRES MECANISMES DE PROTECTION

AB Science dispose d'un important savoir-faire dans son domaine d'activité.

AB Science protège sa technologie, son savoir-faire et ses différentes données confidentielles non brevetables en recourant systématiquement à des engagements de confidentialité avec ses employés, ses consultants et certains de ses cocontractants.

De même, afin d'assurer et de dater les connaissances qu'elle acquiert et se protéger au mieux de toute action judiciaire en Europe et aux Etats-Unis dans ce domaine, AB Science dispose de cahiers de laboratoires qui sont gérés selon une procédure conforme aux normes internationales et en particulier aux normes américaines.

11.4 MARQUES

AB Science caractérise sa société et les différentes technologies qu'elle développe par des marques ou noms de domaines qui les identifient.

Les marques et noms de domaines suivants ont été ainsi déposés et protégés dans les classes de produits qu'AB Science a estimées pertinentes :

- la marque « Kinavet », aux Etats-Unis ;
- la marque « Masivet » dans certains pays européens ;
- la marque « AB SCIENCE » ; et
- le nom de domaine « ab-science.com ».

CHAPITRE 12. INFORMATIONS SUR LES TENDANCES

AB Science est une société pharmaceutique qui a pour objectif de développer des médicaments sur des cibles moléculaires de type protéine kinase et sur la cible cellulaire du mastocyte, afin de soigner certains cancers, des pathologies inflammatoires chroniques ainsi que les maladies du système nerveux central.

Depuis le mois d'août 2009, AB Science exploite commercialement le *masitinib*.

Les tendances de marché sont décrites à la section 6.6 du Document de Référence.

Les prochaines étapes de développement sont quant à elles décrites à la section 6.7 du Document de Référence.

Enfin, les incertitudes liées aux perspectives et à l'activité sont décrites au chapitre 4 du Document de Référence.

CHAPITRE 13. PREVISION OU ESTIMATION DU BENEFICE

Néant.

CHAPITRE 14. ORGANES D'ADMINISTRATION, DE DIRECTION ET DE DIRECTION GENERALE

14.1 DIRIGEANTS, ADMINISTRATEURS ET CENSEURS

AB Science est organisée sous la forme d'une société anonyme à Conseil d'administration.

14.1.1 Conseil d'administration

A la date d'enregistrement du Document de Référence, le Conseil d'administration est composé de :

Administrateurs	Durée du mandat	Fonction	Autres mandats et fonctions exercés dans toute société aux cours des cinq dernières années
Alain Moussy 22 bis passage Dauphine 75006 Paris	1 ^{ère} nomination : 11 juillet 2001 (date d'immatriculation d'AB Science) Échéance du mandat : Assemblée générale en 2018 appelée à statuer sur les comptes de l'exercice clos le 31 décembre 2017	Président Directeur Général	Président de l'Association Française pour les initiatives de recherche sur le mastocyte et les mastocytoses. Président de AMY S.A.S.
Patrick Moussy 24 rue Edouard Branly 18000 Bourges	1 ^{ère} nomination : 11 juillet 2001 (date d'immatriculation d'AB Science) Échéance du mandat : Assemblée générale en 2022 appelée à statuer sur les comptes de l'exercice clos le 31 décembre 2021	Administrateur	Ingénieur au sein des Etablissements Blin S.A.S.
Jean-Pierre Kinet 3 Hunt road Lexington MA 02421 (Etats-Unis)	1 ^{ère} nomination : 11 juillet 2001 (date d'immatriculation d'AB Science) Échéance du mandat : Assemblée générale en 2022 appelée à statuer sur les comptes de l'exercice clos le 31 décembre 2021	Administrateur	Professeur de Pathologie, Harvard Medical School. Directeur, Laboratory of Immunology and Allergy, Beth Israel Deaconess Medical Center. Président de iXLife et Vaxon. Membre du Conseil de surveillance de iXCore, iXblue et de iXfund. Administrateur de Pharmaleads.
Brigitte Reverdin 146 route de Chouly 1244 Choulex (Suisse)	1 ^{ère} nomination : 31 août 2015 Échéance du mandat : Assemblée générale en 2017 appelée à statuer sur les comptes de l'exercice clos le 31 décembre 2016	Administrateur indépendant	Directrice de Marketrends Family Office, Genève.
Christine Blondel 178 rue du Faubourg St Honoré 75008 Paris	1 ^{ère} nomination par cooptation : 31 août 2016 Échéance du mandat : Assemblée générale en 2017 appelée à statuer sur les comptes de l'exercice clos le 31 décembre 2016	Administrateur indépendant	Professeur adjointe à l'INSEAD

- **Alain Moussy** est Président Directeur Général d'AB Science depuis le 11 juillet 2001, date d'immatriculation d'AB Science. Son mandat d'administrateur viendra à expiration à l'issue de l'Assemblée générale appelée à statuer sur les comptes de l'exercice clos le 31 décembre 2017. Alain Moussy est ingénieur de formation (ENSTA) et diplômé de Wharton (MBA 1993). Il a été

consultant chez Booz, Allen & Hamilton puis responsable du Corporate Development chez Carrefour. Il est Président de l'AFIRMM, une association de patients souffrant de la mastocytose.

- **Patrick Moussy** est administrateur d'AB Science depuis le 11 juillet 2001, date d'immatriculation d'AB Science. Son mandat d'administrateur viendra à expiration à l'issue de l'Assemblée générale appelée à statuer sur les comptes de l'exercice clos le 31 décembre 2021. Patrick Moussy est ingénieur de formation (ENSCI). Il est actuellement ingénieur au sein de l'Etablissement Blin et pilote instructeur.
- **Jean-Pierre Kinet** est administrateur d'AB Science depuis le 11 juillet 2001, date d'immatriculation d'AB Science. Son mandat d'administrateur viendra à expiration à l'issue de l'Assemblée générale appelée à statuer sur les comptes de l'exercice clos le 31 décembre 2021. Jean-Pierre Kinet est médecin, professeur de Pathologie à Harvard Medical School et directeur du Laboratoire d'Immunologie au Beth Israel Deaconess Medical Center (Boston – USA). Il est membre de plusieurs comités internationaux, dont le panel d'experts du National Institutes of Health (NIH) aux Etats-Unis. Il dispose également d'une large expérience dans la recherche et le développement de molécules. Il est membre du Conseil d'administration de Vaxon.
- **Brigitte Reverdin** est administrateur d'AB Science depuis le 31 août 2015 en remplacement de Guy Paillaud. Son mandat d'administrateur viendra à expiration à l'issue de l'Assemblée générale appelée à statuer sur les comptes de l'exercice clos le 31 décembre 2016. Brigitte Reverdin est ancienne banquière et fondatrice de la société de *consulting* Market Trends.
- **Christine Blondel** est administrateur d'AB Science depuis le 31 août 2016 en remplacement de Christine Placet. Son mandat d'administrateur viendra à expiration à l'issue de l'Assemblée générale appelée à statuer sur les comptes de l'exercice clos le 31 décembre 2016. Christine Blondel, diplômée d'INSEAD (MBA) et de l'Ecole Polytechnique, est professeur adjointe à l'INSEAD, spécialisée en entreprises et structures familiales.

14.1.2 Censeur

A la date d'enregistrement du Document de Référence, l'unique censeur d'AB Science est le suivant :

Nom, prénom	Durée du mandat	Fonction	Autres mandats et fonctions exercés dans toute société au cours des cinq dernières années
Sixto S.A.S., représentée par Bertrand Dumazy	1ère nomination : 27 juin 2014 Échéance du mandat : Assemblée générale en 2019 appelée à statuer sur les comptes de l'exercice clos le 31 décembre 2018	Censeur	Directeur Général Adjoint du groupe Materis et Président de MaterisPaints

- **Bertrand Dumazy** dont le mandat de censeur a été renouvelé lors de l'Assemblée générale du 18 juin 2013, a souhaité transférer ses différents mandats à une personne morale qu'il contrôle, Sixto S.A.S. Bertrand Dumazy est diplômé de l'ESCP Europe et titulaire d'un MBA de la Harvard Business School. Il débute sa carrière en 1994 chez Bain & Company. Il est ensuite Directeur d'investissement chez BC Partners en 1999, avant de fonder la société Constructeo. En 2002, il rejoint le groupe Neopost, où il est Directeur du marketing et de la stratégie. Il devient Président directeur général de Neopost France en 2005, puis Directeur financier du Groupe en 2008. En 2011, il est nommé Président directeur général du groupe Deutsch, leader mondial des connecteurs haute performance, qu'il a dirigé jusqu'à son rachat par TE Connectivity. En 2012, il rejoint le groupe Materis en qualité de Directeur général adjoint, puis Directeur général et enfin Président directeur général de Cromology. Il est nommé Président directeur général du groupe Edenred en octobre 2015 et, en novembre 2015, Président du Conseil de surveillance d'UTA.

14.1.3 Dirigeants

A la date d'enregistrement du Document de Référence, les principaux dirigeants d'AB Science sont les suivants :

Dirigeants	Début des fonctions	Fonction
Alain Moussy	2001 (date d'immatriculation d'AB Science)	Président Directeur Général
Denis Gicquel	2014	Directeur Général Délégué et Pharmacien Responsable
Albert Ahn	2008	Président d'AB Science USA

- **Denis Gicquel** occupait les fonctions de Responsable du développement pharmaceutique au sein d'AB Science depuis le 7 juillet 2014. Il a été nommé le 16 octobre 2014 pharmacien responsable, statut qui lui confère, conformément à l'article R. 5142-33 1° Code de la santé publique, le mandat de Directeur Général Délégué.
- **Albert Ahn** est docteur vétérinaire (spécialisation en médecine interne, Tufts University School of Veterinary Medicine). Albert Ahn est responsable du lancement et des ventes du *masitinib* en santé animale. Alber Ahn a occupé des fonctions opérationnelles chez Hill's Pet Nutrition et Merial, avant de rejoindre Summit VetPharm où il occupait le poste de Directeur Général aux Etats-Unis.

AB Science a opté de ne pas dissocier les fonctions de Président et de Directeur Général, compte tenu du rôle d'Alain Moussy dans la détermination de la stratégie scientifique et opérationnelle d'AB Science.

14.1.4 Déclaration concernant les organes d'administration, de direction et de direction générale

A la connaissance d'AB Science, hormis Patrick Moussy, administrateur et frère d'Alain Moussy, Président Directeur Général d'AB Science, il n'existe aucun lien familial entre les administrateurs, le censeur et les dirigeants d'AB Science.

En outre, à la connaissance d'AB Science :

- aucun administrateur, censeur ou dirigeant n'a fait l'objet d'une condamnation pour fraude prononcée au cours des cinq dernières années ;
- aucun administrateur, censeur ou dirigeant n'a été associé à une faillite, mise sous séquestre ou liquidation au cours des cinq dernières années ;
- aucun administrateur, censeur ou dirigeant n'a fait l'objet d'une incrimination ou sanction publique officielle prononcée par des autorités statutaires ou réglementaires (y compris des organismes professionnels désignés) au cours des cinq dernières années à l'exception de la sanction prononcée le 28 juin 2016 à l'encontre d'Alain Moussy par la Commission de sanctions de l'Autorité des marchés financiers (voir la section 20.5 du Document de Référence) ; et
- aucun administrateur, censeur ou dirigeant n'a été empêché par un tribunal d'agir en qualité de membre d'un organe d'administration, de direction ou de surveillance d'un émetteur ou d'intervenir dans la gestion ou la conduite des affaires d'un émetteur au cours des cinq dernières années.

14.1.5 Comités

Comité scientifique

A la date d'enregistrement du Document de Référence, le Comité scientifique d'AB Science, co-présidé par Jean-Pierre Kinet et Olivier Hermine, comprend les membres suivants :

- **Christian Auclair** est docteur en sciences pharmaceutiques, ancien interne des hôpitaux de Paris, Professeur des universités. Christian Auclair est l'auteur de plus de 120 publications et est titulaire de nombreux brevets dans le domaine de la pharmacologie moléculaire et cellulaire appliquée à la cancérologie et la virologie. Il est directeur du département de biologie de l'Ecole Normale Supérieure de Cachan et a dirigé pendant 15 ans une unité CNRS localisée à l'Institut Gustave Roussy puis à l'ENS de Cachan. Il est cofondateur et directeur des études de l'école doctorale de cancérologie de la faculté de médecine Paris Sud XI. Il a été directeur adjoint du département des sciences de la vie du CNRS de 1996 à 2000.
- **Patrice Dubreuil** est docteur en immunologie, directeur de recherche niveau 1 à l'Inserm (Responsable du laboratoire d'hématopoïèse moléculaire et fonctionnelle), et auteur de 110 publications. Il dispose d'une expertise reconnue dans le domaine de la transduction du signal et les tyrosines kinases.
- **Olivier Hermine** est médecin, professeur d'hématologie à l'Université Paris V-René Descartes et chef du service d'hématologie adulte de l'hôpital Necker à Paris. Il est également responsable d'un groupe de recherches intitulé « Cytokines - Virus - Réponse immune et hématopoïèse normales et pathologiques » au sein de l'unité CNRS-UMR 8147, et auteur de plus de 260 publications scientifiques dans le domaine des maladies du sang. Il est lauréat du prix Jean Bernard 2008.
- **Jean-Pierre Kinet**, dont la biographie figure ci-dessus.

Comité des finances

A la date d'enregistrement du Document de Référence, le Comité des finances, présidé par Christine Placet, comprend les membres suivants :

- **Christine Placet**, dont la biographie figure ci-dessus.
- **Bertrand Dumazy**, dont la biographie figure ci-dessus.

Comité des rémunérations et des nominations

A la date d'enregistrement du Document de Référence, le comité des rémunérations et de nominations, présidé par Brigitte Reverdin, comprend les membres suivants :

- **Brigitte Reverdin**, dont la biographie figure ci-dessus.
- **Matthieu O'Neill** est une personnalité indépendante, ancien associé en charge de département « Benefits » du Groupe Hay en France.

14.2 CONFLITS D'INTERETS AU NIVEAU DES ORGANES D'ADMINISTRATION ET DE DIRECTION GENERALE

A la date d'enregistrement du Document de Référence et à la connaissance d'AB Science, il n'existe pas de conflit actuel ou potentiel entre les intérêts privés des membres du Conseil d'administration d'AB Science et l'intérêt d'AB Science.

De même, AB Science n'a connaissance, à cette même date, d'aucun conflit actuel ou potentiel entre les intérêts privés des membres du Comité scientifique et l'intérêt d'AB Science.

A la connaissance d'AB Science, il n'existe aucun conflit d'intérêts potentiel entre les devoirs, à l'égard d'AB Science, des membres du Conseil d'administration et leurs intérêts privés et/ou d'autres devoirs.

A la connaissance d'AB Science, il n'existe aucune restriction acceptée par les personnes visées à la section 14.1.1 du Document de Référence concernant la cession de leur participation dans le capital d'AB Science.

CHAPITRE 15. REMUNERATION ET AVANTAGES DES MANDATAIRES SOCIAUX

La rémunération totale incluant les avantages de toute nature versée durant l'exercice à chaque mandataire social par AB Science est indiquée ci-après.

Cette rémunération comprend, pour certains membres des organes de direction, une partie fixe et une partie variable, le montant de la partie fixe incluse dans la rémunération totale est le cas échéant signalé.

15.1 SYNTHESE DES REMUNERATIONS, OPTIONS ET ACTIONS GRATUITES DES DIRIGEANTS MANDATAIRES SOCIAUX

Tableau de synthèse des rémunérations et des options et actions attribuées à chaque dirigeant mandataire social (en milliers d'euros)

Alain Moussy, Président Directeur Général	Exercice clos le 31 décembre 2014	Exercice clos le 31 décembre 2015
Rémunérations dues au titre de l'exercice	481	480
Valorisation des options attribuées au cours de l'exercice	0	0
Valorisation des rémunérations variables pluriannuelles attribuées au cours de l'exercice	0	0
Valorisation des actions attribuées gratuitement	0	542
TOTAL	481	1.022
Denis Gicquel, Directeur Général Délégué	Exercice clos le 31 décembre 2014 (rémunération sur six mois)	Exercice clos le 31 décembre 2015
Rémunérations dues au titre de l'exercice	38	83
Valorisation des options attribuées au cours de l'exercice	0	1
Valorisation des rémunérations variables pluriannuelles attribuées au cours de l'exercice	0	0
Valorisation des actions attribuées gratuitement	0	1
TOTAL	38	84

15.2 REMUNERATION DES DIRIGEANTS MANDATAIRES SOCIAUX

Alain Moussy ne perçoit pas de rémunération au titre de son mandat de Président Directeur Général.

Alain Moussy occupe depuis janvier 2004 la fonction de Directeur Scientifique et a donc un contrat de travail à ce titre. En effet, Alain Moussy supervise toutes les activités de recherche et de développement clinique d'AB Science.

Alain Moussy bénéficie, au titre de son contrat de travail, d'une rémunération validée par le Conseil d'administration.

Les rémunérations de Denis Gicquel lui sont versées au titre de son contrat de travail en tant que pharmacien responsable. Ce statut de pharmacien responsable lui confère, conformément à l'article R. 5142-33 1° du Code de la santé Publique, le mandat du Directeur Général Délégué.

Tableau récapitulatif des rémunérations de chaque dirigeant mandataire social

Alain Moussy	Exercice clos le 31 décembre 2014		Exercice clos le 31 décembre 2015	
	Montants dus	Montants versés	Montants dus	Montants versés
Rémunération fixe :				
- salaire de base	208.953	208.953	208.953	208.953
- prime d'ancienneté	191.700	191.700	191.700	191.700
	17.253	17.253	17.253	17.253
Rémunération variable annuelle :	238.774	18.774	239.020	166.020
- prime d'intéressement	18.774	18.774	19.020	19.020
- prime sur objectif (*)	220.000	Néant	220.000	147.000
Rémunération variable pluriannuelle	Néant	Néant	Néant	Néant
Rémunération exceptionnelle (**)	24.400	23.600	23.200	24.400
Jetons de présence	Néant	Néant	Néant	Néant
Avantages en nature (***)	9.112	9.112	8.664	8.664
TOTAL	481.239	260.439	479.837	408.037

Denis Gicquel	Exercice clos le 31 décembre 2014 (six mois)		Exercice clos le 31 décembre 2015	
	Montants dus	Montants versés	Montants dus	Montants versés
Rémunération fixe :				
- salaire de base	28.966	28.966	66.620	66.620
- prime d'ancienneté	Néant	Néant	Néant	Néant
Rémunération variable :	8.987	3.244	16.459	20.049
- prime d'intéressement	5.787	3.244	13.259	13.649
- prime sur objectif (*)	3.200	Néant	3.200	6.400
Rémunération variable pluriannuelle	Néant	Néant	Néant	Néant
Rémunération exceptionnelle	Néant	Néant	Néant	Néant
Jetons de présence	Néant	Néant	Néant	Néant
Avantages en nature	Néant	Néant	Néant	Néant
TOTAL	37.953	32.210	83.079	86.669

(*) Pour les exercices clos les 31 décembre 2014 et 2015, les primes sur objectifs d'Alain Moussy et de Denis Gicquel étaient principalement fonction du nombre de phases 3 conduites par AB Science passant avec succès une analyse de futilité par le comité indépendant de revue de données mis en place pour chacune de ces phases 3. Pour Alain Moussy et Denis Gicquel, des plafonds de respectivement 220 et 3,2 milliers d'euros étaient prévus.

(**) La rémunération exceptionnelle pour les exercices clos les 31 décembre 2014 et 2015 a récompensé les efforts déployés par le Président Directeur Général et le Directeur Scientifique compte tenu du développement des programmes de recherches du masitinib.

(***) Les avantages en nature correspondent à la mise à disposition d'un véhicule de fonction ainsi que la prise en charge par AB Science de cotisation à un régime d'assurance chômage par Alain Moussy.

15.3 REMUNERATION DES MANDATAIRES SOCIAUX NON DIRIGEANTS

Les administrateurs d'AB Science ne sont pas rémunérés pour leur mandat d'administrateur. Des bons de souscription d'actions, détaillés à la section 15.6 du Document de Référence, leur ont été attribués.

15.4 OPTIONS DE SOUSCRIPTION OU D'ACHAT D'ACTIONS ATTRIBUEES A CHAQUE DIRIGEANT MANDATAIRE SOCIAL

Options de souscription ou d'achat d'actions attribuées durant l'exercice clos le 31 décembre 2015 à chaque dirigeant mandataire social						
Dirigeant mandataire social	N° plan et date de plan	Nature des options (achat ou souscription)	Valorisation des options (en milliers d'euros)	Nombre d'options attribuées durant l'exercice clos le 31 décembre 2015	Prix d'exercice (en euros)	Période d'exercice
Alain Moussy	Néant	Néant	Néant	Néant	Néant	Néant
Denis Gicquel	N° plan : SO6C Date du plan : 24/04/15	souscription	1	2.000	15,8	24/04/2019 au 23/04/2025

Options de souscription ou d'achat d'actions levées durant l'exercice clos le 31 décembre 2015 par chaque dirigeant mandataire social			
Dirigeant mandataire social	N° plan et date de plan	Nombre d'options levées durant l'exercice clos le 31 décembre 2015	Prix d'exercice
Alain Moussy	Néant	Néant	Néant
Denis Gicquel	Néant	Néant	Néant

15.5 ACTIONS GRATUITES ATTRIBUEES A CHAQUE DIRIGEANT MANDATAIRE SOCIAL

Actions de préférence gratuites attribuées à chaque dirigeant mandataire social durant l'exercice clos le 31 décembre 2015							
Dirigeant mandataire social	Date d'octroi par le Conseil d'administration	Nombre d'actions gratuites de préférence attribuées durant l'exercice	Date d'acquisition	Date de disponibilité	Valorisation des actions (en milliers d'euros)	Maturité du plan	Conditions de performance (*)
Alain Moussy	16/12/2015	24.734	16/12/2016	16/12/2020	542	16/12/2020	Oui
Denis Gicquel	16/12/2015	34	16/12/2016	16/12/2020	1	16/12/2020	Oui
TOTAL	-	24.768			546		-

(*) Les conditions de performance sont précisées à la section 21.1.11 du Document de Référence.

Au cours des exercices clos les 31 décembre 2014 et 2015, aucune action gratuite attribuée aux dirigeants mandataires sociaux n'est devenue disponible.

15.6 HISTORIQUE DES ATTRIBUTIONS D'OPTIONS DE SOUSCRIPTION OU D'ACHAT D'ACTIONS, DE BSA ET DE BCE

Le tableau figurant ci-dessous présente l'historique, au 31 décembre 2015, des attributions d'options de souscription ou d'achat d'actions et de bons de souscription d'actions (BSA) encore en circulation à la date d'enregistrement du Document de Référence, aux mandataires sociaux et dirigeants mandataires sociaux.

Historique des attributions d'options de souscription d'actions et de BSA						
Plan	BSA4	BSA7	BSA2014A	BSAR	BSA2014B	SO6C
Date d'Assemblée générale	26/12/2008	30/03/2012	27/06/2014	27/06/2014	27/06/2014	18/06/2013
Date du Conseil d'administration	26/12/2008	30/08/2012	29/08/2014	01/11/2014	31/08/2015	24/04/2015
Nombre total d'actions pouvant être souscrites, dont par :	85.000	76.112	84.000	1.647.024	28.000	79.940
Alain Moussy	0	0	0	1.617.614	0	0
Jean-Pierre Kinet	85.000	76.112	14.000	0	0	0
Sixto S.A.S.	0	0	14.000	0	0	0
Brigitte Reverdin	0	0	0	0	14.000	0
Christine Placet	0	0	0	0	14.000	0
Patrick Moussy	0	0	14.000	0	0	0
Denis Gicquel	0	0	0	0	0	2.000
Lors de la réalisation de la 1 ^{ère} condition d'exercice						
Point de départ d'exercice	26/12/2009	30/08/2016	29/08/2015		01/09/2016	24/04/2019
Date d'expiration	26/12/2018	30/08/2022	29/08/2021	29/08/2021	01/09/2021	23/04/2025
Prix d'exercice par action (en euros)	7,68	12,50	10,03	8,92	4,41	15,8
Modalités d'exercice	Détaillées à la section 21.1.8 du Document de Référence					
Nombre d'actions souscrites à la date d'enregistrement du Document de Référence	0	0	0	0	0	0
Nombre de bons annulés ou caducs	0	0	0	0	0	4.850
Bons restant en fin d'exercice	5	76.112	42.000	1.647.024	28.000	75.090

Le tableau figurant ci-dessous présente l'historique, au 31 décembre 2015, des attributions de bons de souscription de parts de créateurs d'entreprise (BCE) encore en circulation à la date d'enregistrement du Document de Référence, à Alain Moussy, seul bénéficiaire de BCE parmi les mandataires sociaux.

Historique des attributions de BCE								
Plan	BCE2007A	BCE2007B	BCE2008A	BCE2008B	BCE2008C	BCE2010A	BCE2012	BCE2013
Date d'Assemblée générale	21/12/2007	21/12/2007	26/12/2008	26/12/2008	26/12/2008	31/12/2009	30/03/2012	30/03/2012
Date du Conseil d'administration	17/06/2008	16/12/2008	13/01/2009	13/01/2009	19/11/2009	03/02/2010	30/08/2012	22/04/2013
Nombre total d'actions pouvant être souscrites, dont par :	2.097.000	379.000	541.000	220.000	123.000	28.784	1.902.792	25.580
Alain Moussy	906.000	288.000	235.000	220.000	123.000	28.784	1.902.792	25.580
Point de départ d'exercice	17/06/2009	16/12/2009	13/01/2010	13/01/2010	19/11/2010	03/02/2011	30/08/2016	22/04/2017
Date d'expiration	21/12/2017	21/12/2017	26/12/2018	26/12/2018	26/12/2018	31/12/2019	30/08/2022	22/04/2023
Prix d'exercice par action (en euros)	7,68	7,68	7,68	7,68	7,68	12,28	12,50	18,74
Modalités d'exercice	Détaillées à la section 21.1.9 du Document de Référence							
Nombre d'actions souscrites à la date d'enregistrement du Document de Référence	0	0	0	0	0	0	0	0
Nombre d'actions qui auraient pu être souscrites sur exercice de BCE annulés ou caducs	0	0	0	73.000	0	0	0	0

Nombre d'actions pouvant être exercées sur exercices des BCE restant en fin d'exercice	906.000	288.000	235.000	147.000	123.000	28.784	1.902.792	25.580
--	---------	---------	---------	---------	---------	--------	-----------	--------

15.7 OPTIONS DE SOUSCRIPTION OU D'ACHAT D'ACTIONS CONSENTIES AUX DIX PREMIERS SALARIES NON MANDATAIRES SOCIAUX ATTRIBUTAIRES ET OPTIONS LEVEES PAR CES DERNIERS

Options de souscription ou d'achat d'actions consenties aux dix premiers salariés non mandataires sociaux attributaires et options levées par ces derniers	Nombre total d'options attribuées / d'actions souscrites ou achetées	Prix moyen pondéré (euros)
Options consenties, durant l'exercice clos le 31 décembre 2015, par l'émetteur et toute société comprise dans le périmètre d'attribution des options, aux dix salariés de l'émetteur et de toute société comprise dans ce périmètre, dont le nombre d'options ainsi consenties est le plus élevé (information globale)	47.587	15,35
Options détenues sur l'émetteur et les sociétés visées précédemment, levées, durant l'exercice clos le 31 décembre 2015, par les dix salariés de l'émetteur et de ces sociétés, dont le nombre d'options ainsi achetées ou souscrites est le plus élevé (information globale)	14.481	6,41

15.8 HISTORIQUE DES ATTRIBUTIONS GRATUITES D'ACTIONS

Historique des attributions gratuites d'actions	
Information sur les actions attribuées gratuitement	
Date d'assemblée	09/12/2015
Date d'octroi par le Conseil d'administration	16/12/2015
Nombre total d'options attribuées gratuitement, dont le nombre attribué à :	33.999
Alain Moussy	24.734
Denis Gicquel	34
Date d'acquisition des actions	16/12/2016
Date de fin de période de conservation	16/12/2020
Nombre d'actions souscrites à la date d'enregistrement du Document de Référence	0
Nombre cumulé d'actions annulées ou caduques	0
Actions attribuées gratuitement restantes en fin d'exercice	33.999

Les modalités de conversion des actions gratuites de préférence sont détaillées à la section 21.1.11 du Document de Référence.

15.9 CONDITIONS DE REMUNERATION ET AUTRES AVANTAGES CONSENTIS AUX DIRIGEANTS MANDATAIRES SOCIAUX

Dirigeants mandataires sociaux	Contrat de travail		Régime de retraite supplémentaire		Indemnités ou avantages dus ou susceptibles d'être dus à raison de la cessation ou du changement de fonctions		Indemnités relatives à une clause de non concurrence	
	Oui	Non	Oui	Non	Oui	Non	Oui	Non
Alain Moussy	X			X		X		X
Fonction : Président Directeur Général								
Date début mandat : 11/07/2001								
Date fin mandat : Assemblée générale en 2018 appellée à statuer sur les compte de l'exercice clos le 31 décembre 2017								
Denis Gicquel		X		X		X		X
Fonction : Directeur Général Délégué								
Date début mandat : 17/10/14								
Date fin mandat : 17/10/2017								

15.10 SOMMES PROVISIONNEES PAR AB SCIENCE AUX FINS DE VERSEMENT DE PENSIONS, DE RETRAITES OU D'AUTRES AVANTAGES AU PROFIT DES ADMINISTRATEURS ET DIRIGEANTS

AB Science a constitué des provisions pour indemnités de départs en retraite.

Le passif éventuel représentant le montant des indemnités de départ concernant les dirigeants au 31 décembre 2015, calculé en application de la convention collective et de l'ancienneté, hors charges sociales s'élèvent à 84,0 milliers d'euros.

AB Science verse les cotisations de retraite chaque mois à des organismes qui assureront le versement des pensions aux salariés lorsqu'ils seront en retraite (régime à cotisations définies).

AB Science cotise par ailleurs depuis 2009 à un régime d'assurance chômage pour Alain Moussy.

CHAPITRE 16. FONCTIONNEMENT DES ORGANES D'ADMINISTRATION ET DE DIRECTION

16.1 DIRECTION D'AB SCIENCE – CONSEIL D'ADMINISTRATION

AB Science est une société anonyme à Conseil d'administration.

16.1.1 Composition du Conseil d'administration

La composition du Conseil d'administration est détaillée à la section 14.1 du Document de Référence.

Aucun administrateur élu par les salariés ne siège au Conseil d'administration.

La cooptation de Christine Blondel, en remplacement de Christine Placet, devra être ratifiée lors de la prochaine Assemblée générale d'AB Science.

16.1.2 Fonctionnement du Conseil d'administration

Le fonctionnement du Conseil d'administration d'AB Science et de ses Comités est régi par un règlement intérieur qui a été mis à jour le 16 juin 2010.

Ce règlement intérieur comporte notamment des dispositions sur les missions du Conseil d'administration.

Le Conseil d'administration détermine les orientations de l'activité d'AB Science et veille à leur mise en œuvre. Il se saisit de toute question intéressant la bonne marche d'AB Science et règle, par ses délibérations, les affaires qui le concernent. Dans ce cadre, le Conseil, notamment :

- délibère sur la stratégie d'AB Science et sur les opérations qui en découlent ;
- désigne les mandataires sociaux chargés de gérer l'entreprise et contrôle leur gestion ; et
- veille à la qualité de l'information fournie aux actionnaires ainsi qu'aux marchés à travers notamment des comptes et du rapport annuel ou à l'occasion d'opérations très importantes.

Au cours de l'exercice clos au 31 décembre 2015, le Conseil d'administration s'est réuni à 11 reprises les 26 janvier, 23 février, 24 avril, 16 juin, 20 juillet, 31 août, 6 octobre, 20 octobre, 27 octobre, 14 décembre et 16 décembre 2015, avec un taux moyen de présence de 92,7%. Depuis le début de l'exercice en cours et jusqu'à la date d'enregistrement du Document de Référence, le Conseil d'administration s'est réuni à 6 reprises, les 10 février, 15 avril, 19 avril, 28 avril, 31 mai et 30 août avec un taux moyen de présence 87,0%.

Le nombre de réunions du Conseil d'administration tient compte des différents événements qui ponctuent la vie d'AB Science. Ainsi, si une année est riche en événements, le Conseil d'administration se réunit plus fréquemment.

Pour préparer la réunion du Conseil, il est envoyé aux administrateurs et aux censeurs, dans les jours qui précèdent le Conseil, un ordre du jour détaillé ainsi que le procès-verbal du précédent Conseil et tout autre document nécessaire ou utile aux délibérations du Conseil d'administration.

A l'issue des réunions du Conseil, un projet de compte rendu est rédigé par un secrétaire désigné durant la réunion du Conseil. Ce projet de compte rendu est ensuite envoyé aux membres du Conseil. Il est approuvé et signé après corrections des membres, le cas échéant.

Conformément à l'article L. 823-17 du Code de commerce, les Commissaires aux comptes ont été convoqués aux réunions du Conseil qui ont arrêté les comptes sociaux et consolidés tant annuels que semestriels.

Les administrateurs s'entretiennent régulièrement avec le Président Directeur Général d'AB Science et sont amenés à donner leur opinion sur des décisions devant être prises rapidement entre deux réunions du Conseil d'administration et ce par toute voie de communication.

Les administrateurs d'AB Science ne sont pas rémunérés pour leur mandat d'administrateur.

16.1.3 Principales dispositions statutaires

AB Science est administrée par un Conseil d'administration de trois membres au moins et de 18 au plus, sous réserve des dérogations prévues par la loi, nommés ou renouvelés par l'Assemblée générale ordinaire des actionnaires. En cas de fusion ou de scission, la nomination peut être faite par l'Assemblée générale extraordinaire statuant sur l'opération.

Les administrateurs peuvent être des personnes physiques ou des personnes morales. Nul ne peut être nommé administrateur, si, ayant dépassé l'âge de 65 ans, sa nomination a pour effet de porter à plus du tiers des membres du Conseil d'administration, le nombre d'administrateurs ayant dépassé cet âge. Le nombre des administrateurs ayant dépassé l'âge de 65 ans, ne peut excéder le tiers des membres du Conseil d'administration. Si cette limite est atteinte, l'administrateur le plus âgé est réputé démissionnaire d'office. La durée des fonctions des administrateurs est de six années ; elles prennent fin à l'issue de la réunion de l'Assemblée générale ordinaire appelée à statuer sur les comptes de l'exercice écoulé et tenue dans l'année au cours de laquelle expire leur mandat. Le nombre d'administrateurs liés à AB Science par un contrat de travail ne peut dépasser le tiers des administrateurs en fonction.

Le Conseil d'administration élit parmi ses membres un Président qui est, à peine de nullité de la nomination, une personne physique. Il détermine sa rémunération. Le Président d'administration est nommé pour une durée qui ne peut excéder celle de son mandat d'administrateur. Il est rééligible. Le Conseil peut le révoquer à tout moment. Nul ne peut être nommé Président s'il est âgé de plus de 65 ans. Si le Président en fonction vient à dépasser cet âge, il est réputé démissionnaire d'office. En cas d'absence du Président, le Conseil d'administration désigne, parmi ses membres, le président de séance.

Le Conseil d'administration se réunit aussi souvent que l'intérêt d'AB Science l'exige, sur la convocation de son Président. Le Directeur Général, ou, lorsque le Conseil d'administration ne s'est pas réuni depuis plus de deux mois, un tiers au moins des administrateurs, peuvent demander au Président, qui est lié par cette demande, de convoquer le Conseil d'administration sur un ordre du jour déterminé. Les administrateurs pourront être assistés de leurs conseils lors des réunions du Conseil d'administration. Les convocations sont faites par tous moyens et même verbalement.

La réunion a lieu soit au siège social, soit en tout autre endroit indiqué dans la convocation. Le Conseil d'administration délibère valablement que si la moitié au moins des administrateurs sont présents. Les décisions sont prises à la majorité des voix des membres présents ou représentés. En cas de partage, la voix du Président de séance n'est pas prépondérante.

Il est tenu un registre de présence qui est signé par les administrateurs participant à la séance du Conseil d'administration tant en leur nom personnel que comme mandataire.

Les délibérations du Conseil d'administration sont constatées dans des procès-verbaux établis conformément aux dispositions légales en vigueur et signés du président de séance et d'au moins un administrateur. En cas d'empêchement du président de séance, il est signé par deux administrateurs au moins.

Les copies ou extraits de ces procès-verbaux sont certifiés par le Président du Conseil d'administration, le Directeur Général, l'administrateur délégué temporairement dans les fonctions de Président ou un fondé de pouvoirs habilité à cet effet.

16.1.4 Evaluation du fonctionnement du Conseil d'administration

Conformément à l'article 9 du Code AFEP/MEDEF, une évaluation périodique des travaux du Conseil d'administration sera effectuée à partir d'une auto-évaluation sur la base d'un questionnaire établi par AB Science. Cette auto-évaluation sera réalisée pour la première fois début 2017 et les résultats présentés au Conseil d'administration.

16.2 CONTRATS ENTRE LES ADMINISTRATEURS ET AB SCIENCE

L'ensemble des contrats entre AB Science et ses administrateurs à la date d'enregistrement du Document de Référence sont détaillés au chapitre 19 du Document de Référence.

16.3 COMITES ET CONSEIL SCIENTIFIQUE

A la date d'enregistrement du Document de Référence, le Conseil d'administration a constitué les Comités suivants :

16.3.1 Comité des finances

Un Comité des finances a été mis en place par le Conseil d'administration le 15 décembre 2009 dans le cadre de l'évolution des règles de gouvernance d'AB Science.

Le Comité des finances procède à l'examen des comptes annuels et consolidés et des comptes consolidés semestriels avec les dirigeants d'AB Science et tient également le rôle de Comité d'audit. Le Comité des finances veille à la sincérité des états financiers, à la qualité du contrôle interne, à la qualité de l'information fournie au public ainsi qu'au bon exercice par les commissaires aux comptes de leur mission. A ce titre, le Comité des finances émet des avis, propositions et recommandations au Conseil d'administration.

Les attributions du Comité des finances sont les suivantes :

- évaluer l'existence et la pertinence des procédures de contrôle financier et d'audit interne ;
- apprécier la pertinence de la politique comptable d'AB Science ;
- examiner les comptes annuels et consolidés et les comptes consolidés semestriels d'AB Science et les documents annexes, notamment ceux émis par les commissaires aux comptes. Le rapport qu'il produit sur les comptes est communiqué au Conseil d'administration ;
- s'assurer de la pertinence et examiner les changements et adaptations des principes et règles comptables utilisés dans le cadre de l'établissement des comptes ;
- s'assurer de l'indépendance et de la compétence des commissaires aux comptes ;
- examiner toute question de nature financière ou comptable qui lui est soumise par le Président Directeur Général, ainsi que toute question de conflit d'intérêts dont il a connaissance ;
- examiner les risques significatifs pour AB Science, et notamment les risques et engagements hors bilan.

Le Comité des finances est composé de deux membres désignés par le Conseil d'administration pour une durée de trois ans. Il ne se réunit valablement si les deux membres sont présents.

Le Comité des finances se réunit au moins deux fois par an, notamment avant le Conseil d'administration qui convoque l'Assemblée générale annuelle et qui arrête l'ordre du jour de cette assemblée. Il examine les projets de résolutions relatifs aux questions relevant de son domaine de compétence. Il se réunit en tant que de besoin sur la convocation de son Président ou à la demande du Président du Conseil d'administration.

Le Président du Comité des finances ou un membre du Comité désigné à cet effet par le Comité rend compte au Conseil d'administration de ses travaux, conclusions et propositions. Le Comité des finances éclaire le Conseil d'administration de ses avis et fait part de toutes observations et recommandations utiles aux délibérations du Conseil. Le Conseil d'administration approuve ces propositions.

Le Comité des finances est composé de deux membres :

- Christine Blondel, administrateur d'AB Science et professeur adjointe à l'INSEAD ;
- Bertrand Dumazy, Président Directeur Général d'Edenred.

Le Comité des finances est présidé par Christine Blondel. Il s'est réuni deux fois au cours de l'exercice clos au 31 décembre 2015 avec un taux de présence de 100%, lors de la revue des comptes annuels et consolidés 2014 et lors de la revue des comptes consolidés semestriels 2015.

16.3.2 Comité des rémunérations et des nominations

Un Comité des rémunérations et des nominations a également été constitué le 15 décembre 2009 dans le cadre de l'évolution des règles de gouvernance d'AB Science.

Les attributions du Comité des rémunérations sont les suivantes :

- en matière de rémunération, le Comité des rémunérations et des nominations exerce les missions suivantes:
 - il formule auprès du Conseil d'administration des recommandations et propositions concernant la rémunération, le régime de retraite et de prévoyance, les avantages en nature et autres droits pécuniaires, y compris en cas de cessation d'activité, des administrateurs, du Président, du Directeur Général, ainsi que des principaux dirigeants d'AB Science ;
 - il formule auprès du Conseil d'administration des recommandations et propositions concernant la détermination d'une enveloppe globale d'attribution d'options de souscription ou d'achat d'actions et/ou d'actions gratuites d'AB Science aux dirigeants et cadres d'AB Science, ainsi que les conditions générales de ces attributions ;
 - il formule auprès du Conseil d'administration un avis sur les propositions de la direction générale concernant le nombre des attributaires.
- en matière de nomination, le Comité des rémunérations et des nominations exerce les missions suivantes:
 - il formule des propositions sur la sélection des administrateurs ;
 - il examine toute candidature aux fonctions d'administrateur et formule sur ces candidatures un avis et/ou une recommandation au Conseil d'administration ;
 - il prépare en temps utile des recommandations et avis concernant la nomination ou la succession des dirigeants mandataires sociaux.

Le Comité des rémunérations et des nominations est composé de deux membres désignés par le Conseil d'administration pour une durée de trois ans. Le Comité se réunit valablement si les membres sont présents.

Aucun administrateur n'assiste aux délibérations du Comité des rémunérations et des nominations qui sont relatives à sa propre situation.

Le Comité des rémunérations et des nominations se réunit au moins une fois par an, notamment avant le Conseil d'administration qui convoque l'Assemblée générale annuelle et qui arrête l'ordre du jour de cette assemblée. Il examine les projets de résolutions relatifs aux questions relevant de son domaine de compétence. Il se réunit en tant que de besoin sur la convocation de son Président ou à la demande du Président du Conseil d'administration.

Le Président du Comité des rémunérations et des nominations ou un membre du Comité désigné à cet effet par le Comité rend compte au Conseil d'administration de ses travaux, conclusions et propositions. Le Comité des rémunérations et des nominations éclaire le Conseil d'administration de ses avis et fait part de toutes observations et recommandations utiles aux délibérations du Conseil. Le Conseil d'administration approuve ces propositions.

Un Comité des rémunérations et des nominations a été constitué par le Conseil d'administration, constitué de deux personnes :

- Brigitte Reverdin, personnalité indépendante, Directrice de MARKETrends Family Office ; et
- Matthieu O'Neill, personnalité indépendante, ancien associé en charge de département « *Benefits* » du Groupe Hay en France.

Brigitte Reverdin préside le Comité des rémunérations et des nominations.

Le Comité des rémunérations s'est réuni une fois au cours de l'exercice clos le 31 décembre 2015 avec un taux de présence de 100%.

16.3.3 Comité scientifique

Le Comité scientifique a été mis en place en 2002.

Le Comité scientifique a pour mission de définir les grandes orientations scientifiques d'AB Science. Il propose des méthodes et stratégies pour l'atteinte des objectifs technologiques d'AB Science. Il évalue les travaux menés par AB Science et les résultats obtenus.

Le Comité scientifique a également pour mission de conforter les choix et orientations scientifiques stratégiques notamment retenus et mis en œuvre par le Directeur scientifique d'AB Science.

Le Comité scientifique se réunit à chaque fois que nécessaire. L'ensemble des travaux du département scientifique d'AB Science ainsi que ses objectifs lui sont présentés lors de ces réunions.

Le Comité scientifique est composé de cinq membres désignés par le Conseil d'administration pour une durée de trois ans. Il se réunit valablement si au moins trois de ses membres sont présents.

Le Comité scientifique se réunit à l'initiative de son Président ou à la demande du Président du Conseil d'administration. L'ensemble des travaux du département scientifique d'AB Science ainsi que ses objectifs lui sont présentés lors de ces réunions.

Le Président du Comité scientifique ou un membre du Comité désigné à cet effet par le Comité rend compte au Conseil d'administration de ses travaux, conclusions et propositions. Le Comité scientifique éclaire le Conseil d'administration de ses avis et fait part de toutes observations et recommandations utiles aux délibérations du Conseil. Le Conseil d'administration approuve ces propositions.

Le Comité scientifique, co-présidé par Jean-Pierre Kinet et Olivier Hermine, comprend les quatre membres suivants :

- Christian Auclair, docteur ès sciences pharmaceutiques, ancien interne des hôpitaux de Paris, Professeur des universités ;
- Patrice Dubreuil, docteur en immunologie, directeur de recherche niveau 1 à l'Inserm (Responsable du laboratoire d'hématopoïèse moléculaire et fonctionnelle) ;
- Olivier Hermine, médecin, professeur d'hématologie à l'Université Paris V-René Descartes, chef du service d'hématologie adulte de l'hôpital Necker à Paris ; et
- Jean-Pierre Kinet, médecin, professeur de Pathologie à Harvard Medical School et directeur du Laboratoire d'Immunologie au Beth Israel Deaconess Medical Center (Boston – USA).

Le Comité scientifique s'est réuni deux fois au cours de l'exercice clos le 31 décembre 2015 avec un taux de présence de 90%.

16.4 CENSEURS

A la date d'enregistrement du Document de Référence, le Conseil d'administration d'AB Science compte un censeur, Sixto S.A.S., représentée par Bertrand Dumazy.

Les censeurs sont nommés par l'Assemblée générale ordinaire. Les censeurs assistent aux séances du Conseil d'administration mais ne disposent pas du droit de vote sur les décisions soumises au Conseil.

Les censeurs sont convoqués aux séances du Conseil dans les mêmes conditions que les administrateurs et bénéficient des mêmes droits d'information.

16.5 ADMINISTRATEURS INDEPENDANTS

AB Science dispose, à la date d'enregistrement du Document de Référence, de deux administrateurs indépendants, Brigitte Reverdin et Christine Blondel, dont les mandats prendront fin à l'issue de l'Assemblée générale statuant sur les comptes de l'exercice clos le 31 décembre 2016.

Les critères retenus par AB Science pour définir un administrateur indépendant sont les suivants :

- un administrateur est indépendant lorsqu'il n'entretient aucune relation de quelque nature que ce soit avec AB Science, son groupe ou sa direction, qui puisse compromettre sa liberté de jugement ;
- un administrateur représentant des actionnaires importants d'AB Science peut être considéré comme indépendant dès que ces actionnaires ne participent pas au contrôle d'AB Science et détenant moins de 10% en capital ou en droits de vote.

Les conclusions de l'examen du Conseil d'administration sont les suivantes :

- Brigitte Reverdin est administrateur indépendant ;
- Christine Blondel est administrateur indépendant ;
- Alain Moussy n'est pas indépendant en raison de sa fonction de directeur général et la signature du pacte fondateur ; il détient également directement 4,70% des voix (et 47,59% avec AMY S.A.S. contrôlée par Alain Moussy) ;
- Patrick Moussy n'est pas indépendant en raison de ses liens familiaux avec Alain Moussy ;
- Jean-Pierre Kinet n'est pas indépendant en raison de la signature du pacte fondateur.

16.6 GOUVERNEMENT D'ENTREPRISE

En matière de gouvernement d'entreprise, AB Science suit les principes de gouvernement d'entreprise des sociétés cotées du MEDEF et de l'AFEP, dans la mesure où ces principes seront compatibles avec l'organisation, la taille, les moyens et la structure actionnariale d'AB Science.

Le tableau ci-dessous indique la recommandation du code AFEP-MEDEF non appliquée :

Référence du code	Recommandations du code AFEP-MEDEF	Clarifications
9	Evaluation du Conseil d'administration	L'auto-évaluation du Conseil d'administration sera réalisée pour la première fois début 2017 pour les travaux de l'exercice clos le 31 décembre 2016 (voir la section 6.1.4 du Document de Référence).
17.2	Modalités de fonctionnement du Comité en charge des rémunérations	Lors de la présentation du compte rendu des travaux du Comité des rémunérations au Conseil d'administration, le Président Directeur Général ne quitte pas la séance du Conseil, et ce pour lui permettre, le cas échéant, de réagir et d'interagir avec les administrateurs et les membres du Comité des rémunérations.
21	Cessation du contrat de travail en cas de mandat social	Alain Moussy occupe depuis janvier 2004 la fonction de Directeur Scientifique et a donc un contrat de travail à ce titre. En effet, Alain Moussy supervise l'ensemble des activités de recherche et de développement clinique d'AB Science.
24.3.2	Rémunération variable annuelle des dirigeants mandataires sociaux exécutifs	Le pharmacien responsable, Denis Gicquel, lié à AB Science par un contrat de travail, est Directeur Général Délégué, conformément l'article R. 5142-33, 1° du Code de la santé publique. Le maximum de la rémunération variable annuelle accordée à Alain Moussy et à Denis Gicquel n'a pas été fixé par le Conseil d'administration sous la forme d'un pourcentage de leur rémunération fixe. En revanche, le Conseil d'administration a mis en place des plafonds pour les primes sur objectif accordées à Alain Moussy et à Denis Gicquel.
24.3.3	Rémunérations de long terme des dirigeants mandataires sociaux exécutifs	Les instruments de participation au capital ne sont pas attribués aux mêmes périodes calendaires. De plus, même si AB Science et ses dirigeants sont particulièrement vigilants sur les problématiques d'informations privilégiées, des mécanismes de fenêtres négatives (ou des procédures devant être suivies par les bénéficiaires avant d'exercer des instruments de participation au capital) n'ont pas été mis en place (ils le seront cependant dès début 2017 pour l'ensemble de l'exercice 2017). Enfin, les résolutions votées par l'Assemblée générale ne prévoient pas de sous-plafond d'attribution pour les dirigeants mandataires sociaux, et ce afin de laisser une plus grande flexibilité au Conseil d'administration.

24.3.4	Rémunérations exceptionnelles des dirigeants mandataires sociaux	Les circonstances conduisant aux rémunérations exceptionnelles versées à Alain Moussy ne sont pas explicitées par le Conseil d'administration, et ce pour des raisons de confidentialité.
26	Consultation des actionnaires sur la rémunération individuelle des dirigeants mandataires sociaux	La rémunération de Denis Gicquel, Directeur Général Délégué, n'a pas été présentée aux actionnaires, son mandat social étant uniquement dû à ses fonctions de pharmacien responsable, conformément à l'article R. 5142-33, 1° du Code de la santé publique.

16.7 DISPOSITIF DE CONTROLE INTERNE ET DE GESTION DES RISQUES

Au cours de l'exercice clos le 31 décembre 2010, année de sa cotation sur Euronext, AB Science a procédé à la mise en place de procédures de contrôle interne. Ce dispositif de contrôle interne mis en place par AB Science s'appuie sur les recommandations formulées dans « le cadre de référence du contrôle interne : guide de la mise en œuvre pour les valeurs moyennes et petites » édité par l'AMF le 9 janvier 2008, actualisée et publiée le 22 juillet 2010.

Le dispositif est applicable à AB Science et à sa filiale américaine AB Science USA LLC.

16.7.1 Objectif d'AB Science en matière de contrôle interne

Le contrôle interne a pour objet (i) de veiller à ce que les actes de gestion, la réalisation des opérations et le comportement des collaborateurs s'inscrivent dans le cadre du respect de la réglementation et des principes auxquels AB Science souhaite se conformer, (ii) de vérifier que les informations comptables, financières et de gestion communiquées aux organes sociaux d'AB Science reflètent avec sincérité son activité et sa situation, et (iii) de veiller à la mise en place de politiques d'identification, de prévention et de gestion des principaux risques au sein d'AB Science.

Le processus de contrôle interne d'AB Science repose essentiellement sur des moyens humains. Ainsi, s'il peut donner une assurance raisonnable, il n'a pas vocation à garantir de façon absolue la maîtrise des risques touchant AB Science.

16.7.2 Organisation du contrôle interne

Le Conseil d'administration est le premier acteur du contrôle interne.

Il a adopté un règlement intérieur fixant, notamment, les responsabilités et les modalités de fonctionnement du Comité scientifique, du Comité des finances et du Comité des rémunérations et des nominations, telle que détaillées à la section 16.3. du Document de Référence.

16.7.3 Diffusion de l'information

AB Science respecte des règles strictes quant à la diffusion d'informations.

L'ensemble des collaborateurs a un engagement contractuel de confidentialité vis-à-vis des certaines informations et l'ensemble des collaborateurs est informé régulièrement de ses obligations de confidentialité et de discréetion vis-à-vis des « informations dites privilégiées ».

Une liste des personnes « initiées » a été mise en place et est tenue à jour. Des communiqués de presse sont diffusés régulièrement. Ils sont rédigés en interne et font l'objet d'une double revue par les départements impliqués et la direction générale.

16.7.4 Gestion des risques

Dans sa revue des risques, AB Science s'appuie notamment sur la cadre de référence du contrôle interne défini par l'AMF pour les valeurs moyennes et petites.

Face à un certain nombre de ces risques, AB Science adopte une politique de précaution en matière d'assurance et de couverture des risques.

AB Science considère qu'à ce jour la couverture d'assurance dont elle dispose est adaptée pour l'ensemble des opérations.

Lors de leur mission d'évaluation des comptes annuels, les Commissaires aux comptes procèdent à une revue des procédures de contrôle interne. La conclusion de ces travaux est présentée à la Direction Financière et permet aux acteurs du contrôle interne d'enrichir le dispositif d'identification des risques. Les réponses apportées par le management sont notamment rapprochées du plan d'action correctif.

16.7.5 Contrôle des risques

16.7.5.1 PROCÉDURES RELATIVES AUX PROCESSUS OPÉRATIONNELS

AB Science est entrée dans une démarche qualité qui l'a conduite à mettre en place un ensemble de Procédures Opératoires Standardisées (POS) pour ses activités de développement clinique (opérations cliniques, biométrie et pharmacovigilance), et de gestion des médicaments expérimentaux, afin notamment de garantir que les activités d'AB Science sont conduites en conformité aux lois et règlements applicables.

Ce système qualité est l'un des dispositifs majeurs de maîtrise des risques opérationnels, et porte notamment sur les domaines suivants : Opérations Cliniques, Opérations Pharmaceutiques, Pharmacovigilance, Biométrie. La gestion du système qualité fait l'objet de POS propres de « Système de Management de la Qualité ». Celles-ci ont pour objectif de :

- Définir le système de gestion de la qualité d'AB Science et les responsabilités internes à AB Science ;
- Définir les lois et règlements auxquels AB Science doit se conformer, notamment le Code de la Santé Publique ;
- Assurer la cohérence du système de management de la qualité et des POS qui le composent ;
- Définir les règles de contrôle du système et la mise en place d'actions correctrices ;
- Définir les règles de mise à jour du système et des responsabilités internes ;
- Définir les règles de réalisation et de contrôle des recherches biomédicales par les sites d'investigation clinique et les sociétés prestataires.

Ces SOP sont toujours valides et sont mises à jour régulièrement.

Les audits qualité des activités de recherche cliniques et l'optimisation de leur suivi se sont poursuivis afin d'assurer la conformité de la conduite des études cliniques avec les procédures en vigueur au sein d'AB Science et les règlements et lois applicables.

16.7.5.2 ELABORATION DE L'INFORMATION COMPTABLE ET FINANCIÈRE

Acteurs

La comptabilité d'AB Science SA est tenue en interne par la responsable administrative et financière d'AB Science. La comptabilité de la filiale américaine AB Science USA LLC est sous traitée à un cabinet d'expertise comptable. L'établissement des comptes consolidés du Groupe se fait également en interne.

AB Science dialogue de façon régulière avec ses Commissaires aux comptes, son Comité des finances pour l'interprétation ou la mise en place des nouveaux principes comptables applicables français et IFRS, ainsi que pour toute mesure touchant au contrôle interne.

Etablissement des comptes sociaux et consolidés

Les comptes consolidés sont produits dans le cadre de la procédure d'arrêté des comptes annuels. Les procédures de remontée d'information de la filiale vers la société mère ainsi que les procédures de clôture comptable permettent l'élaboration des comptes consolidés réalisés par la société mère. Un calendrier de clôture est diffusé chaque semestre, afin d'assurer que les personnes concernées fournissent toutes les informations nécessaires dans les délais.

Les comptes individuels de chaque société du Groupe sont préparés semestriellement au 30 juin et au 31 décembre de chaque année et sont respectivement revus et audités à cette même date. Chaque filiale prépare ses propres comptes individuels selon les normes comptables locales en vigueur. Pour les besoins de la consolidation, un même plan comptable au format IFRS est utilisé par toutes les sociétés du Groupe. Les données sont ensuite retraitées selon les normes IFRS.

Budget et reporting mensuel

Un reporting financier est établi au niveau de la filiale et du groupe.

Pour chaque entité du groupe, ce reporting se compose d'un :

- compte de résultat mensuel (par entité et consolidé) ;
- budget mensuel de trésorerie (intégrant un comparatif réel/budget) ;
- budget annuel.

Le budget pour l'année à venir est réalisé une fois par an, ou en cas de changement notable dans l'activité d'AB Science. Chaque responsable de groupe doit élaborer son budget, en matière de besoin en ressources humaines complémentaires, de consommables et d'investissements, et communique ces éléments au département contrôle de gestion. Une synthèse et des arbitrages sont réalisés par le Président Directeur Général et le Directeur Financier. Ce budget complet est ensuite présenté au conseil d'administration pour information.

Le rapprochement des données comptables et prévisionnelles, associé à l'analyse mensuelle, contribue à la qualité et à la fiabilité des informations produites.

Ces différents états sont transmis au directeur administratif et financier. Ces documents sont à usage interne uniquement. Ils fournissent une composante majeure du dispositif de contrôle et de pilotage du Comité de Direction.

16.7.5.3 LES PROCÉDURES RELATIVES A L'INFORMATION COMPTABLE ET FINANCIÈRE

Au cours de l'exercice clos le 31 décembre 2015, AB Science a maintenu les procédures suivantes destinées à limiter les risques en matière de gestion financière.

- *Définition des principes et règles comptables. Il s'agit de :*
 - s'assurer de la fiabilité des comptes publiés ;
 - s'assurer du suivi de l'évolution des règles applicables ;
 - s'assurer de la conformité des informations comptables et financières publiées avec les règles applicables ;
 - s'assurer que les principes retenus sur le plan comptable permettent la mise en œuvre de la convergence avec les IFRS.

- *Conservation des données. Il s'agit de :*
 - décrire des supports et des principales durées de conservation des documents ayant un lien avec la comptabilité au sein du groupe AB Science ;
 - s'assurer du respect des règles comptables, fiscales et pénales en la matière.
- *Respect des obligations d'information en matière d'arrêté des comptes et de communication financière. Il s'agit de :*
 - identifier et traiter les obligations périodiques du groupe en matière de communication financière, comptable et autres, au marché ;
 - établir un échéancier récapitulant ces obligations ;
 - s'assurer du contrôle des informations avant leur diffusion ;
 - s'assurer de la diffusion les informations dans les délais impartis et respecter les obligations d'information des sociétés cotées.
- *Gestion des stocks. Il s'agit de :*
 - respecter la réglementation imposée par la loi pharmaceutique sur les quantités entrées et sorties des stocks (autorisations appropriées et suivi régulier) ;
 - valider les soldes comptables de la réalité physique ;
 - valider la séparation des exercices à la date de chaque clôture ;
 - s'assurer que la valorisation des stocks fait l'objet de calculs adéquats et cohérents avec les éléments comptables réels ;
 - vérifier et s'assurer de la séparation des fonctions : achats, réceptions, magasinage, fabrication, paiement, expédition, comptabilisation, saisie de l'inventaire.
- *Ventes/clients. Il s'agit de :*
 - respecter la réglementation imposée par la réglementation pharmaceutique européenne ;
 - s'assurer de la validation les comptes clients et des commandes à traiter dans le respect de la réglementation ;
 - assurer le traitement, le suivi des comptes clients, la facturation et les encaissements.
- *Achats/fournisseurs. Il s'agit de :*
 - s'assurer que le principe de comptabilisation des charges est correctement appliqué et est en adéquation avec les normes comptables en vigueur ;
 - s'assurer que le principe de séparation des exercices (cut-off) est correctement appréhendé ;
 - s'assurer que toutes les sommes payées sont correctement comptabilisées et préalablement validées ;
 - éviter les risques de détournement de fonds en assurant la ségrégation entre la personne qui génère l'ordre de paiement des factures fournisseurs et la personne qui le valide ;

- *Trésorerie/Rapprochement bancaire. Il s'agit de :*
 - vérifier que les soldes comptables de banque sont en conformité avec les relevés bancaires ;
 - éviter les risques de détournement de fonds en assurant la ségrégation entre la personne qui gère des opérations d'encaissements et de règlements, la personne qui effectue le rapprochement bancaire et la personne qui contrôle les opérations en suspens et le rapprochement bancaire.
- *Personnel. Il s'agit de :*
 - éviter les risques de détournement de fonds en assurant la séparation des fonctions de calcul, de contrôle, de paiement et de transmission des paies ;
 - s'assurer que les montants comptabilisés sont justes, compte tenu des engagements d'AB Science ;
 - s'assurer que les sommes non versées à la fin de chaque période sont comptabilisées ;
 - vérifier que la comptabilisation des coûts sociaux est en adéquation avec les normes comptables en vigueur et la réglementation.
- *Sécurité système informatique comptable. Il s'agit de :*
 - s'assurer du respect de la confidentialité des informations financières ;
 - prévenir tout risque de fraude en préservant la répartition entre les travaux de paramétrage et le suivi de l'exploitation.
- *Contrôle des filiales du groupe. Il s'agit de :*
 - assurer le contrôle de la société mère sur sa filiale américaine ;
 - assurer le contrôle des coûts de la filiale ;
 - garantir la fiabilité des comptes consolidés.

16.7.6 La surveillance du dispositif de contrôle interne

Dans le cadre de son activité, le département contrôle de gestion, placé sous la responsabilité du directeur administratif et financier, est également en charge de piloter et de surveiller le bon fonctionnement du dispositif de contrôle interne relatif à l'information financière. La direction des opérations cliniques est pour sa part en charge de piloter et de surveiller le bon fonctionnement du dispositif de contrôle interne relatif au respect des bonnes pratiques cliniques.

Les travaux sur les risques et le contrôle interne seront présentés en Comité des finances qui évalue chaque année l'efficacité des procédures de gestion des risques et de contrôle interne mises en place par AB Science. Les résultats de cette évaluation sont transmis au Conseil d'administration par le Président du Comité des finances.

16.7.7 Bilan des actions menées

AB Science poursuit son avancée en matière de contrôle interne en développant notamment les procédures nécessaires à la gestion des études cliniques.

CHAPITRE 17. SALARIES

17.1 INFORMATIONS SOCIALES

17.1.1 Effectifs

Au 30 juin 2016, le Groupe employait 136 équivalents temps plein.

54% des salariés étaient des femmes et 46% étaient des hommes.

126 équivalents temps plein étaient salariés en France, quatre étaient salariés en Allemagne et six personnes étaient salariées aux Etats-Unis.

A la date d'enregistrement du Document de Référence, AB Science emploie 123 personnes dont quatre en Allemagne et cinq aux Etats-Unis.

La répartition des salariés est la suivante :

	30/06/2016	31/12/2015	31/12/2014	31/12/2013
Département commercial	7	8	18	15
Département Drug Discovery et clinique	119	129	99	80
Département Direction & Gestion	10	9	7	11
Total	136	146	124	106

17.1.2 Organisation du temps de travail

Au cours de l'exercice clos le 31 décembre 2015, l'absentéisme s'est élevé à 2,2%. Ce pourcentage correspond au nombre total d'heures d'absence rémunérées (maladie, accident du travail hors congé maternité) divisé par le nombre d'heures travaillées dans l'année et concerne le périmètre France.

Au cours de l'exercice clos le 31 décembre 2015, aucune heure supplémentaire n'a été constatée.

17.1.3 Rémunérations

Les rémunérations mensuelles moyennes brutes par catégorie en 2015 sont indiquées dans le tableau ci-dessous :

2015	Rémunération mensuelle moyenne
Non cadre	1.903
Cadre	3.622

Cette rémunération moyenne mensuelle s'entend hors primes, avantages en nature et paiements en action pour les salariés présents au 31 décembre 2015.

Les charges de personnel d'AB Science se sont élevées pour l'exercice clos le 31 décembre 2015 à 11.033 milliers d'euros, contre 8.978 milliers d'euros pour l'exercice clos le 31 décembre 2014, cette augmentation des charges de personnel étant liée à l'augmentation des effectifs.

Compte tenu du fait qu'AB Science ne dégage pas de bénéfices, AB Science n'est pas soumise à la loi sur la participation des salariés aux fruits de l'expansion de l'entreprise.

17.1.4 Relations professionnelles

Des élections de la délégation unique du personnel ont été organisées en septembre 2013. Toutefois, en raison de l'absence de candidature un PV de carence a été dressé. Les prochaines élections auront lieu en septembre 2017.

L'accord d'intéressement est le seul accord collectif en vigueur dans la société française du groupe AB Science. Aucun accord collectif n'a été mis en place dans la filiale américaine, AB Science USA LLC.

17.1.5 Conditions d'hygiène et de sécurité

AB Science a mis en place un document d'évaluation des risques (DWER) pour anticiper et prévenir les risques existants au sein de l'entreprise et notamment au sein des centres de recherche d'AB Science.

Les risques recensés au sein des laboratoires d'AB Science sont principalement :

- les risques liés à l'exposition à des substances ou préparations chimiques dangereuses,
- les risques d'incendie liés à l'utilisation de produits inflammables, et
- les risques d'incendie ou d'électrocution suite à la présence de matériel électrique.

Les programmes d'action mis en œuvre pour maîtriser ces risques sont :

- protection du personnel par des vêtements adaptés
- manipulation des produits sous sorbonnes aspirantes aux normes et contrôlées par un organisme agréé,
- stockage des produits dans des pièces ventilées et adaptées en fonction de leur inflammabilité,
- stockage des produits T+ dans une armoire spéciale et en permanence fermée sous clé avec contrôle et notation des entrées et sorties,
- atmosphère du laboratoire renouvelées entièrement selon les normes toutes les quatre heures et maintien d'une température inférieure ou égale à 26°C,
- évacuation régulière des déchets contaminés chimiquement par un organisme agréé,
- stockage des produits pulvérulents dans des réceptacles réservés et manipulation avec des masques adaptés, et
- mise à disposition de solutions de lavage à la diphotérine en cas de contact avec un produit chimique.

L'activité au siège d'AB Science étant avant tout tertiaire, il n'y a pas de risque particulier à signaler.

Aucun accord n'a été signé en matière de santé et de sécurité au travail.

Au cours de l'exercice clos le 31 décembre 2015, il n'y a pas eu d'accident du travail.

17.1.6 Formation

Au cours de l'exercice clos le 31 décembre 2015, AB Science s'est acquittée de ses obligations légales concernant la formation de ses salariés. 83 collaborateurs ont suivi des actions de formation représentant 984 heures de formations pour l'exercice 2015.

Ces données concernent le périmètre France. De manière générale, AB Science est sensible au développement de ses collaborateurs en facilitant l'accès à la formation tout au long de l'année.

17.1.7 Egalité de traitement

En 2012, AB Science a mis en place un plan triennal sur l'égalité professionnelle entre les hommes et les femmes en vue de veiller au respect de l'égalité professionnelle hommes-femmes.

En 2015, AB Science s'est acquittée de son obligation d'emploi de travailleurs handicapés.

AB Science n'a pas mis en place de mesures spécifiques pour lutter contre la discrimination, cependant si un cas de discrimination se présentait, le groupe engagerait des mesures adéquates.

AB Science respecte la liberté d'association et le droit de négociation collective.

17.1.8 Participation des salariés au capital d'AB Science

La participation des salariés au capital d'AB Science au 31 décembre 2015 était de 45,4% (dont 39,4% pour Alain Moussy et AMY S.A.S.).

17.2 PARTICIPATIONS ET STOCK-OPTIONS DES ADMINISTRATEURS ET DIRIGEANTS

Le tableau ci-dessous synthétise les participations et options sur le capital de chaque mandataire social à la date d'enregistrement du Document de Référence.

Les principales caractéristiques des différents plans d'options de souscription ou d'achat d'actions, de BSA et de BCE sont présentées de manière détaillée au chapitre 21 du Document de Référence.

Nom	Mandat	Nombre de titres	% du capital	Options de souscription d'actions	BSA	BCE
Alain Moussy	Président Directeur Général	1.534.000	4,04%	0	1.617.614 attribués le 01/11/14	3.656.156
AMY S.A.S.		12.273.000	32,29%	0	0	0
Sous-total concert		13.807.000	36,32%	0	0	0
Alain Moussy	Directeur Général Délégué	0	0	2.000 SO6C	0	0
Denis Gicquel	Administrateur	1.000	0,00%	0	14.000 attribués le 29/08/14	0
Patrick Moussy	Administrateur	342.713	0,90%	0	85.000 attribués le 26/12/08 76.112 attribués le 30/08/12 14.000 attribués le 29/08/14	0
Jean-Pierre Kinet	Administrateur	70	0,00%	0	14.000 attribués le 31/08/15	0
Brigitte Reverdin	Administrateur	1	0,00%	0	14.000 attribués le 30/08/16	0
Christine Blondel	Administrateur					

17.3 ACCORDS D'INTERESSEMENT ET DE PARTICIPATION

AB Science a mis en place un accord de participation en décembre 2008 qui ne donne à ce jour lieu à aucun versement aux salariés en raison de l'existence d'un déficit fiscal.

AB Science a mis en place un accord d'intéressement au titre des années 2014 à 2016. Les sommes comptabilisées au titre de cet accord se sont élevées à 910 milliers d'euros au titre de l'exercice clos le 31 décembre 2015.

CHAPITRE 18. PRINCIPAUX ACTIONNAIRES

18.1 PRINCIPAUX ACTIONNAIRES

A la connaissance d'AB Science, l'actionnariat d'AB Science est le suivant :

Actionnaire	A la date d'enregistrement du Document de Référence			Au 31/12/2015			Au 31/12/2014			Au 31/12/2013		
	Nombre d'actions	% du capital	% des droits de vote	Nombre d'actions	% du capital	% des droits de vote	Nombre d'actions	% du capital	% des droits de vote	Nombre d'actions	% du capital	% des droits de vote
Alain Moussy	1.534.000	4,04%	4,70%	1.533.999	4,38%	4,94%	1.155.999	3,51%	3,51%	1.155.999	3,51%	4,29%
AMY S.A.S.	12.273.000	32,29%	42,89%	12.273.000	35,06%	45,04%	12.273.000	37,25%	37,25%	12.273.000	37,26%	45,57%
Sous-total concert Alain Moussy	13.807.000	36,32%	47,59%	13.806.999	39,44%	49,98%	13.428.999	40,76%	40,76%	13.428.999	40,77%	49,86%
Actionnaires ayant signé un pacte avec Alain Moussy et dont la participation est > 5%	0	0,00%	0,00%	0	0,00%	0,00%	0	0,00%	0,00%	0	0,00%	0,00%
Autres actionnaires ayant signé un pacte avec Alain Moussy	4.735.293	12,46%	16,42%	4.957.007	14,16%	17,87%	5.075.211	15,40%	15,40%	5.257.225	15,96%	19,20%
<i>Actions dans les pactes</i>	<i>3.589.960</i>	<i>9,44%</i>	<i>12,41%</i>	<i>3.589.960</i>	<i>10,26%</i>	<i>12,86%</i>	<i>3.589.960</i>	<i>10,90%</i>	<i>10,90%</i>	<i>3.589.960</i>	<i>10,90%</i>	<i>13,01%</i>
<i>Actions hors pactes</i>	<i>1.145.333</i>	<i>3,01%</i>	<i>4,00%</i>	<i>1.367.047</i>	<i>3,91%</i>	<i>5,02%</i>	<i>1.485.251</i>	<i>4,51%</i>	<i>4,51%</i>	<i>1.667.265</i>	<i>5,06%</i>	<i>6,19%</i>
Total concert	18.542.293	48,78%	64,01%	18.764.006	53,60%	67,85%	18.504.210	56,16%	56,16%	18.686.224	56,74%	69,06%
Actionnaires dont la participation est > 5%	0	0,00%	0,00%	0	0,00%	0,00%	1.812.752	5,50%	5,50%	2.312.752	7,02%	8,59%
Autres actionnaires	19.469.123	51,22%	35,99%	16.241.950	46,40%	32,15%	12.630.275	38,33%	38,33%	11.936.361	36,24%	22,36%
Total	38.011.416	100%	100%	35.005.956	100%	100%	32.947.237	100%	100%	32.935.337	100%	100%

Les pactes liant Alain Moussy à certains actionnaires d'AB Science sont détaillés à la section 18.3 du Document de Référence.

Le droit de vote attaché aux actions est proportionnel à la quotité de capital qu'elles représentent et chaque action d'AB Science donne droit à une voix au moins.

Néanmoins, par décision de l'Assemblée générale extraordinaire d'AB Science en date du 31 décembre 2009 et conformément aux dispositions du Code de commerce, toutes les actions entièrement libérées pour lesquelles sera justifié d'une inscription nominative depuis deux ans au moins au nom du même actionnaire bénéficiant, à compter du 1^{er} avril 2010, d'un droit de vote double de celui conféré aux actions eu égard à la quotité de capital social qu'elles représentent.

18.2 CONTROLE D'AB SCIENCE

A la date d'enregistrement du Document de Référence, AB Science est détenu à hauteur de 4,04% de son capital social par Alain Moussy et 32,29% de son capital par AMY S.A.S., société holding détenue par Alain Moussy.

Par ailleurs, ils détiennent, de concert, 47,59% des droits de vote exercables à l'Assemblée générale.

Des mesures visant à assurer que le contrôle d'AB Science n'est pas exercé de façon abusive ont été prises. Elles consistent en :

- la mise en place de comités pour accompagner le Conseil d'administration dans l'exercice de ses missions ;
- la présence d'au moins un administrateur indépendant au sein du Conseil d'administration, et dans les comités ; et
- le suivi de l'application des règles de gouvernance édictées par le code AFEP/MEDEF.

18.3 PACTES D'ACTIONNAIRES

Date de conclusion du pacte	Fondateurs / actionnaires concernés	Principales clauses	Durée du pacte
29/07/2005	Alain Moussy avec Jean-Pierre Kinet	<ul style="list-style-type: none"> - Nombre de titres : 342.713. - Engagement de conservation des titres : pendant la durée totale du pacte sauf à avoir obtenu l'accord des actionnaires détenant plus de 50,1% des actions des parties au pacte. - Droit de préemption : en cas de cession autorisée, Alain Moussy a un droit de préemption portant sur ses actions AB Science. 	29/07/2020
02/03/2006	Alain Moussy avec Olivier Hermine / Patrice Dubreuil / Christian Auclair/ Marco Ciufolini	<ul style="list-style-type: none"> - Nombre de titres : 1.990.000. - Engagement de conservation des titres : pendant la durée totale du pacte sauf à avoir obtenu l'accord des actionnaires détenant plus de 50,1% des actions des parties au pacte. - Droit de préemption : en cas de cession autorisée, Alain Moussy a un droit de préemption portant sur leurs actions AB Science. 	02/03/2021
09/02/2010	Alain Moussy / AMY S.A.S. avec Jean-Pierre Kinet / Olivier Hermine / Patrice Dubreuil / Christian Auclair / Marco Ciufolini	<ul style="list-style-type: none"> - Concertation obligatoire pour toute décision de l'Assemblée générale ordinaire ou extraordinaire d'AB Science. 	09/02/2020
15/03/2010	Alain Moussy / AMY S.A.S. avec Laurent Guy	<ul style="list-style-type: none"> - Concertation obligatoire pour toute décision de l'Assemblée générale ordinaire ou extraordinaire d'AB Science. 	15/03/2020
23/03/2010	Alain Moussy / AMY S.A.S. avec la société Gillots (Guernsey) Limited (anciennement Tanamera Properties Ltd.)	<ul style="list-style-type: none"> - Nombre de titres : 97.800. - Engagement de conservation des titres : pendant la durée du pacte. - Droit de préemption : en cas de cession autorisée, Alain Moussy et la société AMY S.A.S. ont un droit de préemption portant sur 97.800 actions AB Science. - Promesse de vente : par la société Tanamera à Alain Moussy et AMY S.A.S. portant sur 97.800 actions AB Science, exercable à tout moment, au cours de bourse moyen des 15 jours de bourse précédent l'envoi de la notification de levée de la promesse. - Concertation : les parties ont convenu de se concerter et ainsi la société Tanamera s'engage à exprimer un vote identique à celui d'Alain Moussy en Assemblée générale ordinaire. - Si la participation totale cumulée des actionnaires minoritaires représentés (la société Tanamera, Jean Caraux, Philippe Girault) représente au moins 10% du capital d'AB Science, lesdits actionnaires minoritaires représentés pourront demander au Conseil d'administration de proposer à la prochaine Assemblée générale la nomination d'un membre pour les représenter au Conseil d'administration. 	29/03/2010

Date de conclusion du pacte	Fondateurs / actionnaires concernés	Principales clauses	Durée du pacte
29/03/2010	Alain Moussy / AMY S.A.S. avec Rémy Starckmann	<ul style="list-style-type: none"> - Nombre de titres : 43.600. - Engagement de conservation des titres : pendant la durée du pacte. - Droit de préemption : Alain Moussy et la société AMY S.A.S. ont un droit de préemption portant sur 43 600 actions AB Science. - Promesse de vente : par Rémy Starckmann à Alain Moussy et AMY S.A.S. portant sur 43.600 actions AB Science, exercable à tout moment, au cours de bourse moyen des 30 jours de bourse précédent l'envoi de la notification de levée de la promesse. - Concertation : Les parties ont convenu de se concerter et ainsi Rémy Starckmann s'engage à exprimer un vote identique à celui d'Alain Moussy en Assemblée générale ordinaire et extraordinaire. 	29/03/2020
17/03/2010	Alain Moussy / AMY S.A.S. avec Jean Caraux	<ul style="list-style-type: none"> - Nombre de titres : 97.800. - Engagement de conservation des titres : pendant la durée du pacte. - Droit de préemption : Alain Moussy et la société AMY S.A.S. ont un droit de préemption portant sur 97 800 actions AB Science. - Promesse de vente : par Jean Caraux à Alain Moussy et AMY S.A.S. portant sur 97 800 actions AB Science exercable à tout moment, au cours de bourse moyen des 30 jours de bourse précédent l'envoi de la notification de levée de la promesse. - Concertation : les parties ont convenu de se concerter et ainsi Jean Caraux s'engage à exprimer un vote identique à celui d'Alain Moussy en Assemblée générale ordinaire. - Si la participation totale cumulée des actionnaires minoritaires représentés (la société Tanamera, Jean Caraux, Philippe Girault) représente au moins 10% du capital d'AB Science, lesdits actionnaires minoritaires représentés pourront demander au Conseil d'administration de proposer à la prochaine Assemblée générale la nomination d'un membre pour les représenter au Conseil d'administration. 	17/03/2020
19/03/2010	Alain Moussy / AMY S.A.S. avec Philippe Girault	<ul style="list-style-type: none"> - Nombre de titres : 32.700. - Engagement de conservation des titres : pendant la durée du pacte. - Droit de préemption : Alain Moussy et la société AMY S.A.S. ont un droit de préemption portant sur 32 700 actions AB Science. - Promesse de vente : par Philippe Girault à Alain Moussy et AMY S.A.S. portant sur 32 700 actions AB Science exercable à tout moment, au cours de bourse moyen des 30 jours de bourse précédent l'envoi de la notification de levée de la promesse. - Concertation : les parties ont convenu de se concerter et ainsi Philippe Girault s'engage à exprimer un vote identique à celui d'Alain Moussy en Assemblée générale. - Si la participation totale cumulée des actionnaires minoritaires représentés (la société Tanamera, Jean Caraux, Philippe Girault) représente au moins 10% du capital d'AB Science, lesdits actionnaires minoritaires représentés pourront demander au Conseil d'administration de proposer à la prochaine Assemblée générale la nomination d'un membre pour les représenter au Conseil d'administration. 	19/03/2020
31/03/2010	Alain Moussy / AMY S.A.S. avec Constance de Polignac	<ul style="list-style-type: none"> - Nombre de titres : 26.200. - Engagement de conservation des titres : pendant la durée du pacte. - Droit de préemption : Alain Moussy et la société AMY S.A.S. ont un droit de préemption portant sur 26 200 actions AB Science. - Promesse de vente : par Constance de Polignac à Alain Moussy et AMY S.A.S. portant sur 26.200 actions AB Science exercable à tout moment, au cours de bourse moyen des 30 jours de bourse précédent l'envoi de la notification de levée de la promesse. 	31/03/2020

Date de conclusion du pacte	Fondateurs / actionnaires concernés	Principales clauses	Durée du pacte
10/03/2011	Alain Moussy / AMY S.A.S. avec la société Applied Biology Company	<ul style="list-style-type: none"> - Concertation : les parties ont convenu de se concerter et ainsi Constance de Polignac s'engage à exprimer un vote identique à celui d'Alain Moussy en Assemblée générale ordinaire et extraordinaire. - Nombre de titres : 92.600. - Engagement de conservation des titres : pendant la durée du pacte. - Droit de préemption : Alain Moussy et la société AMY S.A.S. ont un droit de préemption portant sur 92.600 actions AB Science. - Promesse de vente : consentement d'une promesse de vente par la société Applied Biology Company à Alain Moussy et AMY S.A.S. portant sur 92.600 actions AB Science exerçable. - Concertation : les parties ont convenu de se concerter et ainsi la société Applied Biology Company s'engage à exprimer un vote identique à celui d'Alain Moussy en Assemblée générale ordinaire. 	10/03/2021
10/03/2011	Alain Moussy / AMY S.A.S. avec Olivier Marchal	<ul style="list-style-type: none"> - Nombre de titres : 16.000. - Engagement de conservation des titres : pendant la durée du pacte. - Concertation : Les parties ont convenu de se concerter et ainsi Olivier Marchal s'engage à exprimer un vote identique à celui d'Alain Moussy en Assemblée générale ordinaire. - Droit de représentation au Conseil d'administration : si la participation totale cumulée des actionnaires minoritaires représentés (la société Philippe Oddo, la société Beveguissimo, la société Pagapa, Olivier Marchal) représente au moins 10% du capital d'AB Science, lesdits actionnaires minoritaires représentés pourront demander au Conseil d'administration de proposer à la prochaine Assemblée générale la nomination d'un membre pour les représenter au Conseil d'administration. 	10/03/2021
10/03/2011	Alain Moussy / AMY S.A.S. avec la société Enver	<ul style="list-style-type: none"> - Nombre de titres : 69.200. - Engagement de conservation des titres : pendant la durée du pacte. - Droit de préemption : Alain Moussy et la société AMY S.A.S. ont un droit de préemption portant sur 69.200 actions AB Science. - Promesse de vente : par la société Enver à Alain Moussy et AMY S.A.S. portant sur 69.200 actions AB Science exerçable à tout moment au cours offrant un taux de rendement interne de 12% sur les titres cédés. - Concertation : les parties ont convenu de se concerter et ainsi la société Enver s'engage à exprimer un vote identique à celui d'Alain Moussy en Assemblée générale ordinaire 	10/03/2021
10/03/2011	Alain Moussy / AMY S.A.S. avec Pierre-Dominique Verspieren	<ul style="list-style-type: none"> - Nombre de titres : 28.747. - Engagement de conservation des titres : pendant la durée du pacte. - Droit de préemption : Alain Moussy et la société AMY S.A.S. ont un droit de préemption portant sur 28 747 actions AB Science. - Promesse de vente : par Pierre-Dominique Verspieren à Alain Moussy et AMY S.A.S. portant sur 28.747 actions AB Science exerçable à tout moment au cours offrant un taux de rendement interne de 12% sur les titres cédés. - Concertation : les parties ont convenu de se concerter et ainsi Pierre-Dominique Verspieren s'engage à exprimer un vote identique à celui d'Alain Moussy en Assemblée générale ordinaire. 	10/03/2021
10/03/2011	Alain Moussy / AMY S.A.S. avec la société Financière IDAT (anciennement Philippe Oddo S.A.S.)	<ul style="list-style-type: none"> - Nombre de titres : 171.000. - Engagement de conservation des titres : pendant la durée du pacte. - Concertation : les parties ont convenu de se concerter et ainsi la société Philippe Oddo S.A.S. s'engage à exprimer un vote identique à celui d'Alain Moussy en Assemblée générale ordinaire. 	10/03/2021

Date de conclusion du pacte	Fondateurs / actionnaires concernés	Principales clauses	Durée du pacte
		- Droit de représentation au Conseil d'administration : si la participation totale cumulée des actionnaires minoritaires représentés (la société Philippe Oddo, la société Beveguissimo, la société Pagapa, Olivier Marchal) représente au moins 10% du capital d'AB Science, lesdits actionnaires minoritaires représentés pourront demander au Conseil d'administration de proposer à la prochaine Assemblée générale la nomination d'un membre pour les représenter au Conseil d'administration.	
10/03/2011	A. Moussy / AMY S.A.S. avec société Financière de l'intendance (anciennement Beveguissimo)	<ul style="list-style-type: none"> - Nombre de titres : 190.800. - Engagement de conservation des titres : pendant la durée du pacte. - Droit de préemption : Alain Moussy et la société AMY S.A.S. ont un droit de préemption portant sur 190 800 actions AB Science. - Promesse de vente par Beveguissimo à Alain Moussy et AMY S.A.S. portant sur 190 800 actions AB Science exercisable à tout moment au cours offrant un taux de rendement interne de 12% sur les titres cédés. - Concertation : les parties ont convenu de se concerter et ainsi la société Beveguissimo s'engage à exprimer un vote identique à celui d'Alain Moussy en Assemblée générale ordinaire. - Droit de représentation au Conseil d'administration : si la participation totale cumulée des actionnaires minoritaires représentés (la société Philippe Oddo, la société Beveguissimo, la société Pagapa, Olivier Marchal) représente au moins 10% du capital d'AB Science lesdits actionnaires minoritaires représentés pourront demander au Conseil d'administration de proposer à la prochaine Assemblée générale la nomination d'un membre pour les représenter au Conseil d'administration. 	26/06/2020
11/04/2013	Alain Moussy / AMY S.A.S. avec Jean-Pierre Kinet / Olivier Hermine / Patrice Dubreuil / Christian Auclair / Laurent Guy	<ul style="list-style-type: none"> - Engagement de conservation du solde des actions résultant de la levée d'options (BCE2012 et BSA7), après déduction des éventuelles taxes sur les plus-values. - Concertation : les parties ont convenu de se concerter et à exprimer un vote identique à celui d'Alain Moussy ou AMY S.A.S. en Assemblée générale ordinaire ou extraordinaire. 	10/04/2033
19/11/2013	Alain Moussy / la société AMY S.A.S./ Laurent Guy	<ul style="list-style-type: none"> - Engagement de conservation de 200.000 actions - Engagement de conservation de deux-tiers du solde des actions résultant de la levée d'options, après déduction des éventuelles taxes sur les plus-values. 	02/03/2021

CHAPITRE 19. OPERATIONS AVEC DES APPARENTES

Les conventions décrites ci-dessous sont celles visées à l'article L. 225-38 du Code de commerce qui ont été régulièrement autorisées et conclues aux cours d'exercices antérieurs et dont l'exécution se poursuit à la date d'enregistrement du Document de Référence.

19.1 CONVENTIONS CONCLUES ET APPROUVEES ANTERIEUREMENT POURSUIVIES SUR L'EXERCICE

19.1.1 Convention de mise à disposition de locaux conclue entre Alain Moussy et AB Science

Le Conseil d'administration en date du 3 février 2010 a autorisé Alain Moussy à conclure une convention de mise à disposition de locaux entre AB Science et lui-même, aux termes de laquelle, Alain Moussy met à la disposition d'AB Science un local de 57 m² à usage de bureau au 2^{ème} étage droite, dépendant d'un immeuble sis 3, avenue George V à Paris 8^{ème} en contrepartie du paiement d'un loyer. A titre d'exemple, le loyer payé par AB Science au titre de l'exercice clos le 31 décembre 2015 s'est élevé à 20.933 euros.

La convention est conclue pour une durée d'un an renouvelable par tacite reconduction pour une durée de douze mois. Monsieur Alain Moussy ne reçoit aucun dépôt de garantie et aucune forme de rémunération en contrepartie de la conclusion de cette convention.

19.1.2 Contrat de travail conclu entre Alain Moussy et AB Science

Le contrat de travail d'Alain Moussy en qualité de directeur scientifique d'AB Science continue de produire ses effets. A titre d'exemple, au titre de ce contrat et pour l'exercice clos le 31 décembre 2015, Alain Moussy a perçu une somme de 408.037 euros, avantages en nature, intérressement et primes inclus.

Cette convention a été autorisée par le Conseil d'administration le 15 janvier 2004.

19.1.3 Conventions « CRO », « Sales support » et de trésorerie conclues entre AB Science et AB Science USA LLC

Le Conseil d'administration en date du 14 mai 2008 a autorisé Alain Moussy à créer une filiale aux Etats-Unis sous la dénomination sociale « *AB Science USA LLC* ».

Dans le cadre de cette création et afin d'assurer le bon fonctionnement d'AB Science USA LLC, le Conseil d'administration en date du 14 mai 2008 a autorisé la conclusion des trois conventions suivantes entre AB Science et AB Science USA LLC :

- une convention dite « *Contract Research Organization* » ou « *CRO* » ;
- une convention dite « *Sales support* » ; et
- une convention de trésorerie.

Les conventions « *CRO* » et « *Sales support* » prévoient que AB Science USA LLC refacture à AB Science les coûts engagés majorés d'une marge de 5%. La convention de trésorerie prévoit que les avances consenties par AB Science à AB Science USA LLC porteront intérêt au taux de 3,29% par an.

A titre d'exemple, au titre des conventions « *CRO* » et « *Sales support* » pour l'exercice clos le 31 décembre 2015, AB Science a enregistré un montant de respectivement 2.021.432 euros en charges et un montant de 55.809 euros. Aucun produit n'a été constaté au titre de la convention de trésorerie pour l'exercice clos le 31 décembre 2015.

19.1.4 Prestations comptables et de gestion pour l'AFIRMM

Le Conseil d'administration en date du 14 janvier 2002 a autorisé qu'AB Science apporte son assistance administrative, comptable et de gestion à l'association AFIRMM (Association Française pour les Initiatives de Recherche sur les Mastocytes et les Mastocytoses). Aucune prestation n'a été facturée au titre de l'exercice clos le 31 décembre 2015.

19.1.5 Convention de collaboration conclue entre Jean-Pierre Kinet et AB Science

Le Conseil d'administration en date du 22 août 2001 a autorisé la conclusion d'une convention de collaboration entre AB Science et Jean-Pierre Kinet, administrateur d'AB Science, aux termes de laquelle ce dernier s'engage à apporter son concours scientifique à AB Science et à faire ses meilleurs efforts pour permettre à AB Science de bénéficier prioritairement des applications susceptibles de résulter de ses recherches, moyennant une rémunération qui sera versée à compter du 1^{er} janvier 2001 et dont le montant sera fixé ultérieurement d'un commun accord entre les parties.

A titre d'exemple, dans le cadre de cette collaboration pour l'exercice clos le 31 décembre 2015, un montant de 62 euros a été pris en charge par AB Science au titre de frais de déplacements et aucune rémunération n'a été versée.

19.2 CONVENTIONS CONCLUES ET APPROUVEES ANTERIEUREMENT SANS EXECUTION AU COURS DE L'EXERCICE ECOULE

Le Conseil d'administration en date du 21 mars 2011 a autorisé la conclusion d'une convention entre AB Science et Jean-Pierre Kinet, administrateur d'AB Science portant sur l'attribution de rémunération sous forme de prime d'objectif au titre de la signature d'accords de licences de co-développement et/ou de commercialisation du *masitinib* dans certaines indications. La rémunération sera établie sur le montant cumulé des versements reçus au titre des accords de licences, avec une franchise de 10 millions d'euros correspondant approximativement au coût de lancement des études cliniques, sur la base de la structure suivante :

- au titre de la signature de l'accord : une prime d'objectif brute égale à 0,83% du cumul de chaque paiement garanti ;
- au titre de la réalisation d'objectifs : une prime d'objectif brute égale à 0,50% du cumul de chaque paiement conditionné ; et
- au titre des royalties : aucune prime d'objectif.

La rémunération sera versée intégralement au moment où les différents règlements seront perçus par AB Science, sachant que pour percevoir sa prime d'objectif, Jean-Pierre Kinet devra être sous contrat au service d'AB Science.

Cette convention n'a donné lieu à aucune rémunération et aucun remboursement de frais de déplacement au titre de l'exercice clos le 31 décembre 2015.

19.3 NOUVELLES CONVENTIONS CONCLUES EN 2016

A la date d'enregistrement du Document de Référence, aucune nouvelle convention n'a été conclue en 2016.

19.4 RAPPORT SPECIAL DES COMMISSAIRES AUX COMPTES SUR LES CONVENTIONS REGLEMENTEES AU TITRE DE L'EXERCICE CLOS LE 31 DECEMBRE 2015

Mesdames, Messieurs les Actionnaires,

En notre qualité de commissaires aux comptes de votre société, nous vous présentons notre rapport sur les conventions et engagement réglementés.

Il nous appartient de vous communiquer, sur la base des informations qui nous ont été données, les caractéristiques, les modalités essentielles ainsi que les motifs justifiant de l'intérêt pour la société des conventions et engagements dont nous avons été avisés ou que nous aurions découverts à l'occasion de notre mission, sans avoir à nous prononcer sur leur utilité et leur bien-fondé ni à rechercher l'existence d'autres conventions et engagements. Il vous appartient, selon les termes de l'article R.225-31 du code de commerce, d'apprécier l'intérêt qui s'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 L.225-40 du Code de commerce relatives à l'exécution, au cours de l'exercice écoulé, des conventions et engagements déjà approuvés par l'Assemblée générale.

Nous avons mis en œuvre les diligences que nous avons estimées nécessaires au regard de la doctrine professionnelle de la Compagnie nationale des commissaires aux comptes relative à cette mission. 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 A L'APPROBATION DE L'ASSEMBLEE GENERALE

Conventions et engagements autorisés au cours de l'exercice écoulé

Nous vous informons qu'il ne nous a été donné avis d'aucune convention ni d'aucun engagement autorisé au cours de l'exercice écoulé à soumettre à l'approbation de l'Assemblée générale en application des dispositions de l'article L.225-38 du code de commerce.

Conventions et engagements non autorisés préalablement

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

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

Convention de mise à disposition des locaux, conclue avec Monsieur Alain Moussy, Président Directeur Général de la société AB Science S.A.

La convention de mise à disposition de locaux selon laquelle Monsieur Alain Moussy met à disposition de la société AB Science S.A. un local situé au 3, avenue George V à Paris, conclue pour une durée d'un an renouvelable par tacite reconduction, et dont la signature a été autorisée par votre conseil d'administration dans sa séance du 3 février 2010, a été reconduite tacitement sur l'exercice.

Au titre de l'exercice clos le 31 décembre 2015, votre société a enregistré en charges un montant de € 20.933.

Cette convention n'a pas fait l'objet d'une autorisation préalable sur l'exercice par votre conseil d'administration par omission.

CONVENTIONS ET ENGAGEMENTS DEJA APPROUVES PAR L'ASSEMBLEE GENERALE

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.225-3. 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.

Contrat de travail de Monsieur Alain Moussy, Président Directeur Général de la société AB Science S.A.

Le contrat de travail de Monsieur Alain Moussy en qualité de directeur scientifique de la société AB Science S.A. a continué de produire ses effets. Au titre de ce contrat et pour l'exercice clos le 31 décembre 2015, Monsieur Alain Moussy a perçu une somme de € 408.037, avantages en nature, intérressement et primes inclus.

Cette convention a été autorisée par votre conseil d'administration du 15 janvier 2004.

Conventions « CRO », « Sales support » et de trésorerie avec la société AB Science LLC

Votre conseil d'administration du 14 mai 2008 a autorisé la conclusion des trois conventions suivantes entre AB Science S.A. et sa filiale AB Science LLC : convention « CRO », convention « Sales support » et convention de trésorerie.

Les conventions « CRO » et « Sales Support » prévoient que la filiale refacture à votre société les coûts engagés majorés d'une marge de 5%. La convention de trésorerie prévoit que les avances consenties par votre société à sa filiale porteront intérêt au taux de 3,29% l'an.

Au titre des conventions « CRO » et « Sales support », pour l'exercice clos le 31 décembre 2015, votre société a enregistré un montant de € 2.021.432 en charges et un montant de € 55.809. Aucun produit n'a été constaté au titre de la convention de trésorerie pour l'exercice clos les 31 décembre 2015.

Prestations comptables et de gestion pour l'AFIRMM

Votre société apporte son assistance administrative, comptable et de gestion à l'association AFIRMM (Association Française pour les Initiatives de Recherche sur les Mastocytes et les Mastocytoses). Au titre de l'exercice clos le 31 décembre 2015, il n'a été facturé aucune prestation.

Cette convention a été autorisée par votre conseil d'administration en date du 14 janvier 2002.

Convention de collaboration avec Monsieur Jean-Pierre Kinet

Votre conseil d'administration, en sa séance du 22 août 2001, a autorisé la conclusion d'une convention de collaboration entre votre société et Monsieur Jean-Pierre Kinet, administrateur de la société AB Science S.A., au terme de laquelle ce dernier s'engage à apporter son concours scientifique à votre société et à faire ses meilleurs efforts pour permettre à AB Science S.A. de bénéficier prioritairement des applications susceptibles de résulter de ses recherches, moyennant une rémunération qui sera versée à compter du 1^{er} Juin 2001 et dont le montant sera fixé ultérieurement d'un commun accord entre les parties.

Dans le cadre de cette collaboration, un montant de € 62 a été pris en charge au titre des frais de déplacements et aucune rémunération n'a été versée pour la période du 1^{er} janvier au 31 décembre 2015.

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.

Rémunération de Monsieur Jean-Pierre Kinet au titre de la signature d'accords de licences

Votre conseil d'administration, dans sa séance du 21 mars 2011, a autorisé la conclusion d'une convention avec Monsieur Jean-Pierre Kinet, administrateur de la société AB Science S.A.

Cette convention porte sur l'attribution d'une rémunération sous forme de prime d'objectif au titre de la signature d'accords de licences de co-développement et/ou de commercialisation du *Masitinib* dans certaines indications.

La rémunération sera établie sur le montant cumulé des versements reçus au titre des accords de licences, avec une franchise de dix millions d'euros, correspondant approximativement au coût de lancement des études cliniques, sur la base de la structure suivante :

- au titre de la signature de l'accord : Prime d'objectif brute égale à 0,83% du cumul de chaque paiement garanti (« *upfront payments* ») ;

- au titre de la réalisation d'objectifs : Prime d'objectif brute égale à 0,50% du cumul de chaque paiement conditionné (« *milestone payments* ») ;
- au titre de royalties : Aucune prime d'objectif.

La rémunération sera versée intégralement au moment où les différents règlements seront perçus par la société, sachant que pour percevoir sa prime d'objectif, Monsieur Jean-Pierre Kinet devra être sous contrat au service d'AB Science S.A.

Cette convention n'a donné lieu à aucune rémunération et aucun remboursement de frais de déplacement au titre de l'exercice clos le 31 décembre 2015.

Les commissaires aux comptes

Paris La Défense, le 6 juin 2016

Saint-Germain-en-Laye, le 6 juin 2016

KPMG Audit

Département de KPMG S.A.

SEGESTE

Laurent Génin

Associé

Nicolas Miegeville

Associé

CHAPITRE 20. INFORMATIONS FINANCIERES CONCERNANT LE PATRIMOINE, LA SITUATION FINANCIERE ET LES RESULTATS DE L'EMETTEUR

20.1 INFORMATIONS FINANCIERES HISTORIQUES

20.1.1 Comptes annuels pour les exercices clos le 31 décembre 2013 et le 31 décembre 2014

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

- les informations financières historiques relatives à l'exercice clos le 31 décembre 2013 et le rapport établi par les contrôleurs légaux figurent dans le rapport financier annuel 2013 publié le 28 avril 2014 sur le site internet d'AB Science ; et
- les informations financières historiques relatives à l'exercice clos le 31 décembre 2014 et le rapport établi par les contrôleurs légaux figurent dans le rapport financier annuel 2014 publié le 30 avril 2015 sur le site internet d'AB Science.

20.1.2 Comptes consolidés pour l'exercice clos le 31 décembre 2015

20.1.2.1 RAPPORTS DES COMMISSAIRES AUX COMPTES SUR LES COMPTES CONSOLIDÉS POUR L'EXERCICE CLOS LE 31 DECEMBRE 2015

Mesdames, Messieurs,

En exécution de la mission qui nous a été confiée par votre Assemblée générale, nous vous présentons notre rapport relatif à l'exercice clos le 31 décembre 2015 sur :

- le contrôle des comptes consolidés de la société AB Science S.A., tels qu'ils sont joints au présent rapport ;
- la justification de nos appréciations ;
- la vérification spécifique prévue par la loi.

Les comptes consolidés ont été arrêtés par le conseil d'administration. Il nous appartient, sur la base de notre audit, d'exprimer une opinion sur ces comptes.

1. Opinion sur les comptes consolidés

Nous avons effectué notre audit selon les normes d'exercice professionnel applicables en France ; ces normes requièrent la mise en œuvre de diligences permettant d'obtenir l'assurance raisonnable que les comptes consolidés ne comportent pas d'anomalies significatives. Un audit consiste à vérifier, par sondages ou au moyen d'autres méthodes de sélection, les éléments justifiant des montants et informations figurant dans les comptes consolidés. Il consiste également à apprécier les principes comptables suivis, les estimations significatives retenues et la présentation d'ensemble des comptes. Nous estimons que les éléments que nous avons collectés sont suffisants et appropriés pour fonder notre opinion.

Nous certifions que les comptes consolidés de l'exercice sont, au regard du référentiel IFRS tel qu'adopté dans l'Union européenne, réguliers et sincères et donnent une image fidèle du patrimoine, de la situation financière ainsi que du résultat de l'ensemble constitué par les personnes et entités comprises dans la consolidation.

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.

Les notes 3.13 et 3.14 de l'annexe aux comptes consolidés exposent les méthodes comptables relatives aux modalités de comptabilisation des aides publiques obtenues par la société. Dans le cadre de notre appréciation des règles et principes comptables suivis par votre société, nous avons vérifié le caractère approprié des méthodes comptables visées ci-dessus et des informations fournies dans les notes de l'annexe aux comptes consolidés et nous nous sommes assurés de leur correcte application.

Les notes 3.10 et 4 (v) de l'annexe aux comptes consolidés exposent le traitement des paiements en actions et les modalités d'évaluation des bons et options de souscriptions d'actions octroyés aux salariés et mandataires sociaux. Nos travaux ont consisté à examiner les données utilisées, à apprécier les hypothèses retenues, à revoir, par sondages, les calculs effectués par la société et à vérifier que la note 20 de l'annexe aux comptes consolidés fournit une information appropriée.

Les appréciations ainsi portées s'inscrivent dans le cadre de notre démarche d'audit des comptes consolidés, pris dans leur ensemble, et ont donc contribué à la formation de notre opinion exprimée dans la première partie de ce rapport.

3. Vérification spécifique

Nous avons également procédé, conformément aux normes d'exercice professionnel applicables en France, à la vérification spécifique prévue par la loi des informations relatives au groupe données dans le rapport de gestion.

Nous n'avons pas d'observation à formuler sur leur sincérité et leur concordance avec les comptes consolidés.

Les commissaires aux comptes

Paris La Défense, le 29 avril 2016

Saint-Germain-en-Laye, le 29 avril 2016

KPMG Audit

Département de KPMG S.A.

SEGESTE

Laurent Génin
Associé

Nicolas Miegeville
Associé

20.1.2.2 COMPTES CONSOLIDÉS POUR L'EXERCICE CLOS LE 31 DECEMBRE 2015

Etat de situation financière au 31 décembre 2015

Actif (en milliers d'euros)	Note	31/12/2015	31/12/2014
Immobilisations incorporelles	6	1 691	1 464
Immobilisations corporelles	7	240	241
Actifs financiers non courants	11	43	27
Autres actifs non courants	10	0	0
Impôts différés		0	0
Actifs non courants		1 974	1 732
Stocks	8	304	618
Créances clients	9	316	310
Actifs financiers courants	11	6 007	5 960
Autres actifs courants	10	8 282	9 460
Trésorerie et équivalents de trésorerie	12	15 696	13 197
Actifs courants		30 604	29 544
TOTAL DE L'ACTIF		32 578	31 276
Passif (en milliers d'euros)	Note	31/12/2015	31/12/2014
Capital	13	350	329
Primes		110 674	85 837
Réserves de conversion		(77)	(28)
Autres réserves et résultats		(128 206)	(101 368)
Capitaux propres attribuables aux propriétaires de la société		(17 259)	(15 681)
Participations ne donnant pas le contrôle			
Capitaux propres		(17 259)	(15 681)
Provisions non courantes	14	550	420
Passifs financiers non courants	15	31 229	31 921
Autres passifs non courants	16	0	0
Impôts différés		447	622
Passifs non courants		32 225	32 962
Provisions courantes	14	0	418
Dettes fournisseurs		13 829	10 192
Passifs financiers courants	15	236	673
Dettes d'impôt exigible		0	0
Autres passifs courants	16	3 547	2 712
Passifs courants		17 612	13 995
TOTAL DU PASSIF		32 578	31 276

Etat de résultat global arrêté au 31 décembre 2015

(en milliers d'euros)	Note	31/12/2015	31/12/2014
Chiffre d'affaires net	17	2 284	2 099
Autres produits opérationnels		0	0
Total des produits		2 284	2 099
Coût des ventes		(339)	(394)
Charges de commercialisation		(1 882)	(1 512)
Charges administratives		(2 316)	(2 030)
Charges de recherche et développement		(23 711)	(13 366)
Autres charges opérationnelles		–	–
Résultat opérationnel		(25 964)	(15 203)
Produits financiers		530	405
Charges financières		(1 370)	(1 384)
Résultat financier		(840)	(979)
Charge d'impôt		88	70
Résultat net		(26 716)	(16 112)
<i>Autres éléments du Résultat global :</i>			
Eléments qui ne seront pas reclassés ultérieurement en résultat :			
– Ecarts actuariels		(42)	18
Eléments susceptibles d'être reclassés ultérieurement en résultat :			
– Ecarts de change - activités à l'étranger		(48)	(62)
Autres éléments du Résultat global de la période nets d'impôt		(90)	(44)
Résultat global de la période		(26 807)	(16 156)
<i>Résultat net de la période attribuable aux :</i>			
– Participations ne donnant pas le contrôle		–	–
– Propriétaires de la société		(26 716)	(16 112)
<i>Résultat global de la période attribuable aux :</i>			
– Participations ne donnant pas le contrôle		–	–
– Propriétaires de la société		(26 807)	(16 156)
Résultat net par action - en euros	23	(0,78)	(0,49)
Résultat net dilué par action - en euros	23	(0,78)	(0,49)

Tableau consolidé des flux de trésorerie

	31/12/2015	31/12/2014
Résultat net	(26 716)	(16 112)
– Elimination des amortissements et provisions	72	(192)
– Elimination des résultats de cessions	0	0
– Charges et produits calculés liés aux paiements en actions	74	76
– Autres produits et charges sans incidence sur la trésorerie	0	(1 030)
– Elimination de la charge / produit d'impôt	(98)	(84)
– Elimination de la variation d'impôt différé	0	0
– Incidence de la variation du besoin en fonds de roulement lié à l'activité	2 582	2 201
– Produits et charges d'intérêts	931	982
– Flux de trésorerie générés par l'activité avant impôt et intérêts	(23 155)	(14 158)
– Impôts payés / reçus	0	
Flux nets de trésorerie générés par l'activité	(23 155)	(14 158)
– Acquisitions d'immobilisations	(618)	(663)
– Cessions d'immobilisations corporelles et incorporelles	0	0
– Acquisitions d'actifs financiers	(6 000)	(6 076)
– Produits de cession d'actifs financiers	5 981	5 230
– Variation des prêts et avances consentis	0	0
– Intérêts financiers reçus / (versés)	(84)	41
– Autres flux liés aux opérations d'investissement	0	0
Flux nets de trésorerie liés aux opérations d'investissement	(722)	(1 469)
Dividendes versés :		
– Augmentation (Réduction) de capital	23 620	59
– Emission d'emprunts et encaissements d'avances conditionnées	3 376	2 464
– Remboursements d'emprunts et d'avances conditionnées	(571)	(578)
– Autres flux liés aux opérations de financement	0	0
Flux nets de trésorerie liés aux opérations de financement	26 425	1 945
– Incidence des variations de change	(48)	(62)
– Incidence des actifs destinés à être cédés	0	0
– Incidence des changements de principes comptables	0	0
Variation de trésorerie par les flux	2 499	(13 744)
– Trésorerie et équivalents de trésorerie d'ouverture	13 197	26 941
– Trésorerie et équivalents de trésorerie de clôture	15 696	13 197
Variation de trésorerie et équivalents de trésorerie par les soldes	2 499	(13 744)

Variation des capitaux propres consolidés au 31 décembre 2015

<i>(en milliers d'euros)</i>	Capital Social	Primes d'émission	Réserves de Conversion	Autres réserves et résultat	Total	Intérêts minoritaires	Total capitaux propres
AU 1 ^{er} JANVIER 2015	330	85 387	(29)	(101 368)	(15 681)	0	(15 681)
Résultat net de la période				(26 716)	(26 716)		(26 716)
Autres éléments du résultat global			(48)	(42)	(90)		(90)
Résultat global de la période	0	0	(48)	(26 759)	(26 807)		(26 807)
– <i>Augmentation de capital en numéraire</i>	21	25 287			25 308		25 308
– <i>Options de conversion (nettes des impôts différés)</i>				(153)	(153)		(153)
– <i>Paiements fondés en actions</i>				74	74		74
– <i>Actions propres</i>				0	0		0
Total des transactions avec les actionnaires	21	25 287	0	(79)	25 229		25 229
AU 31 DECEMBRE 2015	350	110 674	(77)	(128 205)	(17 259)	0	(17 259)

<i>(en milliers d'euros)</i>	Capital Social	Primes d'émission	Réserves de Conversion	Autres réserves et résultat	Total	Intérêts minoritaires	Total capitaux propres
AU 1 ^{er} JANVIER 2014	330	85 328	33	(85 350)	340	0	341
Résultat net de la période				(16 112)	(16 112)		(16 112)
Autres éléments du résultat global			(62)	18	(44)		(44)
Résultat global de la période	0	0	(62)	(16 094)	(16 156)		(16 156)
– <i>Augmentation de capital en numéraire</i>	0	59			59		59
– <i>Options de conversion (nettes des impôts différés)</i>				0	0		0
– <i>Paiements fondés en actions</i>				76	76		76
– <i>Actions propres</i>				0	0		0
Total des transactions avec les actionnaires	0	59	0	76	135		135
AU 31 DECEMBRE 2014	330	85 837	(29)	(101 368)	(15 681)	0	(15 681)

20.1.2.3 ANNEXES AUX COMPTES CONSOLIDÉS DE L'EXERCICE CLOS LE 31 DECEMBRE 2015

1. Entité présentant les états financiers

AB Science est une entreprise qui est domiciliée en France. Le siège social de la Société est situé à Paris.

Les états financiers consolidés de la Société pour l'exercice clos le 31 décembre 2015 comprennent la Société et sa filiale, détenue à 100%, située aux Etats-Unis et créée en juillet 2008 (l'ensemble désigné comme « le Groupe » et chacune individuellement comme « les entités du Groupe »). L'activité du Groupe consiste à rechercher, développer, et commercialiser des inhibiteurs de protéines kinases (IPK), une nouvelle classe de molécules thérapeutiques ciblées agissant en modifiant les voies de signalisation au sein des cellules. Les pathologies visées par la Société avec ces IPK sont des pathologies à fort besoin médical et non satisfait, dans les cancers, les maladies inflammatoires et les maladies du système nerveux central, aussi bien en médecine humaine qu'en médecine vétérinaire.

2. Base de préparation

2.1 Remarques préliminaires

La date de clôture des comptes consolidés est fixée au 31 décembre de chaque année. Les comptes individuels incorporés dans les comptes consolidés sont établis à la date de clôture des comptes consolidés, soit le 31 décembre. Les comptes au 31 décembre 2015 ont été arrêtés par le Conseil d'administration du 28 avril 2016.

2.2 Déclaration de conformité et principes comptables

Les états financiers consolidés ont été établis en conformité avec les IFRS telles qu'adoptées dans l'Union Européenne. L'ensemble des textes adoptés par l'Union européenne est disponible sur le site internet de la Commission européenne à l'adresse suivante : http://ec.europa.eu/internal_market/accounting/ias_fr.htm.

Ces méthodes sont identiques à celles utilisées par le Groupe au 31 décembre 2014, à l'exception des normes, interprétations et amendements adoptés par l'Union européenne et applicables pour les exercices ouverts à compter du 1^{er} janvier 2015 :

- Interprétation IFRIC 21 « Droits ou taxes » relative à la comptabilisation d'un passif au titre d'un droit ou d'une taxe exigible. Cette interprétation est sans incidence significative sur les comptes consolidés annuels du Groupe.

Les comptes consolidés du Groupe ne sont pas impactés par les textes suivants qui sont d'application obligatoire à compter du 1^{er} janvier 2015 :

- Amendements résultant des processus d'améliorations annuelles des normes IFRS 2011-2013.

Le Groupe n'a pas choisi d'appliquer de manière anticipée les normes, interprétations et amendements adoptés par l'Union européenne qui seront applicables à compter du 1^{er} janvier 2016, à savoir :

- Amendement à IAS19 (2013) « Avantages du personnel : cotisations des membres du personnel »
- Amendements résultant des processus d'améliorations annuelles des normes IFRS2010-2012
- Amendements à IFRS11 (2014) « comptabilisation des acquisitions d'intérêts dans une entreprise commune »
- Amendement à IAS 1 « Présentation des états financiers »
- Amendements résultant des processus d'améliorations annuelles des normes IFRS2012-2014
- Amendements à IAS 16 et IAS 38 « clarification sur les modes d'amortissement acceptables ».

Le Groupe est actuellement en cours d'appréciation des éventuels effets induits par la première application de ces normes.

Par ailleurs, le Groupe n'applique pas les normes en interprétation publiée mais non encore entrées en vigueur.

2.3 Base d'évaluation

Les états financiers consolidés sont préparés sur la base du coût historique à l'exception de certaines catégories d'actifs et de passifs conformément aux normes IFRS. Les catégories concernées sont mentionnées dans les notes suivantes.

2.4 Monnaie fonctionnelle et de présentation

Les états financiers consolidés sont présentés en euro qui est la monnaie fonctionnelle de la Société. Toutes les données financières sont exprimées en milliers d'euros, sauf indication contraire.

2.5 Recours à des estimations et aux jugements

La préparation des états financiers nécessite de la part de la direction l'exercice du jugement, d'effectuer des estimations et de faire des hypothèses qui ont un impact sur l'application des méthodes comptables et sur les montants des actifs et des passifs, des produits et des charges. Les valeurs réelles peuvent être différentes des valeurs estimées.

Les estimations et les hypothèses sous-jacentes sont réexaminées de façon continue. L'impact des changements d'estimation comptable est comptabilisé au cours de la période du changement et de toutes périodes ultérieures affectées.

Les informations sur les principales sources d'incertitude relatives aux estimations et les jugements exercés pour appliquer les méthodes comptables, qui ont l'impact le plus significatif sur les montants comptabilisés dans les états financiers consolidés, sont incluses dans les notes suivantes :

- Note 22.1 – utilisation des pertes fiscales,
- Note 3.10 – évaluation des paiements fondés sur des actions.

3. Principales méthodes comptables

3.1 Principes de consolidation

Une filiale est une entité contrôlée par le Groupe. Le contrôle existe lorsque le Groupe a le pouvoir de diriger les politiques financières et opérationnelles de l'entité afin d'obtenir des avantages de ses activités. Pour apprécier le contrôle, les droits de vote potentiels qui sont actuellement exercables sont pris en considération. Les états financiers des filiales sont inclus dans les états financiers consolidés à partir de la date à laquelle le contrôle est obtenu jusqu'à la date à laquelle le contrôle cesse. Les méthodes comptables des filiales sont modifiées quand nécessaire pour les aligner sur celles adoptées par le Groupe.

3.2 Monnaie étrangère

i. Transactions en monnaie étrangère

Les transactions en monnaie étrangère sont converties dans les monnaies fonctionnelles respectives des entités du Groupe en appliquant le cours de change en vigueur à la date des transactions. Les actifs et passifs monétaires libellés en monnaie étrangère à la date de clôture sont convertis dans la monnaie fonctionnelle en utilisant le cours de change à cette date.

Les gains et pertes de change résultant de la conversion d'éléments monétaires correspondent à la différence entre le coût amorti libellé dans la monnaie fonctionnelle à l'ouverture de la période, ajusté de l'impact du taux d'intérêt effectif et des paiements sur la période, et le coût amorti libellé dans la monnaie étrangère converti au cours de change à la date de clôture.

Les actifs et passifs non monétaires libellés en monnaie étrangère qui sont évalués à la juste valeur sont convertis dans la monnaie fonctionnelle en utilisant le cours de change de la date à laquelle la juste valeur a été déterminée. Les écarts de change résultant de ces conversions sont comptabilisés en résultat, à l'exception des écarts résultant de la conversion des instruments de capitaux propres disponibles à la vente, d'un passif

financier désigné comme couverture d'un investissement net dans une activité à l'étranger, ou d'instruments qualifiés de couverture de flux de trésorerie, qui sont comptabilisés directement en capitaux propres.

ii. Activités à l'étranger

Les actifs et les passifs d'une activité à l'étranger sont convertis en euros en utilisant le cours de change à la date de clôture. Les produits et les charges d'une activité à l'étranger, sont convertis en euros en utilisant les cours de change en vigueur aux dates de transactions.

Les écarts de change résultant des conversions sont comptabilisés en capitaux propres. Lorsqu'une activité à l'étranger est cédée, pour tout ou partie, la quote-part afférente des écarts comptabilisés en réserve de conversion est transférée en résultat.

3.3 Instruments financiers

Les actifs financiers, hors trésorerie et instruments dérivés actifs, sont classés suivant l'une des catégories suivantes :

- Actifs détenus jusqu'à leur échéance,
- Prêts et créances,
- Actifs disponibles à la vente,
- Actifs à la juste valeur par le biais du compte de résultat.

Actifs détenus jusqu'à leur échéance.

Les placements détenus jusqu'à échéance sont des actifs financiers que le Groupe a l'intention et la capacité de détenir jusqu'à cette échéance. Après leur comptabilisation initiale, ces actifs sont évalués au coût amorti, selon la méthode du taux d'intérêt effectif, diminué du montant d'éventuelles pertes de valeur.

Prêts et créances

Les prêts et créances sont des actifs financiers non dérivés à paiement fixe ou déterminable qui ne sont pas cotés sur un marché actif. Ils sont classés en actifs courants hormis ceux dont l'échéance est supérieure à 12 mois après la date de clôture.

Les prêts et créances accordés sont évalués selon la méthode du coût historique (coût amorti – taux d'intérêt effectif). Leur valeur au bilan comprend le capital restant dû, majoré des intérêts courus. Ils font l'objet de tests de dépréciation dès l'apparition d'indices de perte de valeur.

Actifs financiers disponibles à la vente

Les placements du Groupe en titres de capitaux propres et en certains titres d'emprunts sont classés en tant qu'actifs disponibles à la vente. Après leur comptabilisation initiale, ils sont évalués à la juste valeur et toute variation en résultant est comptabilisée directement en capitaux propres, à l'exception du montant des pertes de valeur et, pour les éléments monétaires disponibles à la vente, des écarts de change. Lorsque ces placements sont décomptabilisés, le cumul des profits ou pertes comptabilisé en capitaux propres est transféré en résultat.

Actifs financiers à la juste valeur par le biais du compte de résultat

Un instrument est classé en tant qu'actif financier à la juste valeur par le biais du compte de résultat s'il est détenu à des fins de transactions ou désigné comme tel lors de sa comptabilisation initiale. Les instruments financiers sont désignés comme étant à la juste valeur par le biais du compte de résultat si le Groupe gère de tels placements et prend les décisions d'achat et de vente sur la base de leur juste valeur en accord avec la politique de gestion du risque ou la stratégie de placement du Groupe. Lors de leur comptabilisation initiale, les coûts de transaction directement attribuables sont comptabilisés en résultat lorsqu'ils sont encourus. Les

instruments financiers à la juste valeur par le biais du compte de résultat sont évalués à la juste valeur, et toute variation en résultant est comptabilisée en résultat.

Passifs financiers non dérivés

Le Groupe comptabilise initialement les dettes émises et les passifs subordonnés à la date à laquelle ils sont générés. Tous les autres passifs financiers sont comptabilisés initialement à la date de transaction qui est la date à laquelle le Groupe devient une partie aux dispositions contractuelles de l'instrument.

Le Groupe décomptabilise un passif financier lorsque ses obligations contractuelles sont éteintes, annulées ou arrivent à expiration.

Les autres passifs financiers non dérivés sont comptabilisés initialement à la juste valeur ajustée de tout coût de transaction directement attribuable. Après la comptabilisation initiale, ces passifs financiers sont évalués au coût amorti selon la méthode du taux d'intérêt effectif.

Les découverts bancaires remboursables à vue et qui font partie intégrante de la gestion de la trésorerie du Groupe constituent une composante de la trésorerie et des équivalents de trésorerie pour les besoins du tableau des flux de trésorerie.

Instruments financiers composés

Les instruments financiers composés émis par le Groupe en euros comprennent les obligations convertibles qui confèrent au porteur une option de conversion en un nombre déterminé d'actions.

La composante « passif » de l'instrument financier composé est initialement comptabilisée à la juste valeur qu'aurait un passif analogue non assorti d'une option de conversion. La composante « capitaux propres » initialement comptabilisée correspond à la différence entre la juste valeur de l'instrument financier composé dans sa globalité et la juste valeur de la composante « passif ».

Après sa comptabilisation initiale, la composante « passif » de l'instrument financier composé est évaluée au coût amorti selon la méthode du taux d'intérêt effectif. La composante « capitaux propres » de l'instrument financier composé n'est pas réévaluée après sa comptabilisation initiale.

Les intérêts liés aux passifs financiers sont comptabilisés en résultat. Lors de la conversion, le passif financier est reclassé en capitaux propres et aucun résultat n'est comptabilisé.

3.4 Capital

Le capital n'est constitué que d'actions ordinaires au 31 décembre 2015.

Les actions ordinaires sont classées en tant qu'instruments de capitaux propres. Les coûts accessoires directement attribuables à l'émission d'actions ordinaires ou d'options sur actions sont comptabilisés en déduction des capitaux propres, nets d'impôt.

3.5 Immobilisations corporelles

Les immobilisations corporelles sont comptabilisées à leur coût d'acquisition diminué du cumul des amortissements et des éventuelles pertes de valeur.

Les coûts ultérieurs sont inclus dans la valeur comptable de l'actif ou, le cas échéant, comptabilisés comme un actif séparé s'il est probable que des avantages économiques futurs associés à l'actif iront au Groupe et que le coût de l'actif peut être mesuré de manière fiable.

Les amortissements sont comptabilisés en charges selon le mode linéaire sur la durée d'utilité estimée des actifs.

Les durées d'utilité estimées sont les suivantes :

- | | |
|--|---------|
| - installations et agencements | 3-5 ans |
| - matériel industriel | 3 ans |
| - mobilier et matériel de bureau et informatique | 3-5 ans |

Les modes d'amortissement, les durées d'utilité et les valeurs résiduelles sont revus et, le cas échéant, ajustés à chaque clôture.

La valeur comptable d'un actif est immédiatement dépréciée pour la ramener à sa valeur recouvrable lorsque la valeur comptable de l'actif est supérieure à sa valeur recouvrable estimée (voir note « Dépréciation d'actifs »). Les profits et pertes sur cession d'immobilisations corporelles sont déterminés en comparant le produit de cession avec la valeur comptable de l'immobilisation et sont comptabilisés pour leur valeur nette, dans les « autres produits » du compte de résultat.

3.6 Immobilisations incorporelles

i. Recherche et développement

Les dépenses de recherche supportées en vue d'acquérir une compréhension et des connaissances scientifiques ou techniques nouvelles sont comptabilisées en charges lorsqu'elles sont encourues.

Les activités de développement impliquent l'existence d'un plan ou d'un modèle en vue de la production de produits et procédés nouveaux ou substantiellement améliorés. Les dépenses de développement sont comptabilisées en tant qu'immobilisation si et seulement si les coûts peuvent être mesurés de façon fiable et le Groupe peut démontrer la faisabilité technique et commerciale du produit ou du procédé, l'existence d'avantages économiques futurs probables et son intention ainsi que la disponibilité de ressources suffisantes pourachever le développement et utiliser ou vendre l'actif. Les dépenses ainsi portées à l'actif comprennent les coûts des matières, de la main d'œuvre directe et les frais généraux directement attribuables nécessaires pour préparer l'actif à être utilisé de la manière prévue. Les coûts d'emprunts relatifs au développement d'actifs qualifiés sont comptabilisés en résultat lorsqu'ils sont encourus. Les autres dépenses de développement sont comptabilisées en charges lorsqu'elles sont encourues.

Les dépenses de développement portées à l'actif sont comptabilisées à leur coût diminué du cumul des amortissements et du cumul des pertes de valeur.

Compte tenu des risques inhérents aux programmes de développement et de l'avancement des projets menés par le Groupe, AB Science considère que les critères définis par IAS38 ne sont pas à ce jour réunis. Par conséquent, les frais de développement ont été inscrits en charges de l'exercice pendant lequel ils ont été engagés.

ii. Autres immobilisations incorporelles

Les autres immobilisations incorporelles qui ont été acquises par le Groupe, ayant une durée d'utilité finie, sont comptabilisées à leur coût diminué du cumul des amortissements et du cumul des pertes de valeur.

Les dépenses ultérieures relatives aux immobilisations incorporelles sont activées seulement si elles augmentent les avantages économiques futurs associés à l'actif spécifique correspondant. Les autres dépenses sont comptabilisées en charges lorsqu'elles sont encourues.

L'amortissement est comptabilisé en charges selon le mode linéaire sur la durée d'utilité estimée des immobilisations incorporelles. Les durées d'utilité estimées pour la période en cours et la période comparative sont les suivantes :

- | |
|--------------------|
| - Brevets : 20 ans |
| - Logiciels : 1 an |

3.7 Base d'évaluation des stocks

Les stocks sont comptabilisés à leur coût de revient ou à leur valeur nette de réalisation si celle-ci est inférieure. Le coût des stocks est déterminé à l'aide de la méthode du coût moyen pondéré.

3.8 Trésorerie et équivalent de trésorerie

Les équivalents de trésorerie sont les placements à court terme, très liquides, qui sont facilement convertibles en un montant connu de trésorerie et qui sont soumis à un risque négligeable de changement de valeur. Ainsi, la rubrique « Trésorerie et équivalents de trésorerie » regroupe les disponibilités en banque et en caisse ainsi que les placements de trésorerie en valeurs mobilières de placement dont l'échéance est inférieure ou égale à trois mois et la sensibilité au risque de taux très faible.

Pour l'établissement du tableau des flux de trésorerie, la trésorerie et les équivalents de trésorerie se composent de la caisse, des dépôts à vue dans les banques, des placements à court terme très liquides, nets des découverts bancaires. Dans le bilan, les découvertes bancaires figurent dans les Passifs financiers courants.

3.9 Dépréciation

Actifs financiers

Un actif financier est examiné à chaque date de clôture afin de déterminer s'il existe une indication objective de perte de valeur. Le Groupe considère qu'un actif financier est déprécié s'il existe des indications objectives qu'un ou plusieurs événements ont eu un impact négatif sur les flux de trésorerie futurs estimés de l'actif.

La perte de valeur d'un actif financier évalué au coût amorti correspond à la différence entre sa valeur comptable et la valeur des flux de trésorerie futurs estimés, actualisée au taux d'intérêt effectif d'origine des actifs financiers. La perte de valeur d'un actif financier disponible à la vente est calculée par référence à sa juste valeur.

Les pertes de valeur sont comptabilisées en résultat. S'agissant des actifs disponibles à la vente, toute perte cumulée qui avait été antérieurement comptabilisée en capitaux propres est transférée en résultat.

La perte de valeur est reprise si la reprise peut être objectivement liée à un événement survenant après la comptabilisation de la dépréciation. Pour les actifs financiers évalués au coût amorti et les actifs financiers disponibles à la vente qui représentent des titres d'emprunts, la reprise est comptabilisée en résultat. Pour les actifs financiers disponibles à la vente qui représentent des titres de capitaux propres, la reprise est comptabilisée directement en capitaux propres.

Actifs non financiers

Les valeurs comptables des actifs non financiers du Groupe, autres que les actifs d'impôt différé, sont examinées à chaque date de clôture afin d'apprécier s'il existe un quelconque indice qu'un actif a subi une perte de valeur. S'il existe un tel indice, la valeur recouvrable de l'actif est estimée.

La valeur recouvrable d'un actif ou d'une unité génératrice de trésorerie est la valeur la plus élevée entre leur valeur d'utilité et leur juste valeur diminuée des coûts de la vente. Pour apprécier la valeur d'utilité, les flux de trésorerie futurs estimés sont actualisés au taux, avant impôt, qui reflète l'appréciation courante du marché de la valeur temps de l'argent et des risques spécifiques à l'actif. Pour les besoins des tests de dépréciation, les actifs sont regroupés dans le plus petit groupe d'actifs qui génère des entrées de trésorerie résultant de l'utilisation continue, largement indépendantes des entrées de trésorerie générées par d'autres actifs ou groupes d'actifs (l' « unité génératrice de trésorerie »).

Une perte de valeur est comptabilisée si la valeur comptable d'un actif ou de son unité génératrice de trésorerie est supérieure à sa valeur recouvrable. Les pertes de valeur sont comptabilisées dans le compte de résultat. Une perte de valeur comptabilisée au titre d'une unité génératrice de trésorerie (d'un groupe d'unités) est affectée d'abord à la réduction de la valeur comptable de tout goodwill affecté à l'unité génératrice de

trésorerie, puis à la réduction des valeurs comptables des autres actifs de l'unité (du groupe d'unités) au prorata de la valeur comptable de chaque actif de l'unité (du groupe d'unités).

Le Groupe apprécie à chaque date de clôture s'il existe une indication que des pertes de valeurs comptabilisées au cours de périodes antérieures ont diminué ou n'existent plus. Une perte de valeur est reprise s'il y a eu un changement dans les estimations utilisées pour déterminer la valeur recouvrable. La valeur comptable d'un actif, augmentée en raison de la reprise d'une perte de valeur ne doit pas être supérieure à la valeur comptable qui aurait été déterminée, nette des amortissements, si aucune perte de valeur n'avait été comptabilisée.

3.10 Avantages du personnel

Régimes à cotisations définies

Un régime à cotisations définies est un régime d'avantages postérieurs à l'emploi en vertu duquel une entité verse des cotisations définies à une entité distincte et n'aura aucune obligation juridique ou implicite de payer des cotisations supplémentaires. Les cotisations à payer à un régime à cotisations définies sont comptabilisées en charges liées aux avantages du personnel lorsqu'elles sont dues. Les cotisations payées d'avance sont comptabilisées à l'actif dans la mesure où cela conduira à un remboursement en trésorerie ou à une diminution des paiements futurs.

Régimes à prestations définies

Un régime à prestations définies est un régime d'avantages postérieurs à l'emploi autre qu'un régime à cotisations définies.

L'obligation nette au titre de régimes à prestations définies est évaluée séparément pour chaque régime en estimant le montant des avantages futurs acquis par le personnel en échange des services rendus au cours de la période présente et des périodes antérieures ; ce montant est actualisé pour déterminer sa valeur actuelle. Les coûts des services passés non comptabilisés et la juste valeur des actifs du régime sont ensuite déduits.

Le taux d'actualisation est égal au taux d'intérêt, à la date de clôture, des obligations de première catégorie ayant une date d'échéance proche de celle des engagements du Groupe et qui sont libellées dans la même monnaie que le paiement des prestations. Les calculs sont effectués tous les ans par un actuaire qualifié en utilisant la méthode des unités de crédit projetées. Lorsque les calculs de l'obligation nette conduisent à un actif pour le Groupe, le montant comptabilisé au titre de cet actif ne peut pas excéder le total (i) du coût des services passés non comptabilisé et (ii) de la valeur actualisée de tout avantage économique disponible sous forme de remboursement futur du régime ou de diminutions des cotisations futures du régime. Un avantage économique est disponible pour le groupe s'il est réalisable pendant la durée de vie du plan, ou au règlement des passifs du plan.

Lorsque les avantages du régime sont améliorés, la quote-part des avantages complémentaires relatifs aux services passés rendus par les membres du personnel est comptabilisée en charges selon un mode linéaire sur la durée moyenne restant à courir jusqu'à ce que les droits correspondants soient acquis au personnel. Si les droits à prestations sont acquis immédiatement, le coût des avantages est comptabilisé immédiatement dans le compte de résultat.

Les écarts actuariels au titre de régimes à prestations définies sont comptabilisés en « autres éléments du résultat global ».

Autres avantages à long terme du personnel

L'obligation nette du Groupe au titre des avantages à long terme autres que les régimes de retraite, est égale à la valeur des avantages futurs acquis par le personnel en échange des services rendus au cours de la période présente et des périodes antérieures. Ces avantages sont actualisés et minorés de la juste valeur des actifs dédiés.

Le taux d'actualisation est égal au taux d'intérêt, à la date de clôture, des obligations de première catégorie ayant des dates d'échéances proches de celles des engagements du Groupe. Le montant de l'obligation est déterminé en utilisant la méthode des unités de crédit projetées. Les écarts actuariels sont comptabilisés en résultat de la période au cours de laquelle ils surviennent.

Indemnités de fin de contrat de travail

Les indemnités de fin de contrat de travail sont comptabilisées en charges lorsque le Groupe est manifestement engagé, sans possibilité réelle de se rétracter, dans un plan formalisé et détaillé soit de licenciements avant la date normale de départ à la retraite, soit d'offres encourageant les départs volontaires en vue de réduire les effectifs. Les indemnités de départs volontaires sont comptabilisées en charges si le Groupe a effectué une offre encourageant les départs volontaires, qu'il est probable que cette offre sera acceptée et que le nombre de personnes qui accepteront l'offre peut être estimé de façon fiable.

Avantages à court terme

Un passif est comptabilisé pour le montant que le Groupe s'attend à payer au titre des plans d'intéressement et de participation et des primes réglés en trésorerie à court terme si le Groupe a une obligation actuelle juridique ou implicite d'effectuer ces paiements en contrepartie de services passés rendus par le membre du personnel et que l'obligation peut être estimée de façon fiable.

Paiements fondés sur des actions

La juste valeur déterminée à la date d'attribution des options accordées aux membres du personnel est comptabilisée en charges de personnel, en contrepartie d'une augmentation des capitaux propres, sur la période au cours de laquelle les membres du personnel acquièrent les droits d'une manière définitive. Le montant comptabilisé en charges est ajusté pour refléter le nombre réel des options acquises pour lesquelles les conditions d'acquisition de services et de performance sont remplies.

La juste valeur du montant à régler à un membre du personnel au titre des droits à l'appréciation d'actions, qui sont réglés en trésorerie, est comptabilisée en charges en contrepartie d'une augmentation de passif, sur la période au cours de laquelle les membres du personnel acquièrent le droit au règlement de manière définitive. Le passif est réévalué à chaque date de clôture ainsi qu'à la date de règlement. Toute variation de la juste valeur du passif est comptabilisée en charges de personnel.

Les transactions dont le paiement est fondé sur des actions dans lesquelles le Groupe reçoit des biens ou des services en contrepartie de ses propres instruments de capitaux propres sont comptabilisées comme des transactions qui sont réglées en instruments de capitaux propres, indépendamment de la manière dont les instruments de capitaux propres seront obtenus par le Groupe.

Seuls les plans accordés après le 7 novembre 2002 et dont les droits n'étaient pas acquis au 1^{er} janvier 2007 sont évalués et comptabilisés selon les principes de la norme IFRS 2.

3.11 Provisions

Des provisions sont comptabilisées lorsque le Groupe a une obligation actuelle juridique ou implicite résultant d'un événement passé, que l'obligation peut être estimée de façon fiable et qu'il est probable qu'une sortie de ressources représentatives d'avantages économiques sera nécessaire pour éteindre l'obligation.

Ces provisions sont estimées en prenant en considération les hypothèses les plus probables à la date d'arrêté des comptes.

Si l'effet de la valeur temps est significatif, les provisions sont actualisées. Le taux d'actualisation utilisé pour déterminer la valeur actualisée reflète les appréciations actuelles par le marché de la valeur temps de l'argent et les risques inhérents à l'obligation. L'augmentation de la provision résultant de la désactualisation est comptabilisée en charges financières.

3.12 Chiffre d'affaires

Les produits correspondent à la juste valeur de la contrepartie reçue ou à recevoir au titre des biens vendus dans le cadre des activités. Les produits provenant de la vente des produits sont comptabilisés dans le compte de résultat lorsque les risques et avantages significatifs inhérents à la propriété des biens ont été transférés à l'acheteur.

3.13 Crédit 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 de dépenses remplissant les critères requis (dépenses de recherche localisées en France ou, depuis le 1er janvier 2005, au sein de l'Union Européenne ou dans un autre Etat partie à l'accord sur l'Espace Economique Européen et ayant conclu avec la France une convention fiscale contenant une clause d'assistance administrative) bénéficient d'un crédit d'impôt qui peut être utilisé pour le paiement de l'impôt sur les sociétés. Ce crédit d'impôt recherche est comptabilisé comme une subvention, en déduction des coûts de recherche et développement comptabilisées.

3.14 Autres aides publiques

Le Groupe bénéficie d'un certain nombre d'aides publiques, sous forme de subventions ou d'avances conditionnées.

Les subventions publiques sont inscrites à l'actif lorsqu'il existe une assurance raisonnable que la société se conformera aux conditions attachées aux subventions et que les subventions sont reçues.

Les subventions qui compensent des charges encourues par le Groupe sont comptabilisées de façon systématique en résultat sur la période au cours de laquelle les charges sont comptabilisées.

Un prêt non remboursable sous conditions de l'Etat est traité comme une subvention publique s'il existe une assurance raisonnable que l'entreprise remplira les conditions relatives à la dépense de remboursement du prêt. Dans le cas contraire, il est classé en dettes. Les avances conditionnées, soumises ou non à intérêts, sont destinées à financer les programmes de recherche. Elles sont remboursables en cas de succès du projet. Ces avances sont comptabilisées en dettes financières et, le cas échéant, reprises en résultat en cas d'échec prévisible du projet.

3.15 Classement des charges courantes

Les coûts de commercialisation comprennent les coûts de fabrication, de distribution, de promotion et de vente des médicaments.

Les charges de recherche et développement incluent les coûts internes et externes des études conduites en vue de la recherche et du développement de nouveaux produits ainsi que les dépenses liées aux affaires réglementaires.

Les coûts administratifs regroupent les fonctions de Direction Générale et Supports (finance, secrétariat général,...).

3.16 Paiements au titre des contrats de locations

Les paiements au titre de contrats de location simple sont comptabilisés en charges sur une base linéaire sur la durée du contrat de location. Les avantages reçus font partie intégrante du total net des charges locatives et sont comptabilisés en charges sur la durée du contrat de location.

Le groupe AB Science ne dispose d'aucun contrat de location financement.

3.17 Produits et charges financiers

Le résultat financier net comprend les intérêts sur les placements, les intérêts à payer sur les emprunts calculés en utilisant la méthode du taux d'intérêt effectif, la variation de juste valeur des actifs financiers à la juste valeur par le biais du compte de résultat, les pertes de valeur comptabilisées au titre des actifs financiers, les profits et pertes de change et les effets d'actualisation et de désactualisation.

Les produits provenant des intérêts sont comptabilisés en résultat lorsqu'ils sont acquis en utilisant la méthode du taux d'intérêt effectif.

3.18 Impôt sur le résultat

L'impôt sur le résultat (charge ou produit) comprend la charge (le produit) d'impôt exigible et la charge (le produit) d'impôt différé.

L'impôt est comptabilisé en résultat sauf s'il se rattache à des éléments qui sont comptabilisés directement en capitaux propres ; auquel cas il est comptabilisé en capitaux propres.

L'impôt exigible est (i) le montant estimé de l'impôt dû au titre du bénéfice imposable d'une période, déterminé en utilisant les taux d'impôt qui ont été adoptés ou quasi adoptés à la date de clôture, et (ii) tout ajustement du montant de l'impôt exigible au titre des périodes précédentes.

L'impôt différé est déterminé et comptabilisé selon l'approche bilancielle de la méthode du report variable pour toutes les différences temporelles entre la valeur comptable des actifs et passifs et leurs bases fiscales. Les actifs et passifs d'impôt différés sont évalués aux taux d'impôt dont l'application est attendue sur la période au cours de laquelle l'actif sera réalisé et le passif réglé, sur la base des réglementations fiscales qui ont été adoptées ou quasi adoptées à la date de clôture.

Les actifs et passifs d'impôt différé sont compensés s'il existe un droit juridiquement exécutoire de compenser les actifs et passifs d'impôt exigible, et s'ils concernent des impôts sur le résultat prélevés par la même autorité fiscale, soit sur la même entité imposable, soit sur des entités imposables différentes, mais qui ont l'intention de régler les actifs et les passifs d'impôt exigible sur la base de leur montant net ou de réaliser les actifs et de régler les passifs d'impôt simultanément.

Un actif d'impôt différé n'est comptabilisé que dans la mesure où il est probable que le groupe disposera de bénéfices futurs imposables sur lesquels la différence temporelle correspondante pourra être imputée. Les actifs d'impôt différé sont examinés à chaque date de clôture et sont réduits dans la proportion où il n'est plus désormais probable qu'un bénéfice imposable suffisant sera disponible.

3.19 Résultat par action

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

Le résultat dilué par action est déterminé en ajustant le résultat attribuable aux porteurs d'actions ordinaires et le nombre moyen pondéré d'actions ordinaires en circulation des effets de toutes les actions ordinaires potentielles dilutives (options sur actions attribuées aux membres du personnel).

4. Détermination de la juste valeur

Un certain nombre de méthodes comptables et d'informations nécessitent de déterminer la juste valeur d'actifs et de passifs financiers et non financiers. Les justes valeurs ont été déterminées pour des besoins d'évaluation ou d'informations à fournir, selon les méthodes suivantes. Des informations complémentaires sur les hypothèses retenues pour déterminer les justes valeurs sont indiquées, le cas échéant, dans les notes spécifiques à l'actif ou au passif concerné.

(i) Placement en titres de capitaux propres et d'emprunts

La juste valeur des instruments financiers à la juste valeur par le biais du compte de résultat, des placements détenus jusqu'à leur échéance et des actifs financiers disponibles à la vente est déterminée par référence à leur dernier cours acheteur coté à la date de clôture. La juste valeur des placements financiers détenus jusqu'à leur échéance est déterminée uniquement pour les besoins de l'information financière.

(ii) Clients et autres débiteurs

La juste valeur des clients et autres débiteurs est estimée sur la base de la valeur des flux de trésorerie futurs, actualisée au taux d'intérêt du marché à la date de clôture.

(iii) Dérivés

Le Groupe ne dispose pas d'instruments financiers dérivés.

(iv) Passifs financiers non dérivés

La juste valeur, qui est déterminée pour les besoins des informations à fournir, repose sur la valeur des flux de trésorerie futurs générés par le remboursement du principal et des intérêts, actualisée aux taux d'intérêt du marché à la date de clôture.

(v) Transactions dont le paiement est fondé sur des actions

La juste valeur des options sur actions attribuées aux membres du personnel est évaluée selon la formule de Black-Scholes.

Les données nécessaires à l'évaluation comprennent le prix des actions à la date d'évaluation, le prix d'exercice de l'instrument, la volatilité attendue, la durée de vie moyenne pondérée des instruments, les dividendes attendus et le taux d'intérêt sans risque (basé sur les obligations d'Etat). Les conditions de service et de performance attachées aux transactions, qui ne sont pas des conditions de marché, ne sont pas prises en compte dans l'évaluation de la juste valeur.

5. Gestion des risques financiers

Le Groupe est exposé aux risques suivants liés à l'utilisation d'instruments financiers :

■ Risque de crédit

Le risque de crédit représente le risque de perte financière pour le Groupe dans le cas où un client ou une contrepartie à un instrument financier viendrait à manquer à ses obligations contractuelles. Ce risque provient essentiellement des créances clients et des titres de placement.

D'une part, le Groupe n'est pas encore entré dans une phase de commercialisation active. Il n'a donc pas de créances significatives envers des clients. D'autre part, il limite son exposition au risque de crédit en investissant notamment dans des titres liquides (dépôts à terme). La Direction ne s'attend pas à ce qu'une contrepartie fasse défaut.

■ Risque de liquidité

Le risque de liquidité correspond au risque que le Groupe éprouve des difficultés à honorer ses dettes lorsque celles-ci arriveront à échéance. L'approche du Groupe pour gérer le risque de liquidité est de s'assurer, dans la mesure du possible, qu'il disposera toujours de liquidités suffisantes pour honorer ses passifs, lorsqu'ils arriveront à échéance, dans des conditions normales ou « tendues », sans encourir de pertes inacceptables ou porter atteinte à la réputation du Groupe.

Généralement, le Groupe s'assure qu'il dispose d'une situation de trésorerie suffisante pour faire face aux dépenses opérationnelles attendues pour une période de 60 jours.

Le Groupe finance ses activités par des augmentations de capital au fur et à mesure des besoins nécessaires à la continuation des programmes de recherche, ainsi que par des aides et subventions versées par des organismes finançant la Recherche Scientifique en France.

- Risque de marché

Le risque de marché correspond au risque que des variations de prix de marché, tels que les cours de change, les taux d'intérêt et les prix des instruments de capitaux propres, affectent le résultat du Groupe ou de la valeur des instruments financiers détenus. La gestion du risque de marché a pour objectif de gérer et contrôler les expositions au risque de marché dans les limites acceptables, tout en optimisant le couple rentabilité / risque.

-Risque de change

Le risque de change du Groupe est atténué par le fait que les dépenses de recherches et développement sont générées dans les mêmes devises (USD, Euro) que les principaux flux de revenus anticipés (territoire des Etats-Unis et de l'Union Européenne).

- Risque de taux

Le groupe n'est pas significativement exposé au risque de taux d'intérêt dans la mesure où il n'a à ce jour qu'un recours limité aux établissements financiers pour assurer le financement de son activité.

- Risque de capital

Dans le cadre de sa gestion du capital, la Société a pour objectif de préserver sa continuité d'exploitation en n'exposant pas ses actionnaires à un risque de dilution inapproprié.

6. Immobilisations incorporelles

L'évolution du poste Immobilisations incorporelles s'analyse comme suit au cours des exercices 2014 et 2015 :

<i>(En Milliers d'euros)</i>	Valeur Brute	Amortissement & perte de	
		valeur	Valeur nette
31-déc-13	2 479	(1 189)	1 290
– Acquisitions / Dotation	530	(356)	173
– Cessions/ Mises au rebut	(214)	214	0
31-déc-14	2 794	(1 331)	1 464
– Acquisitions / Dotation	530	(303)	228
– Cessions/ Mises au rebut	(113)	113	0
31-déc-15	3 211	(1 520)	1 691

Les immobilisations incorporelles sont essentiellement composées des brevets (1 624 milliers d'euros en valeur nette au 31 décembre 2015 et 1 447 milliers d'euros en valeur nette au 31 décembre 2014). Ces brevets ont été inscrits à l'actif conformément aux critères d'immobilisation décrits en Note 3.6.

Il n'y a pas eu de constatation de pertes de valeur en application des principes décrits en Note 3.9 ni utilisation de la juste valeur en qualité de coût présumé d'une immobilisation incorporelle.

7. Immobilisation corporelles

Les immobilisations corporelles s'analysent comme suit :

Valeurs brutes

<i>(En Milliers d'euros)</i>	Installations techniques, matériel et outillages industriels	Agencement divers	Matériel de bureau et informatique, mobilier	Total	
31-déc-13	335	142	223	703	
– Acquisitions / Dotation	109	2	22	134	
– Cessions/ Mises au rebut			0	0	
– Ecarts de conversion					
31-déc-14	444	144	245	836	
– Acquisitions / Dotation	35	0	53	88	
– Cessions/ Mises au rebut			0	0	
31-déc-15	479	144	298	925	

Amortissements

(En Milliers d'euros)	Installations techniques, matériel et outillages industriels	Agencement divers	Matériel de bureau et informatique, mobilier	Total
Cumulés au 31 décembre 2013	(255)	(123)	(135)	(514)
– Dotations	(47)	(8)	(28)	(82)
– Reprises sur cessions/mises au rebut			0	0
– Ecarts de conversion				
Cumulés au 31 décembre 2014	(302)	(131)	(163)	(596)
– Dotations	(45)	(7)	(38)	(89)
– Reprises sur cessions/mises au rebut			0	0
– Ecarts de conversion				
Cumulés au 31 décembre 2015	(346)	(138)	(200)	(685)

Valeurs nettes

(En Milliers d'euros)	Installations techniques, matériel et outillages industriels	Agencement divers	Matériel de bureau et informatique, mobilier	Total
31 décembre 2013	80	20	89	188
31 décembre 2014	142	14	84	241
31 décembre 2015	133	7	100	240

Il n'y a pas eu de constatation de pertes de valeur en application de la norme IAS 36, ni utilisation de la juste valeur en qualité de coût présumé d'une immobilisation corporelle en date de première application des IFRS. Aucune immobilisation corporelle n'a été donnée en nantissement.

8. Stocks

Les stocks s'élèvent à 304 K€ au 31 décembre 2015 contre 618 K€ au 31 décembre 2014 et s'analysent ainsi :

(En milliers d'euros)	31.12.2015	31.12.2014
Stocks de matières premières et principes actifs	0	0
Stocks de produits intermédiaires	254	395
Stocks de produits finis	50	222
Total stocks	304	618

9. Clients et comptes rattachés

Ce poste s'analyse comme suit :

(En milliers d'euros)	31.12.2015	31.12.2014
Autres créances clients	316	310
Dépréciation	0	0
Créances clients - net	316	310

10. Autres actifs courants et non courants

Les autres actifs courants et non courants s'analysent comme suit :

(En milliers d'euros)	31.12.2015		31.12.2014	
	Non courants	Courants	Non courants	Courants
Crédits d'impôt recherche et CICE (1)	–	5 630	–	4 437
Créances de TVA	–	1 051	–	726
Subventions à recevoir (2)	–	90	–	276
Fournisseurs débiteurs	–	235	–	221
Autres créances (3)	–	105	–	35
Avances conditionnées à recevoir (4)	–		–	3 101
Charges Constatées d'avance	–	1 171	–	665
TOTAL	0	8 282		9 460

- (1) Le montant du crédit d'impôt recherche au 31 décembre 2015 s'élève à 5 485 K€.
- En 2013, a été mis en place le Crédit Impôt Compétitivité Emploi (CICE). Cette mesure prévoit, en 2015, un crédit d'impôt de 6%, assis sur les rémunérations inférieures ou égales à 2,5 fois le SMIC versées au cours de l'année civile. Le CICE a été comptabilisé en déduction des charges du personnel pour un montant de 145 K€. Le CICE sera utilisé pour financer notamment un effort de recrutement de personnel afin de renforcer nos équipes.
- (2) Subventions à recevoir : les subventions à recevoir, relatives à BPIFrance sont inscrites à l'actif lorsque les conditions fixées pour leur versement sont substantiellement remplies.
- (3) Les autres créances comprennent notamment des avoirs à recevoir des fournisseurs et des avances faites au personnel.
- (4) Au 31 décembre 2014, il s'agissait de l'avance conditionnée à recevoir de BPIFrance dans le cadre de deux projets de développement clinique au titre des dépenses encourues sur l'exercice et reçues en 2015.

11. Actifs financiers courants et non courants

11.1 Détail des actifs financiers

Les actifs financiers courants et non courants s'analysent comme suit :

(En milliers d'euros)	31.12.2015		31.12.2014	
	Actifs financiers non courants	Actifs financiers courants	Actifs financiers non courants	Actifs financiers courants
Dépôts à terme	–	6 007	–	5 960
Autres	43		27	0
TOTAL	43	6 007	27	5 960

La valeur nette des actifs financiers courants est constituée principalement des dépôts à terme de maturité, à compter de la date d'acquisition, supérieure à 3 mois. Au 31 décembre 2015, la valeur nominale de ces dépôts s'élève à 6 000 K€ et les intérêts courus à 7 K€ (31 décembre 2014 : valeur nominale des dépôts de 5 900 K€ et intérêts courus de 60 K€).

11.2 Variation des actifs financiers

Au 31 décembre 2015 :

(En milliers d'euros)	01.01.2015	Augmentations	Diminutions	Autres	31.12.2015
Dépôts à terme	5 960	6 007	(5 960)		6 007
Autres	27	15			43
Actifs financiers	5 988	6 022	(5 960)	0	6 050

Au 31 décembre 2014 :

(En milliers d'euros)	01.01.2014	Augmentations	Diminutions	Autres	31.12.2014
Dépôts à terme	4 504	5 960	(4 504)		5 960
Autres	581	0	(554)		27
Actifs financiers	5 085	5 960	(5 057)	0	5 988

12. Trésorerie et équivalents trésorerie

Trésorerie nette à l'ouverture

(En milliers d'euros)	01.01.2015	01.01.2014
– Disponibilités	2 594	578
– Valeurs mobilières de placement (SICAV)	0	845
– Dépôts à terme	10 603	25 518
– Trésorerie et équivalents de trésorerie au bilan	13 197	26 941
– Découverts bancaires	0	0
Trésorerie et équivalent de trésorerie du tableau de flux de trésorerie	13 197	26 941

Trésorerie nette à la clôture

(En milliers d'euros)	31.12.2015	31.12.2014
– Disponibilités	5 692	2 594
– Dépôts à terme	10 004	10 603
– Trésorerie et équivalents de trésorerie au bilan	15 696	13 197
– Découverts bancaires	0	0
Trésorerie et équivalent de trésorerie du tableau de flux de trésorerie	15 696	13 197

Pour rappel, ne sont intégrés en Trésorerie et équivalents de trésorerie que les dépôts à terme de maturité, à compter de la date d'acquisition, inférieure ou égale à trois mois. Les dépôts à terme de maturité supérieure à trois mois sont classés en Actifs financiers.

13. Capital social

L'évolution du capital social est la suivante :

(en euros)	Nombre d'actions	dont Actions ordinaires	dont Actions de préférence	Valeur nominale	Capital social
Capital social au 31 décembre 2014	32 947 237	32 947 237		0,01	329 472,37
Augmentation de capital suite à l'exercice de stock-options- janvier 2015	4 000	4 000		0,01	40,00
Augmentation de capital suite à l'exercice de stock-options et de BEA - février 2015	469 803	469 803		0,01	4 698,03
Augmentation de capital suite à l'exercice de stock-options – mars 2015	6 180	6 180		0,01	61,80
Augmentation de capital suite à l'exercice de stock-options – avril 2015	5 700	5 700		0,01	57,00
Augmentation de capital suite à l'exercice de stock-options - mai 2015	1 451	1 451		0,01	14,51
Augmentation de capital suite à l'exercice de stock-options et de BEA - juin 2015	485 750	485 750		0,01	4 857,50
Augmentation de capital suite à l'exercice de stock-options – juillet 2015	3 293	3 293		0,01	32,93
Augmentation de capital suite à l'exercice de stock-options - août 2015	1 600	1 600		0,01	16,00
Augmentation de capital suite à l'exercice de stock-options et à la conversion d'obligations convertibles - septembre 2015	101 705	101 705		0,01	1 017,05
Augmentation de capital suite à l'exercice de stock-options et à la conversion d'obligations convertibles - octobre 2015	17 926	17 926		0,01	179,26
Augmentation de capital suite à l'exercice de stock-options – novembre 2015	3 500	3 500		0,01	35,00
Augmentation de capital suite à l'exercice de stock-options, de BEA et BSPCE - décembre 2015	957 811	957 811		0,01	9 578,11
Capital social au 31 décembre 2015	35 005 956	35 005 956		0,01	350 059,56

Ces totaux s'entendent hors Bons de Souscription d'Actions (« BSA »), Bons de Souscription de Parts de Créateurs d'Entreprise (« BSPCE ») et options de souscription octroyés à certains investisseurs et à certaines personnes physiques, notamment salariées de la Société.

En janvier 2015, le capital a été augmenté de 40 euros, assortis d'une prime d'émission de 20 K€ à la suite de l'exercice de :

- 3 stocks options émis lors de l'Assemblée Générale du 29 juin 2005 et attribués par le Conseil d'administration du 3 octobre 2006 (3 000 actions),
- 1 stock option émis lors de l'Assemblée Générale du 29 juin 2005 et attribués par le Conseil d'administration du 17 juin 2008 (1 000 actions).

En février 2015, le capital a été augmenté de 4 698,03 euros, assortis d'une prime d'émission de 8 050 K€ à la suite de l'exercice de :

- 463 500 bons d'émission d'actions émis lors de l'Assemblée Générale du 27 juin 2014 et attribués par le Conseil d'administration du 25 juillet 2014 (463 500 actions),
- 4 stocks options émis lors de l'Assemblée Générale du 29 juin 2005 et attribués par le Conseil d'administration du 12 septembre 2007 (4 000 actions),
- 2 303 stocks options émis lors de l'Assemblée Générale du 31 décembre 2009 et attribués par le Conseil d'administration du 29 octobre 2010 (2 303 actions).

En mars 2015, le capital a été augmenté de 61,80 euros, assortis d'une prime d'émission de 47 K€ à la suite de l'exercice de :

- 5 stocks options émis lors de l'Assemblée Générale du 19 septembre 2003 et attribués par le Conseil d'administration du 7 novembre 2005 (500 actions),
- 3 stocks options émis lors de l'Assemblée Générale du 29 juin 2005 et attribués par le Conseil d'administration du 12 septembre 2007 (3 000 actions),
- 1,5 stocks options émis lors de l'Assemblée Générale du 29 juin 2005 et attribués par le Conseil d'administration du 17 juin 2008 (1 500 actions),
- 1 180 stocks options émis lors de l'Assemblée Générale du 27 février 2010 et attribués par le Conseil d'administration du 29 octobre 2010 (1 180 actions).

En avril 2015, le capital a été augmenté de 57 euros, assortis d'une prime d'émission de 28 K€ à la suite de l'exercice de :

- 2,2 stocks options émis lors de l'Assemblée Générale du 19 septembre 2003 et attribués par le Conseil d'administration du 7 novembre 2005 (2 200 actions),
- 3 stocks options émis lors de l'Assemblée Générale du 29 juin 2005 et attribués par le Conseil d'administration du 12 septembre 2007 (3 000 actions),
- 5 stocks options émis lors de l'Assemblée Générale du 29 juin 2005 et attribués par le Conseil d'administration du 17 juin 2008 (500 actions).

En mai 2015, le capital a été augmenté de 14,51 euros, assortis d'une prime d'émission de 18 K€ à la suite de l'exercice de 1 451 stocks options émis lors de l'Assemblée Générale du 31 décembre 2009 et attribués par le Conseil d'administration du 29 octobre 2010 (1 451 actions).

En juin 2015, le capital a été augmenté de 4 857,5 euros, assortis d'une prime d'émission brute de 8 013 K€ (montant avant déduction de commissions) à la suite de l'exercice de :

- 485 000 bons d'émission d'actions émis lors de l'Assemblée Générale du 27 juin 2014 et attribués par le Conseil d'administration du 25 juillet 2014 (485 000 actions),
- 2,5 stocks options émis lors de l'Assemblée Générale du 21 décembre 2007 et attribués par le Conseil d'administration du 16 décembre 2008 (250 actions),
- 5 stocks options émis lors de l'Assemblée Générale du 29 juin 2005 et attribués par le Conseil d'administration du 17 juin 2008 (500 actions).

En juillet 2015, le capital a été augmenté de 32,93 euros, assortis d'une prime d'émission de 32 K€ à la suite de l'exercice de :

- 2 stocks options émis lors de l'Assemblée Générale du 21 décembre 2007 et attribués par le Conseil d'administration du 15 septembre 2009 (2 000 actions),
- 97 stocks options émis lors de l'Assemblée Générale du 27 février 2010 et attribués par le Conseil d'administration du 1 er juillet 2010 (97 actions),
- 1 196 stocks options émis lors de l'Assemblée Générale du 31 décembre 2009 et attribués par le Conseil d'administration du 29 octobre 2010 (1 196 actions).

En août 2015, le capital a été augmenté de 16 euros, assortis d'une prime d'émission brute de 12 K€ à la suite de l'exercice de :

- 5 stocks options émis lors de l'Assemblée Générale du 21 décembre 2007 et attribués par le Conseil d'administration du 16 décembre 2008 (500 actions),
- 1,1 stocks options émis lors de l'Assemblée Générale du 29 juin 2005 et attribués par le Conseil d'administration du 17 juin 2008 (1 100 actions).

En septembre 2015, le capital a été augmenté de 1 016,05 euros, assortis d'une prime d'émission brute de 1 511 K€ à la suite de l'exercice de :

- 1,2 stocks options émis lors de l'Assemblée Générale du 21 décembre 2007 et attribués par le Conseil d'administration du 16 décembre 2008 (1 200 actions),
- 500 stocks options émis lors de l'Assemblée Générale du 31 décembre 2009 et attribués par le Conseil d'administration du 3 septembre 2011 (500 actions).
- et à l'émission de 100.005 actions suite à la conversion de 15 obligations sur un total de 100 obligations de l'emprunt obligataire souscrit en avril 2012.

En octobre 2015, le capital a été augmenté de 179 euros, assortis d'une prime d'émission brute de 235 K€ à la suite de l'exercice de :

- 6 stocks options émis lors de l'Assemblée Générale du 19 septembre 2003 et attribués par le Conseil d'administration du 7 novembre 2005 (600 actions),
- 6,25 stocks options émis lors de l'Assemblée Générale du 29 juin 2005 et attribués par le Conseil d'administration du 12 septembre 2007 (625 actions),
- 4 stocks options émis lors de l'Assemblée Générale du 29 juin 2005 et attribués par le Conseil d'administration du 17 juin 2008 (4 000 actions).
- 1 stock option émis lors de l'Assemblée Générale du 21 décembre 2007 et attribués par le Conseil d'administration du 16 décembre 2008 (1 0000 actions),
- 3 stocks options émis lors de l'Assemblée Générale du 21 décembre 2007 et attribués par le Conseil d'administration du 15 septembre 2009 (3 000 actions),
- 129 stocks options émis lors de l'Assemblée Générale du 27 février 2010 et attribués par le Conseil d'administration du 1 er juillet 2010 (129 actions),
- 797 stocks options émis lors de l'Assemblée Générale du 31 décembre 2009 et attribués par le Conseil d'administration du 29 octobre 2010 (797 actions).

- 1 593 stocks options émis lors de l'Assemblée Générale du 31 décembre 2009 et attribués par le Conseil d'administration du 3 septembre 2011 (1 593 actions).
- et à l'émission de 6.182 actions suite à la conversion de 1 obligation sur un total de 10 obligations de l'emprunt obligataire souscrit en mai 2013.

En novembre 2015, le capital a été augmenté de 35 euros, assortis d'une prime d'émission brute de 8 K€ à la suite de l'exercice de 3,5 stocks options émis lors de l'Assemblée Générale du 19 septembre 2003 et attribués par le Conseil d'administration du 7 novembre 2005 (3 500 actions).

En décembre 2015, le capital a été augmenté de 9 578,11 euros, assortis d'une prime d'émission brute de 7 615 K€ à la suite de l'exercice de :

- 981 stocks options émis lors de l'Assemblée Générale du 27 février 2010 et attribués par le Conseil d'administration du 3 septembre 2011 (981 actions),
- 7 stocks options émis lors de l'Assemblée Générale du 29 juin 2005 et attribués par le Conseil d'administration du 17 juin 2008 (700 actions),
- 1 130 stocks options émis lors de l'Assemblée Générale du 31 décembre 2009 et attribués par le Conseil d'administration du 3 septembre 2011 (1 130 actions),
- 510 000 bons d'émission d'actions émis lors de l'Assemblée Générale du 27 juin 2014 et attribués par le Conseil d'administration du 25 juillet 2014 (510 000 actions),
- 189 bons de souscription d'actions revêtant les caractéristiques de bons de parts de créateurs d'entreprise, dits «BCE3-A émis lors de l'Assemblée Générale du 30 décembre 2005 et attribués par le Conseil d'administration du 24 mai 2007 (189 000 actions),
- 256 bons de souscription d'actions revêtant les caractéristiques de bons de parts de créateurs d'entreprise, dits «BCE3-B émis lors de l'Assemblée Générale du 30 décembre 2005 et attribués par le Conseil d'administration du 12 mars 2008 (256 000 actions).

Lors de l'Assemblée Générale du 31 décembre 2009 un droit de vote double de celui conféré aux autres actions, eu égard à la quotité du capital social qu'elles représentent, est attribué à toutes les actions entièrement libérées pour lesquelles il sera justifié d'une inscription nominative depuis deux ans au moins au nom du même actionnaire, étant précisé que le point de départ de ce délai de deux ans ne saurait être à une date antérieure au 1^{er} avril 2010. Ce droit est conféré également dès leur émission en cas d'augmentation du capital par incorporation de réserves, bénéfices ou primes d'émission, aux actions nominatives attribuées gratuitement à un actionnaire à raison d'actions anciennes pour lesquelles il bénéficie déjà de ce droit.

Au 31 décembre 2015, le capital de la société AB Science est composé de 35 005 956 actions dont 19 487 739 actions ont un droit de vote double.

14. Provisions

Le poste Provisions se décompose comme suit :

<i>(En milliers d'euros)</i>	31.12.2015			31.12.2014		
	Non courantes	Courantes	Total	Non courantes	Courantes	Total
Litiges	0	0	0	50	50	50
Provision pour Impôt	0	0	0	368	368	368
Provision pour avantages au personnel	550		550	420		420
TOTAL	550	0	550	420	418	838

L'évolution des provisions s'analyse comme suit au cours des exercices 2014 et 2015 :

(En Milliers d'euros)	Litiges	Provisions pour impôt	Provisions pour avantages au personnel	Total
31-déc-13	50	1 083	363	1 496
– Dotations	0	19	75	94
– Reprises utilisées			(18)	(18)
– Reprises non utilisées	0	(735)		(735)
31-déc-14	50	367	420	837
– Dotations	0	10	88	98
– Variation en OCI			42	42
– Reprises utilisées	(50)	(378)		(428)
– Reprises non utilisées				0
31-déc-15	0	0	550	550

La provision pour litiges d'un montant global de 50 K€ au 31 décembre 2014 relative à un fournisseur a été reprise au 31 décembre 2015 suite à la signature d'un protocole d'accord transactionnel en juin 2015 et au versement par AB Science d'une indemnité de 250 000 euros.

Au 31 décembre 2014, les provisions pour impôts étaient relatives à :

- une provision suite au redressement fiscal notifié en 2010 en matière de crédit d'impôt recherche pour les années 2007, 2008 et 2009, le crédit d'impôt recherche perçu au titre de cette période s'élevant à 5 909 K€. Le redressement concerne l'exclusion par l'Administration fiscale de certaines dépenses de sous-traitance de l'assiette du crédit d'impôt recherche.

Au titre de ce redressement, la provision était de 80 K€.

La Cour Administrative d'Appel de Paris a été saisie le 21 novembre 2014 et a maintenu la position de la Direction Régionale des Finances Publiques de Paris pour les dépenses externalisées (80 K€). La société a accepté le redressement final de 80 K€ qui a été payé par imputation sur les demandes de remboursement de crédits de TVA. La provision de 80 K€ a donc été reprise au 31 décembre 2015.

- une provision suite au redressement fiscal notifié en 2013 en matière de crédit d'impôt recherche pour les années 2010 et 2011, le crédit d'impôt recherche perçu au titre de ces deux années s'élevant à 6 016 K€. Le redressement concerne l'exclusion par l'Administration fiscale de certaines dépenses de soustraction et des cotisations sociales non obligatoires de l'assiette du crédit d'impôt recherche.

Au titre de ce redressement, la provision était de 171 K€.

Le tribunal Administratif de Paris par son jugement en date du 3 août 2015 a confirmé la position d'AB Science pour la prise en compte dans le calcul du crédit d'impôt recherche des sommes versées au fonds national de garantie des salaires et des dépenses de cotisations aux complémentaires santé et régimes de prévoyance (46 K€) et a maintenu la position de la Direction Régionale des Finances Publiques de Paris pour les dépenses externalisées (125 K€). La société a accepté le redressement final de 125 K€ qui a été payé par imputation sur les demandes de remboursement de crédits de TVA. La provision de 171 K€ a donc été reprise au 31 décembre 2015.

- à une provision suite à l'acceptation partielle du remboursement du crédit d'impôt recherche au titre de 2012. Le crédit d'impôt recherche au titre de cette période s'élève à 2 810 K€. Le redressement concerne principalement l'exclusion par l'Administration fiscale de certaines dépenses de sous-traitance et des cotisations sociales non obligatoires de l'assiette du crédit d'impôt recherche.

Au titre de ce redressement, la provision est de 97 K€.

La Cour Administrative d'Appel de Paris a été saisie le 21 novembre 2014 et a maintenu la position de la Direction Régionale des Finances Publiques de Paris (97 K€). La société a accepté le redressement final de 97 K€. La provision de 97 K€ a donc été reprise au 31 décembre 2015.

- à une provision suite à l'acceptation partielle du remboursement du crédit d'impôt recherche au titre de 2013. Le crédit d'impôt recherche au titre de cette période s'élève à 4 716 K€. Le redressement concerne principalement l'exclusion par l'Administration fiscale de certaines dépenses de sous-traitance. Ce redressement (30 K€) était totalement provisionné au 30 juin 2015.

Le Tribunal Administratif de Paris a été saisi le 7 juillet 2015 et a maintenu la position de la Direction Régionale des Finances Publiques de Paris. La société a accepté le redressement final de 30 K€. La provision de 30 K€ a donc été reprise au 31 décembre 2015.

Le solde des provisions pour impôts au 31 décembre 2015 est par conséquent nul.

Provisions pour avantages au personnel

La provision pour avantages au personnel correspond à la provision pour indemnités de départ à la retraite dont bénéficient les salariés du Groupe. Aucun fonds n'a été constitué pour couvrir l'engagement correspondant, engagement calculé sur la base d'un taux d'actualisation de 2% contre 1,6% en 2014.

15. Passifs financiers

15.1 Répartition courant / non courant

La répartition entre les passifs financiers courants et non courants se présente comme suit :

<i>(En milliers d'euros)</i>	31.12.2015		31.12.2014	
	Non courants	Courants	Non courants	Courants
Avances conditionnées	9 331	0	9 331	0
Ligne de crédit/emprunt	0	133	140	575
Emprunts obligataires (y compris intérêts courus)	21 897	96	22 450	91
Intérêts courus à payer		7		7
Passifs financiers	31 229	236	31 921	673

15.2 Avances conditionnées et remboursables

Variation des avances conditionnées et avances remboursables

Au 31 décembre 2015 :

<i>(En milliers d'euros)</i>	31.12.14	Encaissements/ à recevoir	Remboursements/ Abandons	Reclassements LT/CT	Effet d'actualisation	31.12.15
Non courant	9 331					9 331
Courant	0					0

Au 31 décembre 2014 :

<i>(En milliers d'euros)</i>	31.12.13	Encaissements/ à recevoir	Remboursements/ abandons	Reclassements LT/CT	Effet d'actualisation	31.12.14
Non courant	7 589	2 435	(1 113)	350	70	9 331
Courant	350			(350)	0	0

Les avances conditionnées reçues sont destinées à financer des programmes de recherche définis. Ces avances, soumises ou non à intérêts, sont remboursables en cas de succès du programme qui a bénéficié de l'aide.

Echéancier des avances conditionnées et remboursables

Au 31 décembre 2015 :

(En milliers d'euros)	31.12.14	Inférieur à 1 an	à 2 ans	à 3 ans	à 4 ans	à 5 ans	Au-delà de 5 ans
Total avances	9 331						9 331

Au 31 décembre 2014 :

(En milliers d'euros)	31.12.14	Inférieur à 1 an	à 2 ans	à 3 ans	à 4 ans	à 5 ans	Au-delà de 5 ans
Total avances	9 331						9 331

15.3 Emprunts bancaires

La Société a conclu :

- en 2011, une convention de prêt avec la banque Neuflize OBC, pour un montant maximum de 1,2 M€. Cette ligne de crédit a été tirée en totalité le 28 février 2012 se substituant à la précédente ligne de crédit de 1 M€ remboursée à échéance en février 2012. Le taux de référence de l'emprunt est égal à : taux Euribor 3 mois + 1,50%.

Après un différé de remboursement en capital se terminant le 15 février 2013, cette ligne de crédit est remboursable chaque trimestre à concurrence de 100 000 euros du 15 mai 2013 au 15 février 2016. Au 31 décembre 2015, le montant restant à rembourser s'élève à 100 K€.

Par ailleurs, cet emprunt peut être exigible par anticipation dans des conditions usuelles ou si la participation de Monsieur Alain Moussy devait devenir, directement ou indirectement, inférieure à 32,5% du capital et des droits de vote de la Société. D'autre part, cet emprunt n'est pas soumis au respect de covenants financiers particuliers.

- en mars 2011, un prêt auprès de la BNP Paribas, pour un montant de 500 K€ au taux fixe de 2.9% d'une durée de 60 mois. Le capital restant à rembourser au 31 décembre 2015 s'élève à 44 K€.

15.4 Emprunts obligataires

La société a émis deux emprunts obligataires, l'un en 2012 et l'autre en 2013.

- En 2013, des emprunts obligataires d'un montant total de 12 508 232 euros avant conversion, autorisés par le Conseil d'administration du 24 mai 2013 faisant usage de la délégation donnée par l'Assemblée générale du 30 mars 2012, ont été entièrement souscrits et libérés début juin 2013. Les obligations sont convertibles en actions ou remboursables, sous conditions, en actions ordinaires ou en numéraire ; à défaut, elles sont remboursables en numéraire, à leur valeur nominale, à la septième date anniversaire de la date d'émission.

Les obligations peuvent être catégorisées selon leurs principales caractéristiques comme suit :

- Un bloc pour un montant total souscrit de 10 658 11 3 euros porte un intérêt annuel moyen de 0,21%, un taux d'intérêt capitalisé de 2,5% (payable uniquement en cas de remboursement à échéance), et un prix de l'action en cas de conversion de 23,53 euros.
- Un bloc pour un montant total souscrit de 1 850 119,2 euros porte un intérêt annuel moyen de 0,00%, un taux d'intérêt capitalisé de 2,5% (payable uniquement en cas de remboursement à échéance) et un prix de l'action en cas de conversion de 29,3 euros.

Sur le bloc de 10 658 113 euros, une obligation de valeur nominale de 145 462,46 a été convertie en actions le 29 octobre 2015. 6.182 actions ordinaires nouvelles ont ainsi été créées d'une valeur nominale d'un centime d'euros et assorties d'une prime d'émission de 23,52 euros par actions.

- En 2012, l'emprunt obligataire convertible ou remboursable en actions ordinaires, d'un montant nominal de 10 000 500 euros (100 obligations de valeur nominale de 100 005 euros), autorisé par le Conseil d'administration du 2 mars 2012, faisant usage de la délégation donnée par l'Assemblée générale du 23 mai 2011, a été entièrement souscrit et libéré en date du 17 avril 2012. Les Obligations portent intérêt à un taux annuel de 1,25% payables annuellement. Elles donnent également droit à un taux d'intérêt capitalisé de 4,75%, payable uniquement en cas de remboursement de l'emprunt en numéraire. Les obligations sont convertibles en actions à tout moment à l'initiative de l'Obligataire, une obligation donnant le droit à un nombre d'actions déterminé comme suit : « O/P », O étant la valeur nominale de l'obligation et P égal à 15. Les Obligations sont automatiquement remboursées en actions, si à compter du 31 décembre 2014, la moyenne mobile sur 3 mois du cours en bourse de l'action d'une valeur nominale de 1 centime d'euro de la Société est supérieure ou égal à 20 euros. Les Obligations peuvent faire l'objet d'un remboursement anticipé en numéraire au gré d'AB Science sous certaines conditions. A défaut, les Obligations sont remboursables en totalité en numéraire à la septième date anniversaire de la date d'émission à leur valeur nominale.

15 obligations de valeur nominale de 100 005 euros ont été converties en actions le 4 septembre 2015. 100.005 actions ordinaires nouvelles ont ainsi été créées d'une valeur nominale d'un centime d'euros et assorties d'une prime d'émission de 14,99 euros par actions. Après cette conversion, le solde des obligations convertibles est donc de 85 obligations convertibles de valeur nominale de 100 005 euros.

16. Autres passifs courants et non courants

Les autres passifs courants et non courants se décomposent comme suit :

<i>(En milliers d'euros)</i>	31.12.2015		31.12.2014	
	Non courants	Courants	Non courants	Courants
Dettes sociales	–	2 534	–	2 193
Dettes fiscales	–	803	–	501
Autres dettes	–	210	–	17
TOTAL	–	3 547	–	2 712

Les dettes sociales comprennent la provision pour congés payés et les charges sociales correspondantes, ainsi que les cotisations dues aux différents organismes sociaux.

17. Chiffre d'affaires

Le chiffre d'affaires de la Société, lié à l'exploitation commerciale du *masitinib* en médecine vétérinaire, s'élève à 2 284 K€.

18. Subventions et financements publics

La Société reçoit des aides de l'Etat français et des collectivités publiques locales françaises sous plusieurs formes :

- Avances conditionnées remboursables sous certaines conditions,
- Subventions d'exploitation, et
- Crédits d'impôt recherche.

18.1 Subventions et financements conditionnés

Les avances conditionnées sont présentées dans la Note 15 Passifs financiers.

18.2 Subventions d'exploitation

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.

A la différence des avances conditionnées :

- La Société a l'assurance de se conformer aux conditions attachées à ces subventions
- Ces subventions ne sont pas remboursables.

Ces subventions sont comptabilisées dans le compte de résultat sur l'exercice de rattachement aux charges ou dépenses correspondantes pour les montants indiqués dans le tableau ci-après :

(En milliers d'euros)	31.12.15	31.12.14
SUBVENTIONS	90	0

Ces subventions sont comptabilisées en déduction des dépenses de recherche et développement.

18.3 Crédit d'impôt recherche

La Société bénéficie des dispositions du Code Général des Impôts relatives au crédit d'impôt recherche. Le crédit d'impôt recherche est comptabilisé en déduction des dépenses de recherche éligibles au cours de l'année à laquelle se rattachent ces dépenses.

Le tableau suivant présente l'évolution du crédit d'impôt recherche comptabilisé en résultat :

(En milliers d'euros)	31.12.15	31.12.14
Crédit d'Impôt Recherche 2014		4 124
Crédit d'Impôt Recherche 2015	5 486	
TOTAL	5 486	4 124

Depuis sa création, la Société a bénéficié du remboursement systématique de l'intégralité du Crédit d'impôt recherche (CIR) l'année de sa déclaration, c'est-à-dire l'année suivant celle de son enregistrement au compte de résultat. Ce remboursement immédiat du crédit d'impôt recherche est dû, pour les exercices antérieurs à 2008, au statut de jeune entreprise innovante, et pour les exercices à compter de 2008, aux dispositions du plan de relance de l'économie initiée par le gouvernement en 2008. A ce titre, AB Science a bénéficié en septembre 2015 de la restitution de sa créance pour un montant de 4 124 milliers d'euros et bénéficiera du remboursement de sa créance de 5 486 milliers d'euros en 2016.

19. Charges de personnel

19.1 Effectifs

Le Groupe emploie 146 personnes (dont 10 dans la filiale américaine) au 31 décembre 2015 contre 124 personnes au 31 décembre 2014.

Les effectifs se répartissent de la façon suivante :

	31.12.15	31.12.14
Département Commercial	8	18
Département Drug Discovery et clinique	129	99
Département Direction & Gestion	9	7
TOTAL	146	124

19.2 Charges de personnel

Les charges de personnel comptabilisées au sein du compte de résultat recouvrent les éléments indiqués ci-après :

(En milliers d'euros)	31.12.15	31.12.14
Salaires et traitements	7 825	6 353
Charges sociales	3 134	2 549
Paiements en actions	74	76
Charges de personnel	11 033	8 978

Ces charges sont ventilées dans le compte de résultat comme suit :

(En milliers d'euros)	31.12.15	31.12.14
Charges de commercialisation	935	857
Charges administratives	1 045	944
Charges de recherche et développement	9 053	7 178
Charges de personnel	11 033	8 978

La Société a mis en place un accord de participation en décembre 2008 qui ne donne à ce jour lieu à aucun versement aux salariés en raison de l'existence d'un déficit fiscal.

20. Paiements fondés sur des actions

La charge comptable annuelle liée à l'ensemble des paiements sur base d'actions s'analyse comme suit :

(En milliers d'euros)	31.12.15	31.12.14
Plans de stock-options	49	57
Plans de BSPCE et BSA	19	19
Plan AGAP	6	0
Total	74	76

20.1 Plans d'options de souscription d'actions

Le tableau ci-après présente les principales caractéristiques des plans en cours d'acquisition :

	PLANS									
	SO4C	SO5B	SO5C	SO4D	SO5D	SO5E	SO6A	SO6B	SO6C	SO6D
Date d'octroi par le Conseil d'administration	03/09/201 1	03/09/201 1	17/02/201 2	30/08/201 2	17/02/201 2	26/02/201 3	14/05/201 4	29/08/201 4	24/04/201 5	06/10/201 5
Date d'acquisition des droits	03/09/201 5	03/09/201 5	17/02/201 6	30/08/201 6	17/02/201 6	26/02/201 7	14/05/201 8	29/08/201 8	24/04/201 9	06/10/201 9
Maturité du plan	02/09/202 1	02/09/202 1	16/02/202 2	28/08/2022	16/02/202 2	26/02/2023	13/05/202 4	28/08/2024	23/04/2025	05/10/202 5
Nombre d'options attribuées	1334	102102	14000	1373	196466	1500	116335	10875	79940	15550
Rapport options / actions (de valeur nominale 0,01 €)	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1
Prix d'exercice (en euros)	7,14	7,14	12,25	10,18	10,18	16,89	11,96	10,03	15,8	13,01
Conditions de performance	N/A									

Valorisation des plans

Les plans accordés postérieurement au 7 novembre 2002 et dont les droits n'étaient pas acquis au 1^{er} janvier 2007 ont été évalués comme suit :

(en milliers d'euros)	SO4C	SO5B	SO5C	SO4D	SO5D	SO5E	SO6A	SO6B	SO6C	SO6D	TOTAL
Valorisation initiale	0,8	57,7	32,0	0,5	69,2	0,8	33,5	2,0	25,5	3,6	
Charge comptable 2015	0,1	9,7	8,0	0,1	17,3	0,2	8,4	0,5	4,4	0,2	48,9
Charge comptable 2014	0,2	14,4	8,0	0,1	17,3	0,2	5,3	0,2			56,9
Charge comptable 2013	0,2	14,4	8,0	0,1	17,3	0,2					58,9

Principales hypothèses	SO4C	SO5B	SO5C	SO4D	SO5D	SO5E	SO6A	SO6B	SO6C	SO6D
Valeur du sous-jacent*	6,44 €	6,44 €	12,25 €	10,44 €	10,44 €	18,77 €	11,96 €	8,84 €	15,80 €	12,09 €
Prix d'exercice*	7,14 €	7,14 €	12,25 €	10,18 €	10,18 €	16,89 €	11,96 €	10,03 €	15,80 €	13,01 €
Volatilité attendue	35,00%	35,00%	35,00%	35,00%	35,00%	35,00%	35,00%	35,00%	35,00%	35,00%
Durée de vie moyenne de l'option (en années)	4	4	7	7	7	7	7	7	7	7
Turnover	30,3%	30,3%	10,0%	29,3%	29,3%	32,2%	32,3%	32,3%	33,7%	33,7%
Taux d'actualisation	1,4%	1,4%	1,3%	0,6%	0,6%	0,7%	0,5%	0,2%	-0,1%	0,0%
Juste valeur option*	1,67 €	1,67 €	4,77 €	3,97 €	3,97 €	7,70 €	4,42 €	2,86 €	5,65 €	4,07 €

* Intégrant division du nominal par 1000

Evolution du nombre d'options en cours de validité

Pour l'ensemble de ces plans, l'évolution du nombre d'options en cours de validité est la suivante :

(En nombre d'options avec division du nominal par 1.000)	31.12.15	31.12.14
Options en circulation à l'ouverture de l'exercice	688 131	575 651
Options attribuées	95 490	127 210
Options exercées	-11 395	-12
Options annulées	-290 084	-14 718
Options expirées		0
Options en circulation à la clôture de l'exercice	482 143	688 131

Le détail du total à la clôture est le suivant :

(en nombre d'options)	31.12.15	31.12.14
Plans antérieurs au 07/11/2002		
– SO11A	0	0
– SO11B	0	0
Plans postérieurs au 07/11/2002		
– SO11C	2,40	9,20
– SO22A	0	0
– SO22B	17,52	22,27
– SO22C	24	36
– SO22D	34,8	51,10
– SO33A	23	23,00
– SO33B	37,60	50,55
– SO33C	50	75,00
– SO10A	116 000	290 000
– SO10B	10	10
– SO10C	5	5
– SO4A	2 338	3 131
– SO4B	1 145	2 325
– SO4C	353	1 334
– SO5A	36 533	52 547
– SO5B	42 537	59 539
– SO5C	7 000	7 000
– SO4D	0	0
– SO5D	92 112	143 263
– SO5E	1 500	1 500
– SO6A	86 055	116 335
– SO6B	875	10 875
– SO6C	79 940	
– SO6D	15 550	
TOTAL	482 143	688 131

20.2 Plan de Bons de souscription de parts de créateurs d'entreprise

Caractéristiques des plans en cours de validité à la clôture :

	PLANS POSTERIEURS AU 07/11/2002 OU VESTANT APRES LE 01/01/2007										
	BCE3-3A	BCE3-3B	BCE2007-A	BCE2007-B	BCE2008-A	BCE2008-B	BCE2008-C	BCE2008-D	BCE2010-A	BCE2012	BCE2013
Date d'octroi par le Conseil d'administration	24/05/2007	12/03/2008	17/06/2008	16/12/2008	13/01/2009	13/01/2009	19/11/2009	03/02/2010	03/02/2010	30/08/2012	22/04/2013
Nombre d'options attribuées	256	256	1 191	379	321	330 (au max.)	185	15	72 588	3 158 636	40 554
Rapport options / actions (valeur nominale 0,01€)	1 000	1 000	1 000	1 000	1 000	1 000	1 000	1 000	1	1	1
Conditions d'acquisition : <i>Conditions de performance</i>	Oui	Oui	Oui	Oui	Oui	Oui	Oui	Oui	Oui	Oui	Oui
Maturité du plan	30/12/2015	30/12/2015	21/12/2017	21/12/2017	26/12/2018	26/12/2018	26/12/2018	26/12/2018	31/12/2019	30/08/2022	22/04/2023
Prix d'exercice (en euros)	2 300,75	2 300,75	7 680,00	7 680,00	7 680,00	7 680,00	7 680,00	12 280,00	12,28	12,50	18,74

Plans de Bons de souscription de parts de créateurs d'entreprise

Caractéristiques des plans BCE3A à BCE2010A

Tranche	BCE3-3A	BCE3-3B	BCE2007-A	BCE2007-B	BCE2008-A	BCE2008-B	BCE2008-C	BCE2008-D	BCE2010-A
1			A compter de la 1 ^{ère} année de l'attribution, sous réserve de la réalisation des objectifs						
2			A compter de la 2 ^{ème} année de l'attribution, sous réserve de la réalisation des objectifs						
3			A compter de la 3 ^{ème} année de l'attribution, sous réserve de la réalisation des objectifs						
4			A compter de la 4 ^{ème} année de l'attribution, sous réserve de la réalisation des objectifs						
5			A compter de la 5 ^{ème} année de l'attribution, sous réserve de la réalisation des objectifs et au plus tard le : 30/12/2015 30/12/2015 21/12/2017 21/12/2017 26/12/2018 26/12/2018 26/12/2018 26/12/2018 31/12/2019						

Caractéristiques des plans BCE2012 et BCE2013

Le droit des bénéficiaires d'exercer les BCE sera soumis à la réalisation des conditions suivantes :

- Pour chaque allocataire, l'exercice de 50% des BCE est conditionné à la réalisation d'objectifs opérationnels, et l'exercice de 50% des BCE est conditionné à la réalisation d'objectifs de chiffre d'affaires, définis comme suit:
 - i. L'exercice de 5% des BCE est conditionné à l'initiation d'une étude clinique confirmatoire, marquée par l'inclusion du premier patient ; le nombre de BCE rendu exercisable au titre de l'initiation d'études cliniques confirmatoires ne pouvant excéder 12.5% des BCE (soit 2 études confirmatoires donnant chacune droit à l'exercice de 5% des BCE et une troisième études confirmatoires donnant droit à l'exercice de 2.5% des BCE).
 - ii. L'exercice de 10% des BCE est conditionné à l'obtention d'un enregistrement conditionnel ou l'obtention d'une autorisation temporaire d'utilisation de cohorte, étant précisé que :
 - si l'enregistrement conditionnel ou l'obtention d'une autorisation temporaire d'utilisation de cohorte fait suite à la réalisation d'une étude confirmatoire, alors il est déduit du nombre de BCE ainsi rendu exercisable le nombre de BCE rendu exercisable au titre de l'ouverture de l'étude confirmatoire (non cumul des deux objectifs) ;
 - le nombre de BCE rendu exercisable au titre de ces enregistrements conditionnels ou initiations autorisations temporaires d'utilisations de cohorte ne peut excéder 25% des BCE (soit 2 enregistrements conditionnels ou ATU de cohorte donnant chacune droit à l'exercice de 10% des BCE et un troisième enregistrements conditionnels ou ATU de cohorte donnant droit à l'exercice de 5% des BCE).

- iii. L'exercice de 20% des BCE est conditionné à l'obtention d'une autorisation de mise sur le marché, étant précisé que :
 - si l'autorisation de mise sur le marché fait suite à une étude confirmatoire et/ou à un enregistrement conditionnel/obtention d'une autorisation temporaire d'utilisation de cohorte, alors il est déduit du nombre de BCE rendu exercisable le nombre de BCE ainsi rendu exercisable au titre de l'ouverture de l'étude confirmatoire et/ou enregistrement conditionnel/obtention d'une autorisation temporaire d'utilisation de cohorte (non cumul des trois objectifs) ;
 - le nombre de BCE rendu exercisable au titre de ces autorisations de mise sur le marché ne pouvant excéder 50% (soit 2 enregistrements donnant chacun droit à l'exercice de 20% des BCE et un troisième enregistrement donnant droit à l'exercice de 10% des BCE).
- iv. L'exercice de 12,5% des BCE est conditionné à la première réalisation par AB Science d'un niveau de chiffre d'affaires annuel net de cent millions d'Euros.
- v. L'exercice de 12,5% des BCE est conditionné à la première réalisation par AB Science d'un niveau de chiffre d'affaires annuel net de deux cent cinquante millions d'Euros.
- vi. L'exercice de 12,5% des BCE est conditionné à la première réalisation par AB Science d'un niveau de chiffre d'affaires annuel net de cinq cents millions d'Euros.
- vii. L'exercice de 12,5% des BCE est conditionné à la première réalisation par AB Science d'un niveau de chiffre d'affaires annuel net d'un milliard d'Euros.

Répartition des BCE exercables par bénéficiaire	Indication 1	Indication 2	Indication 3	Total
a) Initiation étude clinique confirmatoire	5%	5%	2.5%	12.5%
b) Obtention enregistrement conditionnel ou autorisation temporaire d'utilisation de cohorte (<i>plafond intégrant le cas échéant les BCE rendus exercisable au titre du point a) précédent</i>)	10%	10%	5%	25%
c) Autorisation de mise sur le marché (<i>plafond intégrant le cas échéant les BCE rendus exercable au titre des points a) et b) précédent</i>)	20%	20%	10%	50%

Répartition des BCE maximum exercisable par bénéficiaire	Supérieur à 100M€	Supérieur à 250M€	Supérieur à 500M€	Supérieur à 1000M€	Total
Chiffre d'affaires annuel net pour AB Science	12,5%	12,5%	12,5%	12,5%	50,0%

Evolution du nombre d'options en cours de validité

Pour l'ensemble de ces plans, l'évolution du nombre d'options en cours de validité est la suivante :

(En nombre d'options)	31.12.2015	31.12.2014
Options en circulation à l'ouverture de l'exercice	3 233 975	3 233 975
Options attribuées	0	0
Options exercées	-445	0
Options annulées	- 40 554	0
Options expirées	0	0
Options en circulation à la clôture de l'exercice	3 192 976	3 233 975

Le détail du total à la clôture est le suivant :

(En nombre d'options)	31.12.2015	31.12.2014
Plans postérieurs au 07/11/2002 ou vestant après le 01/01/2007 :		
– BCE3A	–	189
– BCE3B	–	256
– BCE2007A	1 191	1 191
– BCE2007B	379	379
– BCE2008A	321	321
– BCE2008B	220	220
– BCE2008C	185	185
– BCE2008D	10	10
– BCE2010A	72 588	72 588
– BCE2012	3 077 528	3 118 080
– BCE2013	40 554	40 554
TOTAL	3 192 976	3 233 975

Valorisation des plans

Conformément aux principes énoncés en note 3, les plans accordés postérieurement au 7 novembre 2002 et dont les droits n'étaient pas acquis au 1 er janvier 2007 ont été évalués comme suit :

(en milliers d'euros)	BCE2007A	BCE2007B	BCE3A	BCE3B	BCE2008A	BCE2008B	BCE2008C	BCE2008-D	BCE2010-A	BCE2012	BCE2013	Total
Valorisation initiale	900,7	220,9	84,4	88,3	191,4	105,4	95,2	17,4	122,8	189,5	2,4	2 018,3
Charge comptable 2015										19,0	0,2	19,2
Charge comptable 2014										19,0	0,2	19,2
Charge comptable 2013										18,7	0,2	18,9

Principales hypothèses	BCE2007A	BCE2007B	BCE3A	BCE3B	BCE2008A	BCE2008B	BCE2008C	BCE2008-D	BCE2010-A	BCE2012	BCE2013
Valeur du sous-jacent	4 992,00 €	4 992,00 €	495,49 €	495,49 €	4 992,00 €	4 992,00 €	4 992,00 €	9 824,00 €	9,82 €	10,44 €	19,00 €
Prix d'exercice	7 680,00 €	7 680,00 €	2 300,75 €	2 300,75 €	7 680,00 €	7 680,00 €	7 680,00 €	12 280,00 €	12,28 €	12,50 €	18,74 €
Volatilité attendue	32,27%	32,27%	32,27%	32,27%	32,27%	32,27%	32,27%	35,00%	35,00%	30,00%	30,00%
Durée de vie moyenne de l'option (en années)	3,6	3	5,7	6,0	3,3	3,3	3,1	3,0	3,0	5,5	5,5
Turnover	0,0%	0,0%	0,0%	0,0%	0,0%	0,0%	0,0%	0,0%	0,0%	0,0%	0,0%
Taux d'actualisation moyen	4,7%	2,1%	3,2%	3,2%	2,5%	2,5%	2,5%	2,5%	2,5%	0,5%	0,5%
Juste valeur moyenne d'une option	756,28	582,8	331,42	346,86	596,20 €	596,86 €	542,56 €	1 735,22 €	1,69 €	0,06 €	0,06 €

Plans attribués aux dirigeants

La Société a attribué à son Président Directeur Général des bons de souscription de parts de créateurs d'entreprise, dont le nombre et la valorisation au 31 décembre 2015 et 31 décembre 2014 se présente comme suit :

	31.12.2015		31.12.2014	
	Nombre	Valorisation (€'000)	Nombre	Valorisation (€'000)
Plans antérieurs au 07/11/2002 ou vestant avant le 01/01/2007				
– BCE2-2A				
– BCE2-2B				
– BCE2-2C				
TOTAL (A)				

		31.12.2015		31.12.2014	
		Nombre	Valorisation (€'000)	Nombre	Valorisation (€'000)
Plans postérieurs au 07/11/2002 ou vestant après le 01/01/2007					
– BCE3A		–		189	
– BCE3B		–		189	
– BCE2007A		906		906	
– BCE2007B		288		288	
– BCE2008A		235		235	
– BCE2008B		147		144	
– BCE2008C		123		123	
TOTAL (B)		1 699		2 074	
– BCE2010A		28 784		28 784	
– BCE2012		1 902 792	11,6	1 902 792	11,6
– BCE2013		25 580	0,2	25 580	0,2
TOTAL (A)+(B)		1 699		2 074	
TOTAL BCE 2010 A		28 784		28 784	
TOTAL BCE 2012		1 902 792	11,6	1 902 792	11,6
TOTAL BCE 2013		25 580	0,2	25 580	0,2
TOTAL GENERAL		1 958 855	11,7	1 959 230	11,7

20.3 Plan des actions de préférence gratuites

Caractéristiques du plan :

AGAP	
Date d'octroi par le Conseil d'administration	16/12/2015
Nombre d'options attribuées	33 999
Rapport options / actions (valeur nominale 0,01€)	1
Conditions d'acquisition :	Oui
– <i>Conditions de présence et de performance (*)</i>	
Maturité du plan	16/12/2020
Prix d'exercice (en euros)	0

(*) Chaque action de préférence gratuite pourra être convertie en 100 actions gratuites ordinaires au terme de la Période d'Acquisition (un an à compter de la date d'octroi par le Conseil d'administration, soit le 16 décembre 2016) puis de la Période de Conservation (quatre ans à compter de la fin de la période d'acquisition) dans les conditions prévues ci-après :

- (i) Les Actions de Préférence Gratuites ne pourront être converties que pendant la Période de Conversion.
- (ii) Durant la Période de Conversion, chaque Bénéficiaire d'Actions de Préférence Gratuites disposera du droit de convertir un nombre d'Actions de Préférence Gratuites en un nombre d'actions ordinaires nouvelles ou existantes (au choix de la Société) qui sera fonction de la réalisation cumulée d'une condition interne (relative au nombre d'Actions de Préférence Gratuites pouvant être converties) et d'une condition de cours (relative au nombre d'actions ordinaires auxquelles chaque Action de Préférence Gratuite donnera droit) telles que définies ci-après (les « Critères de Performances »).
- (iii) Le nombre d'Actions de Préférence Gratuites pouvant être converties sera déterminé en tenant compte du critère suivant (la « Condition Interne ») :
 - a) En cas de succès d'une Phase III relative aux indications développées par AB Science hors Mastocytose et Sclérose Latérale Amyotrophique, le nombre d'Actions de Préférence Gratuites pouvant être converties en actions ordinaires sera égal à 18.000 ;
 - b) En cas de succès de deux Phases III relatives aux indications développées par AB Science hors Mastocytose et Sclérose Latérale Amyotrophique, le nombre d'Actions de Préférence Gratuites pouvant être converties en actions ordinaires sera égal à 28.199 ;
 - c) En cas de succès de trois Phases III relatives aux indications développées par AB Science hors Mastocytose et Sclérose Latérale Amyotrophique, le nombre d'Actions de Préférence Gratuites pouvant être converties en actions ordinaires sera égal à 33.999.

Le critère de succès est défini par la réussite du critère principal de l'étude sur l'analyse intérimaire ou l'analyse finale.

Valorisation du plan :

(En milliers d'euros)	AGAP
Valorisation initiale	744,5
Charge comptable 2015	6,1

21. Produits et charges financiers

Les produits / (charges) financiers s'analysent comme suit :

(En milliers d'euros)	31.12.2015	31.12.2014
Revenus des actifs financiers et des placements de trésorerie	126	255
Gains de change	197	140
Perte de change	(121)	(38)
Effet d'actualisation	0	(70)
Dépréciation créances financières	0	0
Intérêts des emprunts et dettes financières	(1 211)	(1 257)
Autres produits financiers	207	10
Autres charges financières	(39)	(18)
Total	(840)	(979)

Le résultat financier au 31 décembre 2015 est une perte de 840 K€ contre une perte de 979 K€ un an plus tôt.

La perte de 840 K€ se décompose ainsi :

- Produits financiers : 530 K€ relatifs principalement aux intérêts liés à la rémunération de la trésorerie (126 K€), aux gains de change (197 K€) et à l'annulation de la provision des intérêts capitalisés concernant la partie des emprunts obligataires convertie en actions en septembre et octobre 2015, comptabilisée en autres produits financiers (207 K€)
- Charges financières : 1 371 K€. Les charges financières correspondent principalement aux :
 - Intérêts annuels des emprunts obligataires : 142 K€
 - Intérêts capitalisés des emprunts obligataires : 765 K€
 - Intérêts des emprunts bancaires : 8 K€
 - Effets de change : 121 K€
 - Effets d'actualisation : 295 K€

Les intérêts capitalisés seront dus uniquement en cas de remboursement des obligations en numéraire et seront payables à la date d'échéance de chaque remboursement soit en avril 2019 et mai 2020.

22. Impôts sur les résultats

22.1 Actifs et passifs d'impôts différés

(En milliers d'euros)	Exercice clos le 31.12.2015	Exercice clos le 31.12.2014
Déférences temporaires	219	314
Retraitement des immobilisations	-250	-263
Engagements de retraite	183	140
Pertes fiscales reportables en avant (société mère et filiale)	55 332	44 797
Impôt différé passif sur emprunt obligataire	-447	-622
Autres	0	
TOTAL	55 038	44 367

<i>(En milliers d'euros)</i>	Exercice clos le 31.12.2015	Exercice clos le 31.12.2014
Dont :		
– Impôt différé passif	-696	-884
– Impôt différé actif	55 734	45 251
Impôts différés nets actif/passif	55 038	44 367
Impôts différés non reconnus	-55 484	-44 989
Impôts différés comptabilisés ⁽¹⁾	-447	-622

(1) ce montant correspond à l'impôt différé passif constaté sur la part capitaux propres des emprunts obligataires

Le montant des impôts différés actifs non comptabilisés s'élève ainsi à 55 484 milliers d'euros au 31 décembre 2015 et à 44 989 milliers d'euros au 31 décembre 2014.

La Société génère des déficits fiscaux depuis plusieurs exercices et n'est donc pas soumise à l'impôt exigible. Selon la réglementation française en vigueur, les déficits fiscaux sont reportables indéfiniment.

La Société ne comptabilise pas d'impôt différé actif pour les 2 raisons suivantes :

- La Société a commencé à commercialiser sa molécule en santé animale ; néanmoins s'agissant d'une activité nouvelle et de la création d'un nouveau marché (absence de comparables) et d'autre part compte tenu des montants d'investissement de recherche et développement importants envisagés pour l'avenir, la Société n'est pas en mesure de déterminer de façon suffisamment fiable à quel horizon cette activité permettra de résorber le déficit cumulé.
- La Société envisage de commercialiser sa molécule en santé humaine et dans une telle éventualité il est probable que le déficit fiscal pourra être résorbé. Néanmoins, la Société a pour règle de reconnaissance d'IDA de ne retenir des probabilités de succès que dès lors qu'elles sont suffisamment certaines, c'est-à-dire à compter de l'obtention des résultats des études de Phase 3.

22.2 Rapprochement entre l'impôt réel et l'impôt théorique

Le rapprochement entre l'impôt réel et l'impôt théorique s'établit comme suit :

<i>(En milliers d'euros)</i>	31.12.2015	31.12.2014
– Résultat net	(26 716)	(16 112)
– (Charge)/produit d'impôt	88 ^(*)	70
Résultat avant impôt	(26 804)	(16 182)
Taux courant d'imposition en France	33,33%	33,33%
Impôt théorique au taux courant Français	8 934	5 394
– Crédits d'impôt non taxables	1 877	1 428
– Non activation de déficits	(10 360)	(6 922)
– Autres charges non déductibles et produits non taxables	(190)	(2)
– Autres (dont différences de taux d'imposition)	97	173
(Charge)/produit d'impôt du Groupe	88	70
Taux effectif d'impôt	-0,3%	-0,4%

(*) Dont 98 K€ concernent de l'impôt différé en 2015

23. Résultats par action

23.1 Résultat de base par action

Le résultat de base par action est calculé à partir du résultat attribuable aux porteurs d'actions et d'un nombre moyen pondéré d'actions en circulation au cours de l'exercice.

	31.12.2015	31.12.2014
Résultat net (En milliers d'euros)	(26 716)	(16 112)
Nombre moyen pondéré d'actions en circulation sur l'exercice	34 199 471	32 942 210
Résultat par action	(0,78)	(0,49)

23.2 Résultat dilué par action

Le résultat dilué par action est calculé à partir du résultat attribuable aux porteurs d'actions et d'un nombre moyen pondéré d'actions ordinaires en circulation, ajusté des effets de toutes les actions potentielles dilutives.

Les instruments donnant droit au capital de façon différée (BSA, BEA, SO, BSPCE ou AGAP) sont considérés comme antidilutifs car ils induisent une augmentation du résultat par action des activités poursuivies. Ainsi le résultat dilué par action est identique au résultat de base par action.

24. Parties liées

Opérations avec les principaux dirigeants

Rémunération des principaux dirigeants et des mandataires sociaux de la société

Monsieur Alain Moussy, président directeur général, bénéfice au titre de son contrat de travail d'une rémunération validée par le Conseil d'administration. Il a également bénéficié de l'attribution de BSPCE et des AGAP, décrits au paragraphe 8.4.2 du présent rapport.

Par ailleurs, Monsieur Alain Moussy dispose de 332 000 BSA attribués les années antérieures et de 1 617 614 BSAR attribués en 2014 et souscrits en 2015.

Les membres du Conseil d'administration autres que le Président ne bénéficient d'aucune rémunération (jetons de présence) et d'aucun avantage particulier.

Les rémunérations présentées ci-dessous, versées au Président directeur général, ont été comptabilisées en charges au cours des exercices présentés :

(En milliers d'euros)	31.12.2015	31.12.2014
Avantages à courts termes	408	260
Paiements fondés sur des actions (au titre de 2015)	16	12
TOTAL	424	272

Transactions avec les principaux dirigeants et les administrateurs

Certains administrateurs disposent de comptes courants d'associés, correspondant exclusivement aux intérêts versés au titre de l'obligation convertible émise au cours de l'exercice 2004, et ayant fait l'objet d'une conversion en actions de préférence au cours du même exercice 2004.

Une convention de mise à disposition de locaux par Monsieur Alain Moussy au bénéfice de la Société a été signée.

Le Conseil d'administration en date du 3 février 2010 a autorisé son Président à conclure une convention de mise à disposition de locaux entre la Société et Monsieur Alain Moussy, aux termes de laquelle, Monsieur Alain Moussy met à la disposition de la Société :

- un local de 57 m² à usage de bureau au 2^{ème} étage droite, dépendant d'un immeuble sis 3, avenue George V à Paris 8^{ème},
- au prix annuel, charges locatives comprises, de 20.933 euros en 2015.

La convention est conclue pour une durée d'un an renouvelable par tacite reconduction pour une durée de douze mois. Monsieur Alain Moussy ne reçoit aucun dépôt de garantie et aucune forme de rémunération en contrepartie de la conclusion de cette convention.

Il n'existe pas d'autres transactions entre AB Science et ses dirigeants ou administrateurs.

25. Engagements hors bilan

Les engagements hors bilan se décomposent comme suit :

(En milliers d'euros)	31.12.2015	31.12.2014
Engagements donnés :		
– <i>Nantissement du fonds de commerce</i> ⁽³⁾	360	972
– <i>Garantie donnée</i> ⁽¹⁾	144	715
	216	257
Engagements reçus :	1 025	4 401
<i>BPIFrance</i> :		
– <i>Subventions à recevoir</i> ⁽²⁾	160	437
– <i>Avances conditionnées à recevoir</i> ⁽²⁾	865	3 964

(1) En raison du redressement envisagé par la Direction Générale des Finances Publiques relatif au crédit d'impôt recherche pour les années 2007 à 2011 et contestés par la Société, il a été donné une caution bancaire pour une valeur de 176 K€, valeur correspondant au montant de la dette réclamée. En raison du paiement des redressements fiscaux, la main levée sera obtenue en mars 2016 pour 176 K€.

Par ailleurs une nouvelle caution bancaire de 39,6 K€ a été donnée en faveur de la SCI Bizet suite à la location de nouveaux bureaux, à Paris, avenue Marceau.

(2) Les montants représentent les engagements reçus de BPIFrance déduction faite des versements reçus à la clôture, hors provisions dans le cadre du projet ROMANE (865 K€ d'avances conditionnées et 160 K€ de subventions), les modalités de remboursement sont les suivantes :

Le remboursement de l'aide par AB Science, exigible uniquement en cas de succès du projet marqué par l'enregistrement du *masitinib* dans une indication en neurologie, comprend :

- le remboursement des 3 300 K€ sur quatre ans à compter du 30 juin 2020
- puis sur les trois années suivantes le paiement d'un intérêt de 1% du chiffre d'affaires dans la limite de 7 M€.

(3) Suite à l'ouverture d'une ligne de crédit de 1 200 K€ auprès de la banque Neuflize OBC et de 500 K€ auprès de la BNP Paribas et en garantie du remboursement de ces sommes, AB Science affecte en nantissement au profit de ces deux banques le fonds de commerce. Le nantissement porte sur l'enseigne et le nom commercial, la clientèle, le matériel qui sert à l'exploitation et le droit au bail des lieux où s'exploite et s'exploitera le fonds. Le privilège de nantissement du fonds de commerce ne porte ni sur la propriété industrielle ni sur les autorisations de mise sur le marché.

26. Evénements postérieurs à la clôture

Les principaux événements survenus depuis la date d'arrêté des comptes sont les suivants :

Résultats d'études cliniques

L'analyse intérimaire pré-définie de l'étude de phase 3 du *masitinib* pour le traitement de patients atteints de sclérose latérale amyotrophique a atteint son objectif principal.

Cette étude de phase 2/3 (AB10015) est une étude en double aveugle, contrôlée par placebo, visant à comparer l'efficacité et la tolérance du *masitinib* en association avec le riluzole contre le placebo en association avec le riluzole chez les patients atteints de sclérose latérale amyotrophique (SLA).

Conformément au protocole de l'étude, une analyse intérimaire était prévue une fois que 191 patients (50% de la population de l'étude) avaient atteint 48 semaines de traitement. Le critère d'évaluation principal de l'analyse intérimaire était basé sur l'évolution du score *Functional Rating Scale* de la Sclérose Latérale Amyotrophique (ALSFRS-R) après 48 semaines de traitement. Le score ALSFRS-R est un outil d'évaluation validé permettant de contrôler la progression du handicap chez les patients atteints de SLA, indicateur qui est en étroite corrélation avec la qualité de vie et la survie des patients. L'EMA et la FDA recommandent ce critère d'évaluation dans le cadre d'une demande d'enregistrement dans la SLA.

Les analyses secondaires comprenaient l'évolution du score *Forced Vital Capacity* (FVC), après 48 semaines de traitement, qui est un indicateur de la fonction respiratoire, ainsi que le score *Combined Assessment of Function* (CAFS), qui est un autre paramètre validé, classant les patients en fonction de la durée de vie et de l'évolution du score ALSFRS-R.

L'analyse intérimaire était considérée comme positive si la différence pré-définie entre les groupes de traitement pouvait être détectée avec une p-value inférieure à 0,0311.

L'analyse primaire est un succès, avec une p-value inférieure à 0,01 dans la population en intention de traiter (population ITT). Toutes les analyses de sensibilité effectuées sur le critère d'évaluation principal sont également positives. L'étude est également positive sur ses critères d'évaluation secondaires, les scores FVC et CAFS. La fréquence des événements indésirables (AEs), des événements indésirables graves et des événements indésirables entraînant une interruption de traitement était similaire entre les deux bras de traitement.

Suite à la réunion de pré-soumission de la demande d'autorisation de mise sur le marché (AMM) auprès de l'agence européenne du médicament (EMA), les rapporteurs acceptent d'examiner le dossier d'enregistrement du *masitinib* dans le traitement de la mastocytose systémique sévère chez l'adulte.

Une réunion préalable au dépôt du dossier s'est tenue début janvier 2016 avec le rapporteur, le co-Rapporteur et leurs équipes, ainsi que le Comité d'Evaluation des Risques en matière de Pharmacovigilance (PRAC), désignés par l'EMA pour évaluer la demande d'autorisation de mise sur le marché du *masitinib* dans le traitement de la mastocytose systémique sévère chez l'adulte.

Cette demande d'autorisation de mise sur le marché fait suite aux résultats de l'étude de phase 3 AB06006, qui est positive sur le critère principal d'efficacité prédéfini.

[Augmentation de capital par conversion d'obligations](#)

Le solde de l'emprunt obligataire convertible ou remboursable en actions ordinaires émis en 2012, d'un montant nominal de 10 000 500 euros (100 obligations de valeur nominale de 100 005 euros), autorisé par le Conseil d'administration du 2 mars 2012, faisant usage de la délégation donnée par l'Assemblée générale du 23 mai 2011, entièrement souscrit et libéré en date du 17 avril 2012 a été converti en avril 2016. Le prix de l'action en cas de conversion est de 15 euros.

Le 18 avril 2016, 85 obligations de valeur nominale de 100 005 euros ont été converties en actions. 566.695 actions ordinaires nouvelles ont ainsi été émises.

[Augmentation de capital par placement privé](#)

AB Science a réalisé avec succès un placement privé d'actions à bons de souscription d'actions (ABSA) lui permettant de lever un produit brut d'environ EUR 1 2,0 millions, au moyen de la construction accélérée d'un livre d'ordres annoncée le 17 avril 2016.

Dans ce cadre du placement privé d'actions à bons de souscription d'actions (ABSA) souscrites par des fonds gérés par RA Capital Management, tel qu'annoncé le 18 avril 2016, la valeur théorique d'un BSA ressort à EUR 0,90 par application de la formule de Black & Scholes, avec notamment l'hypothèse d'une volatilité à l'horizon concerné de 47,5% et l'hypothèse d'un cours de référence de l'action à EUR 16,76 (soit la moyenne entre (i) la moyenne des cours de clôture pondérés par les volumes sur la période débutant le jour de l'annonce relative au Masitinib du 4 avril 2016 et se terminant le 15 avril 2016, soit EUR 16,14 et (ii) la moyenne des cours de clôture pondérés par les volumes des cinq dernières séances de bourse précédant la fixation du prix d'émission, soit EUR 17,38).

Sur la base de la moyenne pondérée par les volumes des 5 dernières séances de bourse précédant le 18 avril 2016, qui est égale à EUR17,43, le prix de souscription des ABSA de EUR15,69 représente une décote de 10% par rapport à cette moyenne pondérée. La valeur théorique du BSA est équivalente à une décote supplémentaire de 5,2%.

Aucun autre événement postérieur à la clôture susceptible d'avoir un impact sur la situation financière du groupe n'est intervenu depuis la clôture.

20.2 INFORMATIONS FINANCIERES PRO-FORMA

Néant.

20.3 INFORMATIONS FINANCIERES SEMESTRIELLES

20.3.1 Rapport des commissaires aux comptes sur les comptes consolidés condensés pour le semestre clos le 30 juin 2016

Mesdames, Messieurs les Actionnaires,

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 consolidés condensés de la société AB Science S.A., relatifs à la période du 1 er janvier 2016 au 30 juin 2016, tels qu'ils sont joints au présent rapport ;
- la vérification des informations données dans le rapport semestriel d'activité.

Ces comptes semestriels consolidés condensés ont été établis sous la responsabilité du conseil d'administration. 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 œuvre 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 consolidés condensés 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 consolidés condensés 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 consolidés condensés.

Paris La Défense, le 31 août 2016

Saint-Germain-en-Laye, le 31 août 2016

KPMG Audit

SEGESTE

Département de KPMG S.A.

Laurent Genin
Associé

Nicolas Miegeville
Associé

20.3.2 Comptes consolidés condensés pour le semestre clos le 30 juin 2016

Etat condensé de la situation financière au 30 Juin 2016

Actif (en milliers d'euros)	Note	31/06/2016	31/12/2015
Immobilisations incorporelles		1 507	1 691
Immobilisations corporelles		235	240
Actifs financiers non courants	7	48	43
Autres actifs non courants	6	0	0
Impôts différés		0	0
Actifs non courants		1 790	1 974
Stocks	4	242	304
Créances clients	5	226	316
Actifs financiers courants	7	0	6 007
Autres actifs courants	6	12 198	8 282
Trésorerie et équivalents de trésorerie	8	18 989	15 696
Actifs courants		31 655	30 604
TOTAL DE L'ACTIF		33 446	32 578
Passif (en milliers d'euros)	Note	30/06/2016	31/12/2015
Capital	9	367	350
Primes		134 901	110 674
Réerves de conversion		(71)	(77)
Autres réserves et résultats		(143 605)	(128 206)
Capitaux propres attribuables aux propriétaires de la société		(8 408)	(17 259)
Participations ne donnant pas le contrôle			
Capitaux propres		(8 408)	(17 259)
Provisions non courantes	10	617	550
Passifs financiers non courants	11	22 521	31 229
Autres passifs non courants	12	0	0
Impôts différés		39	447
Passifs non courants		23 177	32 225
Provisions courantes	10	327	0
Dettes fournisseurs		15 100	13 829
Passifs financiers courants	11	22	236
Dettes d'impôt exigible		0	0
Autres passifs courants	12	3 228	3 547
Passifs courants		18 677	17 612
TOTAL DU PASSIF		33 446	32 578

Etat condensé du résultat global arrêté au 30 juin 2016

<i>(en milliers d'euros)</i>	Note	30/06/2016	30/06/2015
Chiffre d'affaires net	13	772	1 260
Autres produits opérationnels		0	0
Total des produits		772	1 260
Coût des ventes		(128)	(134)
Charges de commercialisation		(496)	(921)
Charges administratives		(1 498)	(1 112)
Charges de recherche et développement		(14 748)	(11 535)
Autres charges opérationnelles		–	–
Résultat opérationnel		(16 099)	(12 442)
Produits financiers		1 661	202
Charges financières		(345)	(780)
Résultat financier		1 317	(578)
Charge d'impôt		31	42
Résultat net		(14 752)	(12 978)
<i>Autres éléments du Résultat global :</i>			
Eléments qui ne seront pas reclassés ultérieurement en résultat :			
– Ecarts actuariels		(9)	(49)
Eléments susceptibles d'être reclassés ultérieurement en résultat :			
– Ecarts de change - activités à l'étranger		5	(39)
Autres éléments du Résultat global de la période nets d'impôt		(4)	(88)
Résultat global de la période		(14 756)	(13 066)
<i>Résultat net de la période attribuable aux :</i>			
– Participations ne donnant pas le contrôle		–	–
– Propriétaires de la société		(14 752)	(12 978)
<i>Résultat global de la période attribuable aux :</i>			
– Participations ne donnant pas le contrôle		–	–
– Propriétaires de la société		(14 756)	(13 066)
Résultat net par action - en euros	17	(0,42)	(0,39)
Résultat net dilué par action - en euros	17	(0,42)	(0,39)

Tableau consolidé condensé des flux de trésorerie

	30/06/2016	30/06/2015
Résultat net	(14 752)	(12 978)
– Elimination des amortissements et provisions	789	65
– Elimination des résultats de cessions	0	0
– Charges et produits calculés liés aux paiements en actions	111	35
– Autres produits et charges sans incidence sur la trésorerie	0	0
– Elimination de la charge / produit d'impôt	(33)	(52)
– Elimination de la variation d'impôt différé	0	0
– Incidence de la variation du besoin en fonds de roulement lié à l'activité	(2 812)	(730)
– Produits et charges d'intérêts	(1 308)	601
– Flux de trésorerie générés par l'activité avant impôt et intérêts	(18 004)	(13 059)
– Impôts payés / reçus	0	
Flux nets de trésorerie générés par l'activité	(18 004)	(13 059)
– Acquisitions d'immobilisations	(210)	(291)
– Cessions d'immobilisations corporelles et incorporelles	0	0
– Acquisitions d'actifs financiers	0	(8 000)
– Produits de cession d'actifs financiers	6 000	5 981
– Variation des prêts et avances consentis	0	0
– Intérêts financiers reçus / (versés)	(98)	24
– Autres flux liés aux opérations d'investissement	0	0
Flux nets de trésorerie liés aux opérations d'investissement	5 693	(2 287)
Dividendes versés :		
– Augmentation (Réduction) de capital	15 743	16 210
– Emission d'emprunts et encaissements d'avances conditionnées	0	3 376
– Remboursements d'emprunts et d'avances conditionnées	(144)	(285)
– Autres flux liés aux opérations de financement	0	0
Flux nets de trésorerie liés aux opérations de financement	15 600	19 301
– Incidence des variations de change	5	(39)
– Incidence des actifs destinés à être cédés	0	0
– Incidence des changements de principes comptables	0	0
Variation de trésorerie par les flux	3 293	3 915
– Trésorerie et équivalents de trésorerie d'ouverture	15 696	13 197
– Trésorerie et équivalents de trésorerie de clôture	18 989	17 112
Variation de trésorerie et équivalents de trésorerie par les soldes	3 293	3 915

Variation des capitaux propres consolidés au 30 juin 2016

<i>(en milliers d'euros)</i>	Capital Social	Primes d'émission	Réserves de Conversion	Autres réserves et résultat	Total	Intérêts minoritaires	Total capitaux propres
AU 1 ^{er} JANVIER 2016	350	110 674	(77)	(128 205)	(17 259)	0	(17 259)
Résultat net de la période				(14 752)	(14 752)		(14 752)
Autres éléments du résultat global			5	(9)	(4)		(4)
Résultat global de la période	0	0	5	(14 761)	(14 756)		(14 756)
– <i>Augmentation de capital</i>	17	24 227			24 244		24 244
– <i>Options de conversion (nettes des impôts différés)</i>				(748)	(748)		(748)
– <i>Paiements fondés en actions</i>				111	111		111
– <i>Actions propres</i>				0	0		0
Total des transactions avec les actionnaires	17	24 227	0	(637)	23 607		23 607
AU 30 JUIN 2016	367	134 901	(72)	(143 603)	(8 408)	0	(8 408)

<i>(en milliers d'euros)</i>	Capital Social	Primes d'émission	Réserves de Conversion	Autres réserves et résultat	Total	Intérêts minoritaires	Total capitaux propres
AU 1 ^{er} JANVIER 2015	330	85 387	(29)	(101 368)	(15 681)	0	(15 681)
Résultat net de la période				(26 716)	(26 716)		(26 716)
Autres éléments du résultat global			(48)	(42)	(90)		(90)
Résultat global de la période	0	0	(48)	(26 759)	(26 807)		(26 807)
– <i>Augmentation de capital en numéraire</i>	21	25 287			25 308		25 308
– <i>Options de conversion (nettes des impôts différés)</i>				(153)	(153)		(153)
– <i>Paiements fondés en actions</i>				74	74		74
– <i>Actions propres</i>				0	0		0
Total des transactions avec les actionnaires	21	25 287	0	(79)	25 229		25 229
AU 31 DECEMBRE 2015	350	110 674	(77)	(128 205)	(17 259)	0	(17 259)

20.3.3 Annexes aux comptes consolidés semestriels condensés arrêtés au 30 juin 2016

1. Entité présentant les états financiers

AB Science est une entreprise qui est domiciliée en France. Le siège social de la Société est situé à Paris.

Les états financiers consolidés condensés de la Société pour la période du 1 er janvier 2016 au 30 juin 2016 comprennent la Société et sa filiale située aux Etats-Unis qui a été créée en juillet 2008 (l'ensemble désigné comme « le Groupe » et chacune individuellement comme « les entités du Groupe »). L'activité du Groupe consiste à rechercher, développer, et commercialiser des inhibiteurs de protéines kinases (IPK), une nouvelle classe de molécules thérapeutiques ciblées agissant en modifiant les voies de signalisation au sein des cellules. Les pathologies visées par la Société avec ces IPK sont des pathologies à fort besoin médical et non satisfait, dans les cancers, les maladies inflammatoires et les maladies du système nerveux central, aussi bien en médecine humaine qu'en médecine vétérinaire.

2. Base de préparation

2.1 Déclaration de conformité et principes comptables

Les états financiers consolidés condensés pour la période du 1er janvier 2016 au 30 juin 2016 ont été établis en conformité avec la norme IAS34 relative à l'information financière intermédiaire qui permet de présenter une sélection de notes annexes. A ce titre, ils doivent être lus conjointement avec les états financiers consolidés du groupe au titre de l'exercice clos le 31 décembre 2015.

Ces états financiers consolidés condensés ont été arrêtés par le Conseil d'administration du 30 août 2016.

Les principes comptables appliqués par le Groupe dans les états financiers consolidés condensés sont identiques à ceux utilisés pour la préparation des états financiers consolidés de l'exercice clos le 31 décembre 2015, à l'exception des textes suivants, adoptés par l'Union européenne applicables de façon obligatoire à compter du 1^{er} janvier 2016, sans incidence significative pour le Groupe :

- Amendements à IFRS 11 (2014) « Comptabilisation des acquisitions d'intérêts dans une entreprise commune » ;
- Amendements résultant des processus d'améliorations annuelles des normes IFRS 2012-2014 ;
- Amendements à IAS 16 et IAS 38 « Clarification sur les modes d'amortissement acceptables ».
- Amendement à IAS 1 « Présentation des états financiers » - Informations à fournir.

2.2 Recours à des estimations et aux jugements

La préparation des états financiers nécessite de la part de la direction l'exercice du jugement, d'effectuer des estimations et de faire des hypothèses qui ont un impact sur l'application des méthodes comptables et sur les montants des actifs et des passifs, des produits et des charges. Les valeurs réelles peuvent être différentes des valeurs estimées.

Dans le cadre de la préparation des états financiers consolidés intermédiaires condensés, les jugements significatifs exercés par la direction pour appliquer les méthodes comptables du groupe et les sources principales d'incertitude relatives aux estimations sont identiques à ceux décrits dans les états financiers consolidés de l'exercice clos le 31 décembre 2015.

3. Gestion des risques financiers

Le Groupe est exposé aux risques suivants liés à l'utilisation d'instruments financiers :

Risque de crédit

Le risque de crédit représente le risque de perte financière pour le Groupe dans le cas où un client ou une contrepartie à un instrument financier viendrait à manquer à ses obligations contractuelles. Ce risque provient essentiellement des créances clients et des titres de placement.

D'une part, le Groupe n'est pas encore entré dans une phase de commercialisation active. Il n'a donc pas de créances significatives envers des clients. D'autre part, il limite son exposition au risque de crédit en investissant notamment dans des titres liquides (dépôts à terme). La Direction ne s'attend pas à ce qu'une contrepartie fasse défaut.

Risque de liquidité

Le risque de liquidité correspond au risque que le Groupe éprouve des difficultés à honorer ses dettes lorsque celles-ci arriveront à échéance. L'approche du Groupe pour gérer le risque de liquidité est de s'assurer, dans la mesure du possible, qu'il disposera toujours de liquidités suffisantes pour honorer ses passifs sans encourir de pertes inacceptables ou porter atteinte à la réputation du Groupe.

Le Groupe finance ses activités par des augmentations de capital et des émissions d'emprunts obligataires au fur et à mesure des besoins nécessaires à la continuation des programmes de recherche, ainsi que par des aides et subventions versées par des organismes finançant la Recherche Scientifique en France.

Risque de marché

Le risque de marché correspond au risque que des variations de prix de marché, tels que les cours de change, les taux d'intérêt et les prix des instruments de capitaux propres, affectent le résultat du Groupe ou de la valeur des instruments financiers détenus. La gestion du risque de marché a pour objectif de gérer et contrôler les expositions au risque de marché dans les limites acceptables, tout en optimisant le couple rentabilité / risque.

Risque de change

Le risque de change du Groupe est atténué par le fait que les dépenses de recherches et développement sont générées dans les mêmes devises (USD, Euro) que les principaux flux de revenus anticipés (territoire des Etats-Unis et de l'Union Européenne).

Risque de taux

Le groupe n'est pas significativement exposé au risque de taux d'intérêt dans la mesure où il n'a à ce jour qu'un recours limité aux établissements financiers pour assurer le financement de son activité.

Risque de capital

Dans le cadre de sa gestion du capital, la Société a pour objectif de préserver sa continuité d'exploitation en n'exposant pas ses actionnaires à un risque de dilution inapproprié.

4. Stocks

Les stocks s'élèvent à 242 K€ au 30 juin 2016 contre 304 K€ au 31 décembre 2015 et s'analysent ainsi :

(en K€ et en valeurs nettes)	30.06.2016	31.12.2015
Stocks de matières premières et principes actifs	0	0
Stocks de produits intermédiaires	176	254
Stocks de produits finis	66	50
Total stocks	242	304

5. Clients et comptes rattachés

Ce poste s'analyse comme suit :

(en milliers d'euros)	30.06.2016	31.12.2015
Autres créances clients	226	316
Dépréciation	0	0
Créances clients - net	226	316

6. Autres actifs courants et non courants

Les autres actifs courants et non courants s'analysent comme suit :

(En milliers d'euros)	30.06.2016		31.12.2015	
	Non courants	Courants	Non courants	Courants
Crédits d'impôt recherche et CICE (1)	–	9 462	–	5 630
Créances de TVA	–	1 198	–	1 051
Subventions à recevoir (2)	–	90	–	90
Fournisseurs débiteurs	–	256	–	235
Autres créances (3)	–	65	–	105
Charges Constatées d'avance	–	1 126	–	1 171
TOTAL	0	12 198	0	8 282

(1) Le montant total de la créance envers l'administration fiscale au 30 juin 2016 s'élève à 9 462K€ et est relatif au :

- crédit d'impôt recherche relatif au 1er semestre 2016 : 3 893 K€
- crédit d'impôt recherche relatif à l'année 2015 : 5 486 K€ (qui sera remboursé courant du deuxième semestre 2016)
- crédit d'impôt compétitivité et emploi (CICE) relatif 1er semestre 2016 : 83 K€ (qui sera remboursé en 2017)

(2) Subventions à recevoir : les subventions à recevoir sont inscrites à l'actif lorsque les conditions fixées pour leur versement sont substantiellement remplies.

(3) Les autres créances comprennent notamment des avances faites au personnel.

7. Actifs financiers courants et non courants

7.1 Détail des actifs financiers

Les actifs financiers courants et non courants s'analysent comme suit :

(En milliers d'euros)	30.06.2016		31.12.2015	
	Actifs financiers non courants	Actifs financiers courants	Actifs financiers non courants	Actifs financiers courants
Dépôts à terme	–	0	–	6 007
Autres	48	–	43	–
TOTAL	48	0	43	6 007

La valeur nette des actifs financiers courants est constituée exclusivement des dépôts à terme de maturité supérieure à 3 mois, à compter de la date d'acquisition. Au 30 juin 2016, aucun dépôt à terme n'a une échéance supérieure à 3 mois.

7.2 Variation des actifs financiers

Au 30 juin 2016 :

(En milliers d'euros)	01.01.2016	Augmentations	Diminutions	Autres	30.06.2016
Dépôts à terme	6 007	0	(6 007)	–	0
Autres	43	6	–	–	48
Actifs financiers	6 050	6	(6 007)	0	48

Au 31 décembre 2015 :

(En milliers d'euros)	01.01.2015	Augmentations	Diminutions	Autres	31.12.2015
Dépôts à terme	5 960	6 007	(5 960)	–	6 007
Autres	27	15	–	–	43
Actifs financiers	5 988	6 022	(5 960)	0	6 050

8. Trésorerie et équivalents trésorerie

Trésorerie nette à l'ouverture

(En milliers d'euros)	01.01.2016	01.01.2015
- Disponibilités	5 692	2 594
- Valeurs mobilières de placement (SICAV)	0	0
- Dépôts à terme	10 004	10 603
- Trésorerie et équivalents de trésorerie au bilan	15 696	13 197
- Découverts bancaires	0	0
Trésorerie et équivalent de trésorerie du tableau de flux de trésorerie	15 696	13 197

Trésorerie nette à la clôture

(En milliers d'euros)	30.06.2016	30.06.2015
- Disponibilités	8 988	1 124
- Dépôts à terme	10 001	15 988
- Trésorerie et équivalents de trésorerie au bilan	18 989	17 112
- Découverts bancaires	0	0
Trésorerie et équivalent de trésorerie du tableau de flux de trésorerie	18 989	17 112

Pour rappel, ne sont intégrés en Trésorerie et équivalents de trésorerie que les dépôts à terme de maturité inférieure ou égale à trois mois à compter de la date d'acquisition. Les dépôts à terme de maturité supérieure à trois mois sont classés en Actifs financiers.

9. Capital social

L'évolution du capital social est la suivante :

(en euros)	Nombre d'actions	dont Actions ordinaires	dont Actions de préférence	Valeur nominale	Capital social
Capital social au 31 décembre 2015	35 005 956	35 005 956		0,01	350 059,56
Augmentation de capital suite à l'exercice de stock-options- janvier 2016	2 855	2 855		0,01	14,80
Augmentation de capital suite à l'exercice de stock-options - février 2016	1 480	1 480		0,01	14,80
Augmentation de capital suite à l'exercice de stock-options, la conversion d'obligations convertibles et à l'apport d'un fond privé – avril 2016	1 351 788	1 351 788		0,01	13 517,88
Augmentation de capital suite à l'exercice de stock-options – mai 2016	1 000	1 000		0,01	10,00
Augmentation de capital suite à l'exercice de stock-options et de BEA – juin 2016	326 397	326 397		0,01	3 263,97
Capital social au 30 juin 2016	36 689 476	36 689 476		0,01	366 894,76

Ces totaux s'entendent hors Bons de Souscription d'Actions (« BSA »), Bons de Souscription de Parts de Créateurs d'Entreprise (« BSPCE ») et options de souscription octroyés à certains investisseurs et à certaines personnes physiques, notamment salariées de la Société.

En janvier 2016, le capital a été augmenté de 28,55 euros, assortis d'une prime d'émission de 20 K€ à la suite de l'exercice de :

- 0,48 stocks options émis lors de l'Assemblée Générale du 29 juin 2005 et attribués par le Conseil d'administration du 3 octobre 2006 (480 actions),
- 0,5 stocks options émis lors de l'Assemblée Générale du 21 décembre 2007 et attribués par le Conseil d'administration du 16 décembre 2008 (500 actions),
- 0,375 stock option émis lors de l'Assemblée Générale du 29 juin 2005 et attribués par le Conseil d'administration du 12 septembre 2007 (375 actions).

- 1,5 stocks options émis lors de l'Assemblée Générale du 29 juin 2005 et attribués par le Conseil d'administration du 17 juin 2008 (1 500 actions).

En février 2016, le capital a été augmenté de 14,8 euros, assortis d'une prime d'émission de 6 K€ à la suite de l'exercice de 1,48 stocks options émis lors de l'Assemblée Générale du 29 juin 2005 et attribués par le Conseil d'administration du 3 octobre 2006 (1 480 actions).

En avril 2016, le capital a été augmenté de 13 517,88 euros, assortis d'une prime d'émission de 20 61 5 K€ à la suite de l'exercice de :

- 5 stocks options émis lors de l'Assemblée Générale du 29 juin 2005 et attribués par le Conseil d'administration du 3 octobre 2006 (5 000 actions),
- 4 stocks options émis lors de l'Assemblée Générale du 29 juin 2005 et attribués par le Conseil d'administration du 12 septembre 2007 (4 000 actions),
- 1 stock option émis lors de l'Assemblée Générale du 29 juin 2005 et attribués par le Conseil d'administration du 17 juin 2008 (1 000 actions),
- 10 273 stocks options émis lors de l'Assemblée Générale du 31 décembre 2009 et attribués par le Conseil d'administration du 3 septembre 2011 (10 273 actions),
- à l'émission de 566 695 actions suite à la conversion de 85 obligations sur un total de 100 obligations de l'emprunt obligataire souscrit en avril 2012.
- à l'émission de 764 820 actions suite à l'apport d'un fonds privé américain, RA Capital Management.

En mai 2016, le capital a été augmenté de 10 euros, assortis d'une prime d'émission de 4 K€ à la suite de l'exercice de 1 stock option émis lors de l'Assemblée Générale lors de l'Assemblée Générale du 29 juin 2005 et attribués par le Conseil d'administration du 3 octobre 2006 (1 000 actions).

En juin 2016, le capital a été augmenté de 3 263,97 euros, assortis d'une prime d'émission brute de 4 307 K€ (montant avant déduction de commissions) à la suite de l'exercice de :

- 326 097 bons d'émission d'actions émis lors de l'Assemblée Générale du 27 juin 2014 (326 097 actions),
- 300 stocks options émis lors de l'Assemblée Générale du 31 décembre 2009 et attribués par le Conseil d'administration du 3 septembre 2011 (300 actions).

Lors de l'Assemblée Générale du 31 décembre 2009 un droit de vote double de celui conféré aux autres actions, eu égard à la quotité du capital social qu'elles représentent, est attribué à toutes les actions entièrement libérées pour lesquelles il sera justifié d'une inscription nominative depuis deux ans au moins au nom du même actionnaire, étant précisé que le point de départ de ce délai de deux ans ne saurait être à une date antérieure au 1^{er} avril 2010. Ce droit est conféré également dès leur émission en cas d'augmentation du capital par incorporation de réserves, bénéfices ou primes d'émission, aux actions nominatives attribuées gratuitement à un actionnaire à raison d'actions anciennes pour lesquelles il bénéficie déjà de ce droit.

Au 30 juin 2016, le capital de la société AB Science est composé de 36 689 476 actions dont 19 283 599 actions ont un droit de vote double.

10. Provisions

Le poste Provisions se décompose comme suit :

(En milliers d'euros)	30.06.2016			31.12.2015		
	Non courantes	Courantes	Total	Non courantes	Courantes	Total
Litiges		327	327		0	0
Provision pour avantages au personnel	617		617	550		550
TOTAL	617	327	944	550	0	550

La provision pour litiges d'un montant global de 327 K€ au 30 juin 2016 est relative aux litiges suivants :

- AMF : AB Science a provisionné au 30 juin 2016 le montant des sanctions réclamées par l'AMF, soit 200 K€
- Litige avec un apporteur de fonds : celui-ci réclame à la société AB Science 210 K€. 57,5 K€ ont été provisionnés à ce titre, le tribunal de Commerce de Paris ayant débouté cet apporteur de fonds en avril 2016,
- Litige prudhommal né de la rupture d'un contrat de travail: 69 K€.

La provision pour avantages au personnel correspond à la provision pour indemnités de départ à la retraite dont bénéficient les salariés du Groupe. Aucun fonds n'a été constitué pour couvrir l'engagement correspondant.

11. Passifs financiers

11.1 Répartition courant / non courant

La répartition entre les passifs financiers courants et non courants se présente comme suit :

(En milliers d'euros)	30.06.2016		31.12.2015	
	Non courants	Courants	Non courants	Courants
Avances conditionnées	9 331	0	9 331	0
Ligne de crédit/emprunt	0	0	0	133
Emprunts obligataires (y compris intérêts courus)	13 189	14	21 897	96
Intérêts courus à payer		8		7
Passifs financiers	22 521	22	31 229	236

11.2 Avances conditionnées et remboursables

Variation des avances conditionnées et avances remboursables

Au 30 juin 2016 :

(En milliers d'euros)	31.12.15	Encaissements/ à recevoir	Remboursements/ abandons	Reclassements LT/CT	Effet d'actualisation	30.06.2016
Non courant	9 331					9 331
Courant	0					0

Au 31 décembre 2015 :

(En milliers d'euros)	31.12.14	Encaissements/ à recevoir	Remboursements/ abandons	Reclassements LT/CT	Effet d'actualisation	31.12.15
Non courant	9 331					9 331
Courant	0					0

Les avances conditionnées reçues sont destinées à financer des programmes de recherche définis. Ces avances, soumises ou non à intérêts, sont remboursables en cas de succès du programme qui a bénéficié de l'aide. En cas d'échec, elles sont requalifiées en subventions et reprises immédiatement en résultat.

Echéancier des avances conditionnées et remboursables

Au 30 juin 2016 :

(En milliers d'euros)	30.06.16	Inférieur à 1 an	à 2 ans	à 3 ans	à 4 ans	à 5 ans	Au-delà de 5 ans
Total avances	9 331						9 331

Au 31 décembre 2015 :

(En milliers d'euros)	31.12.2015	Inférieur à 1 an	à 2 ans	à 3 ans	à 4 ans	à 5 ans	Au-delà de 5 ans
Total avances	9 331						9 331

11.3 Emprunts bancaires

La Société a conclu :

- en 2011, une convention de prêt avec la banque Neuflize OBC, pour un montant maximum de 1,2 M€. Cette ligne de crédit a été tirée en totalité le 28 février 2012 se substituant à la précédente ligne de crédit de 1 M€ remboursée à échéance en février 2012. Le taux de référence de l'emprunt est égal à : taux Euribor 3 mois + 1,50%.

Après un différé de remboursement en capital se terminant le 15 février 2013, cette ligne de crédit est remboursable chaque trimestre à concurrence de 100 000 euros du 15 mai 2013 au 15 février 2016. Par conséquent, au 30 juin 2016, la ligne de crédit est remboursée dans sa totalité.

- en mars 2011, un prêt auprès de BNP Paribas, pour un montant de 500 K€ au taux fixe de 3.73% puis renégocié au taux de 2.9% à compter de janvier 2015 d'une durée de 60 mois. Le prêt a été intégralement remboursé en mars 2016.

Par conséquent la société n'a plus d'emprunts bancaires au 30 juin 2016.

11.4 Emprunts obligataires

La société a émis deux emprunts obligataires, l'un en 2012 et l'autre en 2013.

- En 2013, des emprunts obligataires d'un montant total de 12 508 232 euros, autorisés par le Conseil d'administration du 24 mai 2013 faisant usage de la délégation donnée par l'Assemblée générale du 30 mars 2012, ont été entièrement souscrits et libérés début juin 2013. Les obligations sont convertibles en actions ou remboursables, sous conditions, en actions ordinaires ou en numéraire ; à défaut, elles sont remboursables en numéraire, à leur valeur nominale, à la septième date anniversaire de la date d'émission.

Les obligations peuvent être catégorisées selon leurs principales caractéristiques comme suit :

- Un bloc pour un montant total souscrit de 10 658 113 euros porte un intérêt annuel moyen de 0,21%, un taux d'intérêt capitalisé de 2,5% (payable uniquement en cas de remboursement à échéance), et un prix de l'action en cas de conversion de 23,53 euros.
- Un bloc pour un montant total souscrit de 1 850 119,2 euros porte un intérêt annuel moyen de 0,00%, un taux d'intérêt capitalisé de 2,5% (payable uniquement en cas de remboursement à échéance) et un prix de l'action en cas de conversion de 29,3 euros.

Sur le bloc de 10 658 113 euros, une obligation de valeur nominale de 145 462,46 a été convertie en actions le 29 octobre 2015. 6.182 actions ordinaires nouvelles ont ainsi été créées d'une valeur nominale d'un centime d'euros et assorties d'une prime d'émission de 23,52 euros par actions.

- En 2012, l'emprunt obligataire convertible ou remboursable en actions ordinaires, d'un montant nominal de 10 000 500 euros (100 obligations de valeur nominale de 100 005 euros), autorisé par le Conseil d'administration du 2 mars 2012, faisant usage de la délégation donnée par l'Assemblée générale du 23 mai 2011, a été entièrement souscrit et libéré en date du 17 avril 2012. Les Obligations portent intérêt à un taux annuel de 1,25% payables annuellement. Elles donnent également droit à un taux d'intérêt capitalisé de 4,75%, payable uniquement en cas de remboursement de l'emprunt en numéraire. Les obligations sont convertibles en actions à tout moment à l'initiative de l'Obligataire, une obligation donnant le droit à un nombre d'actions déterminé comme suit : « O/P », O étant la valeur nominale de l'obligation et P égal à 15. Les Obligations sont automatiquement remboursées en actions, si à compter du 31 décembre 2014, la moyenne mobile sur 3 mois du cours en bourse de l'action d'une valeur nominale de 1 centime d'euro de la Société est supérieure ou égal à 20 euros. Les Obligations peuvent faire l'objet d'un remboursement anticipé en numéraire au gré d'AB Science sous certaines conditions. A défaut, les Obligations sont remboursables en totalité en numéraire à la septième date anniversaire de la date d'émission à leur valeur nominale.

Cet emprunt obligataire est entièrement converti au 30 juin 2016. En effet :

- 15 obligations de valeur nominale de 100 005 euros ont été converties en actions le 4 septembre 2015. 100.005 actions ordinaires nouvelles ont ainsi été créées d'une valeur nominale d'un centime d'euros et assorties d'une prime d'émission de 14,99 euros par actions.
- 85 obligations de valeur nominale de 100 005 euros ont été converties en actions le 18 avril 2016. 566.695 actions ordinaires nouvelles ont ainsi été créées d'une valeur nominale d'un centime d'euros et assorties d'une prime d'émission de 14,99 euros par actions.

12. Autres passifs courants et non courants

Les autres passifs courants et non courants se décomposent comme suit :

<i>(En milliers d'euros)</i>	30.06.2016		31.12.2015	
	Non courants	Courants	Non courants	Courants
Dettes sociales	–	2 418	–	2 534
Dettes fiscales	–	789	–	803
Autres dettes	–	21	–	210
TOTAL	–	3 228	–	3 547

Les dettes sociales comprennent la provision pour congés payés et les charges sociales correspondantes, ainsi que les cotisations dues aux différents organismes sociaux.

13. Chiffre d'affaires

Le chiffre d'affaires de la Société lié à l'exploitation commerciale du *masitinib* en médecine vétérinaire s'élève à 772 K€.

14. Subventions et financements publics

La Société reçoit des aides de l'Etat français, de l'Union Européenne et des collectivités publiques locales françaises sous plusieurs formes :

- Avances conditionnées remboursables sous certaines conditions,
- Subventions d'exploitation, et
- Crédits d'impôt recherche.

14.1 Subventions et financements conditionnés

Les avances conditionnées sont présentées dans la Note 11.2 Passifs financiers.

14.2 Crédit d'impôt recherche

La Société bénéficie des dispositions du Code Général des Impôts relatives au crédit d'impôt recherche. Le crédit d'impôt recherche est comptabilisé en déduction des dépenses de recherche éligibles au cours de l'année à laquelle se rattachent ces dépenses.

Le tableau suivant présente l'évolution du crédit d'impôt recherche comptabilisé en résultat :

(En milliers d'euros)	30.06.2016	31.12.2015
Crédit d'Impôt Recherche 2016	3 894	
Crédit d'Impôt Recherche 2015		5 486
TOTAL	3 894	5 486

Depuis sa création, la Société a bénéficié du remboursement systématique de l'intégralité du Crédit d'impôt recherche (CIR) l'année de sa déclaration, c'est-à-dire l'année suivant celle de son enregistrement au compte de résultat. Ce remboursement immédiat du crédit d'impôt recherche est du, pour les exercices antérieurs à 2008, au statut de jeune entreprise innovante, et depuis 2008 aux dispositions du plan de relance de l'économie initiée par le gouvernement en 2008.

15. Charges de personnel

15.1 Effectifs

Le Groupe emploie 136 personnes (dont 6 dans la filiale américaine, personnes dédiées à la recherche clinique) au 30 juin 2016 contre 138 personnes au 30 juin 2015.

Les effectifs se répartissent de la façon suivante :

	30.06.2016	30.06.2015
Département Commercial	7	16
Département Drug Discovery et clinique	119	114
Département Direction & Gestion	10	8
TOTAL	136	138

15.2 Charges de personnel

Les charges de personnel comptabilisées au sein du compte de résultat recouvrent les éléments indiqués ci-après :

(En milliers d'euros)	30.06.2016	30.06.2015
Salaires et traitements	4 038	3 811
Charges sociales	1 628	1 519
Paiements en actions	111	35
Charges de personnel	5 777	5 365

Ces charges sont ventilées dans le compte de résultat comme suit :

(En milliers d'euros)	30.06.2016	30.06.2015
Charges de commercialisation	206	473
Charges administratives	558	548
Charges de recherche et développement	5 014	4 343
Charges de personnel	5 777	5 365

La Société a mis en place un accord de participation en décembre 2008 qui ne donne à ce jour lieu à aucun versement aux salariés en raison de l'existence d'un déficit fiscal.

16. Paiements fondés sur des actions

La charge comptable relative au 1^{er} semestre 2016 liée à l'ensemble des paiements sur base d'actions s'analyse comme suit :

(En milliers d'euros)	30.06.2016	30.06.2015
Plans de stock-options	27	25
Plans de BSPCE et BSA	10	10
Plan AGAP	74	0
Total	111	35

16.1 Plans d'options de souscription d'actions

Le tableau ci-après présente les principales caractéristiques des plans en cours d'acquisition :

	PLANS										
	SO4C	SO5B	SO5C	SO4D	SO5D	SO5E	SO6A	SO6B	SO6C	SO6D	SO6D
Date d'octroi par le Conseil d'administration	03/09/2011	03/09/2011	17/02/2012	30/08/2012	17/02/2012	26/02/2013	14/05/2014	29/08/2014	24/04/2015	06/10/2015	28/04/2016
Date d'acquisition des droits	03/09/2015	03/09/2015	17/02/2016	30/08/2016	17/02/2016	26/02/2017	14/05/2018	29/08/2018	24/04/2019	06/10/2019	28/04/2020
Maturité du plan	02/09/2021	02/09/2021	16/02/2022	28/08/2022	16/02/2022	26/02/2023	13/05/2024	28/08/2024	23/04/2025	05/10/2025	27/04/2026
Nombre d'options attribuées	1 334	102 102	14 000	1 373	196 466	1 500	116 335	10 875	79 940	15 550	110 640
Rapport options / actions (de valeur nominale 0,01 €)	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1
Prix d'exercice (en euros)	7,14	7,14	12,25	10,18	10,18	16,89	11,96	10,03	15,8	13,01	17,29
Conditions de performance	N/A										

Valorisation des plans

(en milliers d'euros)	SO4C	SO5B	SO5C	SO4D	SO5D	SO5E	SO6A	SO6B	SO6C	SO6D	SO6E	TOTAL
Valorisation initiale	0,8	57,7	32,0	0,5	69,2	0,8	33,5	2,0	25,5	3,6	28,1	345,8
Charge comptable 30 juin 2016			9,1	0,1	8,6	0,1	4,2	0,3	3,2	0,4	1,2	27,1
Charge comptable 30 juin 2015	0,1	7,2	4,0	0,1	8,6	0,1	4,2	0,3	1,2			25,5
Principales hypothèses	SO4C	SO5B	SO5C	SO4D	SO5D	SO5E	SO6A	SO6B	SO6C	SO6D	SO6E	
Valeur du sous-jacent*	6,44 €	6,44 €	12,25 €	10,44 €	10,44 €	18,77 €	11,96 €	8,84 €	15,80 €		12,09 €	
Prix d'exercice*	7,14 €	7,14 €	12,25 €	10,18 €	10,18 €	16,89 €	11,96 €	10,03 €	15,80 €		13,01 €	
Volatilité attendue	35,00%	35,00%	35,00%	35,00%	35,00%	35,00%	35,00%	35,00%	35,00%		35,00%	
Durée de vie moyenne de l'option (en années)	4	4	7	7	7	7	7	7	7		7	
Turnover	30,3%	30,3%	10,0%	29,3%	29,3%	32,2%	32,3%	32,3%	33,7%		33,7%	
Taux d'actualisation	1,4%	1,4%	1,3%	0,6%	0,6%	0,7%	0,5%	0,2%	-0,1%		0,0%	
Juste valeur option*	1,67 €	1,67 €	4,77 €	3,97 €	3,97 €	7,70 €	4,42 €	2,86 €	5,65 €		4,07 €	

*Intégrant division du nominal par 1000

16.2 Plan de Bons de souscription de parts de créateurs d'entreprise

Caractéristiques des plans

PLANS POSTERIEURS AU 07/11/2002 OU VESTANT APRES LE 01/01/2007											
BCE3-3A	BCE3-3B	BCE2007-A	BCE2007-B	BCE2008-A	BCE2008-B	BCE2008-C	BCE2008-D	BCE2010-A	BCE2012	BCE2013	
Date d'octroi par le Conseil d'administration	24/05/2007	12/03/2008	17/06/2008	16/12/2008	13/01/2009	13/01/2009	19/11/2009	03/02/2010	03/02/2010	30/08/2012	22/04/2013

	PLANS POSTERIEURS AU 07/11/2002 OU VESTANT APRES LE 01/01/2007										
	BCE3-3A	BCE3-3B	BCE2007-A	BCE2007-B	BCE2008-A	BCE2008-B	BCE2008-C	BCE2008-D	BCE2010-A	BCE2012	BCE2013
Nombre d'options attribuées	256	256	1 191	379	321	330 (au max.)	185	15	72 588	3 158 636	40 554
Rapport options / actions (valeur nominale 0,01€)	1 000	1 000	1 000	1 000	1 000	1 000	1 000	1 000	1	1	1
Conditions d'acquisition : <i>Conditions de performance</i>	<i>Oui</i>	<i>Oui</i>	<i>Oui</i>	<i>Oui</i>	<i>Oui</i>	<i>Oui</i>	<i>Oui</i>	<i>Oui</i>	<i>Oui</i>	<i>Oui</i>	<i>Oui</i>
Maturité du plan	30/12/2015	30/12/2015	21/12/2017	21/12/2017	26/12/2018	26/12/2018	26/12/2018	26/12/2018	31/12/2019	30/08/2022	22/04/2023
Prix d'exercice (en euros)	2 300,75	2 300,75	7 680,00	7 680,00	7 680,00	7 680,00	7 680,00	12 280,00	12,28	12,50	18,74

Plans de Bons de souscription de parts de créateurs d'entreprise

Caractéristiques des plans BCE3A à BCE2010A

Tranche	BCE3-3A	BCE3-3B	BCE2007-A	BCE2007-B	BCE2008-A	BCE2008-B	BCE2008-C	BCE2008-D	BCE2010-A
1			A compter de la 1 ^{ère} année de l'attribution, sous réserve de la réalisation des objectifs						
2			A compter de la 2 ^{ème} année de l'attribution, sous réserve de la réalisation des objectifs						
3			A compter de la 3 ^{ème} année de l'attribution, sous réserve de la réalisation des objectifs						
4			A compter de la 4 ^{ème} année de l'attribution, sous réserve de la réalisation des objectifs						
5			A compter de la 5 ^{ème} année de l'attribution, sous réserve de la réalisation des objectifs et au plus tard le :						
	30/12/2015	30/12/2015	21/12/2017	21/12/2017	26/12/2018	26/12/2018	26/12/2018	26/12/2018	31/12/2019

Caractéristiques des plans BCE2012 et BCE2013 :

- le droit des bénéficiaires d'exercer les BCE sera soumis à la réalisation des conditions suivantes :

Pour chaque allocataire, l'exercice de 50% des BCE est conditionné à la réalisation d'objectifs opérationnels, et l'exercice de 50% des BCE est conditionné à la réalisation d'objectifs de chiffre d'affaires, définis comme suit:

- i. L'exercice de 5% des BCE est conditionné à l'initiation d'une étude clinique confirmatoire, marquée par l'inclusion du premier patient ; le nombre de BCE rendu exerçable au titre de l'initiation d'études cliniques confirmatoires ne pouvant excéder 12.5% des BCE (soit 2 études confirmatoires donnant chacune droit à l'exercice de 5% des BCE et une troisième études confirmatoires donnant droit à l'exercice de 2.5% des BCE).
- ii. L'exercice de 10% des BCE est conditionné à l'obtention d'un enregistrement conditionnel ou l'obtention d'une autorisation temporaire d'utilisation de cohorte, étant précisé que :
 - si l'enregistrement conditionnel ou l'obtention d'une autorisation temporaire d'utilisation de cohorte fait suite à la réalisation d'une étude confirmatoire, alors il est déduit du nombre de BCE ainsi rendu exerçable le nombre de BCE rendu exerçable au titre de l'ouverture de l'étude confirmatoire (non cumul des deux objectifs) ;
 - le nombre de BCE rendu exerçable au titre de ces enregistrements conditionnels ou initiations autorisations temporaires d'utilisations de cohorte ne peut excéder 25% des BCE (soit 2 enregistrements conditionnels ou ATU de cohorte donnant chacune droit à l'exercice de 10% des BCE et un troisième enregistrements conditionnels ou ATU de cohorte donnant droit à l'exercice de 5% des BCE).
- iii. L'exercice de 20% des BCE est conditionné à l'obtention d'une autorisation de mise sur le marché, étant précisé que :
 - si l'autorisation de mise sur le marché fait suite à une étude confirmatoire et/ou à un enregistrement conditionnel/obtention d'une autorisation temporaire d'utilisation de cohorte, alors il est déduit du nombre de BCE rendu exerçable le nombre de BCE ainsi rendu exerçable

- au titre de l'ouverture de l'étude confirmatoire et/ou enregistrement conditionnel/obtention d'une autorisation temporaire d'utilisation de cohorte (non cumul des trois objectifs) ;
- le nombre de BCE rendu exerçable au titre de ces autorisations de mise sur le marché ne pouvant excéder 50% (soit 2 enregistrements donnant chacun droit à l'exercice de 20% des BCE et un troisième enregistrement donnant droit à l'exercice de 10% des BCE).
- iv.*** L'exercice de 12,5% des BCE est conditionné à la première réalisation par AB Science d'un niveau de chiffre d'affaires annuel net de cent millions d'Euros.
- v. L'exercice de 12,5% des BCE est conditionné à la première réalisation par AB Science d'un niveau de chiffre d'affaires annuel net de deux cent cinquante millions d'Euros.
- vi. L'exercice de 12,5% des BCE est conditionné à la première réalisation par AB Science d'un niveau de chiffre d'affaires annuel net de cinq cents millions d'Euros.
- vii. L'exercice de 12,5% des BCE est conditionné à la première réalisation par AB Science d'un niveau de chiffre d'affaires annuel net d'un milliard d'Euros.

Répartition des BCE exerçables par bénéficiaire	Indication 1	Indication 2	Indication 3	Total
a) Initiation étude clinique confirmatoire	5%	5%	2.5%	12.5%
b) Obtention enregistrement conditionnel ou autorisation temporaire d'utilisation de cohorte (<i>plafond intégrant le cas échéant les BCE rendus exerçable au titre du point a) précédent</i>)	10%	10%	5%	25%
c) Autorisation de mise sur le marché (<i>plafond intégrant le cas échéant les BCE rendus exerçable au titre des points a) et b) précédent</i>)	20%	20%	10%	50%

Répartition des BCE maximum exerçable par bénéficiaire	Supérieur à 100M€	Supérieur à 250M€	Supérieur à 500M€	Supérieur à 1000M€	Total
Chiffre d'affaires annuel net pour AB Science	12,5%	12,5%	12,5%	12,5%	50,0%

Valorisation des plans

Conformément aux principes énoncés en note 3, les plans accordés postérieurement au 7 novembre 2002 et dont les droits n'étaient pas acquis au 1^{er} janvier 2007 ont été évalués comme suit :

(en milliers d'euros)	BCE2007A	BCE2007B	BCE3A	BCE3B	BCE2008A	BCE2008B	BCE2008C	BCE2008-D	BCE2010-A	BCE2012	BCE2013	Total
Valorisation initiale	900,7	220,9	84,4	88,3	191,4	105,4	95,2	17,4	122,8	189,5	2,4	2 018,3
Charge comptable au 30 juin 2016										9,5	0,1	9,6
Charge comptable au 30 juin 2015										9,5	0,1	9,6

Principales hypothèses	BCE2007A	BCE2007B	BCE3A	BCE3B	BCE2008A	BCE2008B	BCE2008C	BCE2008-D	BCE2010-A	BCE2012	BCE2013
Valeur du sous-jacent	4 992,00 €	4 992,00 €	1 495,49 €	1 495,49 €	4 992,00 €	4 992,00 €	4 992,00 €	9 824,00 €	9,82 €	10,44 €	19,00 €
Prix d'exercice	7 680,00 €	7 680,00 €	2 300,75 €	2 300,75 €	7 680,00 €	7 680,00 €	7 680,00 €	12 280,00 €	12,28 €	12,50 €	18,74 €
Volatilité attendue	32,27%	32,27%	32,27%	32,27%	32,27%	32,27%	32,27%	35,00%	35,00%	30,00%	30,00%
Durée de vie moyenne de l'option (en années)	3,6	3	5,7	6,0	3,3	3,3	3,1	3,0	3,0	5,5	5,5
Turnover	0,0%	0,0%	0,0%	0,0%	0,0%	0,0%	0,0%	0,0%	0,0%	0,0%	0,0%
Taux d'actualisation moyen	4,7%	2,1%	3,2%	3,2%	2,5%	2,5%	2,5%	2,5%	2,5%	0,5%	0,5%
Juste valeur moyenne d'une option	756,28	582,8	331,42	346,86	596,20 €	596,86 €	542,56 €	1 735,22 €	1,69 €	0,06 €	0,06 €

16.3 Plan des actions de préférence gratuites

Caractéristiques du plan

	AGAP
Date d'octroi par le Conseil d'administration	16/12/2015
Nombre d'options attribuées	33 999
Rapport options / actions (valeur nominale 0,01€)	1
Conditions d'acquisition :	
– <i>Conditions de présence et de performance (*)</i>	<i>Oui</i>
Maturité du plan	16/12/2020
Prix d'exercice (en euros)	0

(*) Chaque action de préférence gratuite pourra être convertie en 100 actions gratuites ordinaires au terme de la Période d'Acquisition (un an à compter de la date d'octroi par le Conseil d'administration, soit le 16 décembre 2016) puis de la Période de Conservation (quatre ans à compter de la fin de la période d'acquisition) dans les conditions prévues ci-après :

- (i) Les Actions de Préférence Gratuites ne pourront être converties que pendant la Période de Conversion.
- (ii) Durant la Période de Conversion, chaque Bénéficiaire d'Actions de Préférence Gratuites disposera du droit de convertir un nombre d'Actions de Préférence Gratuites en un nombre d'actions ordinaires nouvelles ou existantes (au choix de la Société) qui sera fonction de la réalisation cumulée d'une condition interne (relative au nombre d'Actions de Préférence Gratuites pouvant être converties) et d'une condition de cours (relative au nombre d'actions ordinaires auxquelles chaque Action de Préférence Gratuite donnera droit) telles que définies ci-après (les « Critères de Performances »).
- (iii) Le nombre d'Actions de Préférence Gratuites pouvant être converties sera déterminé en tenant compte du critère suivant (la « Condition Interne ») :
 - a) En cas de succès d'une Phase III relative aux indications développées par AB Science hors Mastocytose et Sclérose Latérale Amyotrophique, le nombre d'Actions de Préférence Gratuites pouvant être converties en actions ordinaires sera égal à 18.000 ;
 - b) En cas de succès de deux Phases III relatives aux indications développées par AB Science hors Mastocytose et Sclérose Latérale Amyotrophique, le nombre d'Actions de Préférence Gratuites pouvant être converties en actions ordinaires sera égal à 28.199 ;
 - c) En cas de succès de trois Phases III relatives aux indications développées par AB Science hors Mastocytose et Sclérose Latérale Amyotrophique, le nombre d'Actions de Préférence Gratuites pouvant être converties en actions ordinaires sera égal à 33.999.

Le critère de succès est défini par la réussite du critère principal de l'étude sur l'analyse intérimaire ou l'analyse finale.

Valorisation du plan :

(En milliers d'euros)	AGAP	TOTAL
Valorisation initiale	744,5	744,5
Charge comptable au 30 juin 2016	74,5	74,5
Charge comptable au 30 juin 2015	0,0	0,0

17. Résultats par action

17.1 Résultat de base par action

Le résultat de base par action est calculé à partir du résultat attribuable aux porteurs d'actions et d'un nombre moyen pondéré d'actions en circulation au cours de l'exercice.

	30.06.2016	30.06.2015
Résultat net (En milliers d'euros)	(14 752)	(12 978)
Nombre moyen pondéré d'actions en circulation sur l'exercice	34 865 865	33 479 435
Résultat par action	(0,42)	(0,39)

17.2 Résultat dilué par action

Le résultat dilué par action est calculé à partir du résultat attribuable aux porteurs d'actions et d'un nombre moyen pondéré d'actions ordinaires en circulation, ajusté des effets de toutes les actions potentielles dilutives.

Les instruments donnant droit au capital de façon différée (BSA, SO ou BSPCE) sont considérés comme anti-dilutifs car ils induisent une augmentation du résultat par action des activités poursuivies. Ainsi le résultat dilué par action est identique au résultat de base par action.

18. Parties liées

Opérations avec les principaux dirigeants

Rémunération des principaux dirigeants et des mandataires sociaux de la société :

Monsieur Alain Moussy, président directeur général, bénéfice au titre de son contrat de travail d'une rémunération validée par le Conseil d'administration. Il a également bénéficié de l'attribution de BSPCE et des AGAP, décrits ci-dessus.

Par ailleurs, Monsieur Alain Moussy dispose de 332 000 BSA attribués les années antérieures et de 1 617 614 BSAR attribués en 2014 et souscrits en 2015.

Les membres du Conseil d'administration autres que le Président ne bénéficient d'aucune rémunération (jetons de présence) et d'aucun avantage particulier.

Les rémunérations présentées ci-dessous, versées au Président directeur général au titre de son contrat de travail, ont été comptabilisées en charges au cours des périodes présentées :

(En milliers d'euros)	30.06.2016	30.06.2015
Avantages à courts termes	225	300
Paiements fondés sur des actions	53	6
TOTAL	278	306

Transactions avec les principaux dirigeants et les administrateurs

Certains administrateurs disposent de comptes courants d'associés, correspondant exclusivement aux intérêts versés au titre de l'obligation convertible émise au cours de l'exercice 2004, et ayant fait l'objet d'une conversion en actions de préférence au cours du même exercice 2004.

Une convention de mise à disposition de locaux par Monsieur Alain Moussy au bénéfice de la Société a été signée.

Le Conseil d'administration en date du 3 février 2010 a autorisé son Président à conclure une convention de mise à disposition de locaux entre la Société et Monsieur Alain Moussy, aux termes de laquelle, Monsieur Alain Moussy met à la disposition de la Société :

- un local de 57 m² à usage de bureau au 2^{ème} étage droite, dépendant d'un immeuble sis 3, avenue George V à Paris 8^{ème},
- au prix annuel, charges locatives comprises, de 21.100 euros en 2016.

La convention est conclue pour une durée d'un an renouvelable par tacite reconduction pour une durée de douze mois. Monsieur Alain Moussy ne reçoit aucun dépôt de garantie et aucune forme de rémunération en contrepartie de la conclusion de cette convention.

19. Engagements hors bilan

Les engagements hors bilan se décomposent comme suit :

(En milliers d'euros)	30.06.2016	30.06.2015
Engagements donnés :		
– <i>Nantissement du fonds de commerce</i> ⁽¹⁾	137	606
– <i>Garantie donnée</i> ⁽¹⁾	0	430
	137	176
Engagements reçus :	1 025	1 025
<i>BPIFrance :</i>		
– <i>Subventions à recevoir</i> ⁽²⁾	160	160
– <i>Avances conditionnées à recevoir</i> ⁽²⁾	865	865

(1) Suite à la location de nouveaux bureaux à Paris, une caution bancaire de 39,6 K€ a été donnée en faveur de la SCI Bizet en 2015. Par ailleurs une nouvelle caution bancaire de 97,4 K€ a été donnée en faveur de la société Vetpharm suite à un litige avec ce prestataire.

(2) Les montants représentent les engagements reçus de BPIFrance déduction faite des versements reçus à la clôture, hors provisions dans le cadre du projet ROMANE (865 K€ d'avances conditionnées et 160 K€ de subventions), les modalités de remboursement sont les suivantes :

Le remboursement de l'aide par AB Science, exigible uniquement en cas de succès du projet marqué par l'enregistrement du *masitinib* dans une indication en neurologie, comprend :

- le remboursement des 3 300 K€ sur quatre ans à compter du 30 juin 2020
- puis sur les trois années suivantes le paiement d'un intérêt de 1% du chiffre d'affaires dans la limite de 7 M€.

(3) Suite au remboursement total de la ligne de crédit d'un montant initial de 1 200 K€ auprès de la banque Neuflize OBC et de l'emprunt bancaire de 500 K€ auprès de la BNP Paribas, les nantissements donnés en garantie du remboursement de ces sommes ont été levés.

20. Événements postérieurs à la clôture

Résultats précliniques

Des résultats favorables précliniques du *masitinib* dans la sclérose latérale amyotrophique (SLA) ont été publiés de la revue *Journal of Neuroinflammation*, revue médicale évaluée par des pairs.

Cette publication intitulée '*Post-paralysis tyrosine kinase inhibition with masitinib abrogates neuroinflammation and slows disease progression in inherited amyotrophic lateral sclerosis*' ainsi que les informations complémentaires l'accompagnant sont librement accessibles à l'adresse suivante : DOI:10.1186/s12974-016-0620-9; <https://jneuroinflammation.biomedcentral.com/articles>.

Désignation de médicament orphelin

Le *masitinib* a obtenu la désignation de médicament orphelin auprès du Comité des Médicaments Orphelins (COMP) de l'Agence Européenne des Médicaments (EMA), dans le traitement de la sclérose latérale amyotrophique (SLA), aussi connue sous le nom de maladie de Charcot.

Pour rappel, le *masitinib* a également obtenu la désignation de médicament orphelin auprès de la *Food and Drug Administration* (FDA) américaine, dans le traitement de la SLA.

Autres événements

AB Science a utilisé à deux reprises le Programme d'Augmentation de Capital par exercice d'Options (PACEO) mis en place avec la Société Générale entre le 30 juin 2016 et la date d'émission du présent rapport :

- le 21 juillet 2016 : émission de 563 000 actions nouvelles au prix unitaire de 14,21 euros.
- le 15 août 2016 : émission de 383 664 actions nouvelles au prix unitaire de 13,56 euros.

Ainsi en juillet et août 2016, 946 664 actions ordinaires nouvelles de valeur nominale de 0,01 euro ont ainsi été émises dans le cadre de ce PACEO, entraînant une augmentation des capitaux propres de 12 661 133 euros (dont 9 467 euros de capital social) nets des commissions de tirage.

Le solde des actions nouvelles pouvant être potentiellement émises, en cas de nouvelle utilisation du PACEO avec la Société Générale s'établit à 468 739 à la date du présent rapport.

20.4 POLITIQUE DE DISTRIBUTION DES DIVIDENDES

La Société n'a pas procédé à une distribution de dividendes depuis sa création.

20.5 PROCEDURES JUDICIAIRES ET D'ARBITRAGE

A la suite d'une enquête AMF, AB Science et Alain Moussy ont chacun été condamnés, par décision de la Commission des sanctions de l'AMF en date du 28 juin 2016, à une amende de 200.000 euros, sur la base d'un manquement tiré du défaut de publication dès que possible d'une information privilégiée (article 223-2 du Règlement général de l'AMF).

Pour rappel, cette enquête portait d'une part sur la possible violation des dispositions de l'article 632-1 du règlement général de l'AMF du fait des communiqués de presse publiés début novembre 2013 relatifs au passage de la phase 2 à la phase 3 des études cliniques menées (i) sur la sclérose latérale amyotrophique et (ii) sur la mastocytose.

A l'issue de l'enquête, la Commission des sanctions de l'AMF a conclu qu'il n'y avait pas eu de la part d'AB Science manquement aux dispositions de l'article 632-1 du règlement général de l'AMF.

L'enquête portait également sur le possible manquement à l'obligation de communiquer une information privilégiée au moment de l'augmentation de capital par l'émission de 256.000 actions nouvelles dans le cadre de son programme d'*equity line* deux semaines avant la délibération du Comité des médicaments à usage humain (CHMP) de l'Agence Européenne des Médicaments sur l'autorisation de mise sur le marché conditionnelle du *masitinib* dans le traitement du GIST.

Sur ce point, l'AMF a considéré qu'un vote négatif du CHMP était suffisamment probable pour que l'avis négatif des rapporteurs du CHMP connu à l'issue de la présentation orale un mois avant ce vote constitue une information privilégiée, qui aurait dû faire l'objet d'un communiqué.

L'AMF a néanmoins noté que les rapporteurs avaient dans le mois précédent le vote du CHMP changé d'opinion et qu'ils considéraient en dernier avis que l'étude était un succès et qu'il subsistait par conséquent un aléa sur le vote.

A la date d'enregistrement du Document de Référence et à la connaissance d'AB Science, il n'existe aucun autre fait exceptionnel, procédure gouvernementale, judiciaire ou d'arbitrage, susceptible d'avoir ou ayant eu, au cours des 12 derniers mois, un effet significatif défavorable sur la situation d'AB Science.

20.6 CHANGEMENT SIGNIFICATIF DE LA SITUATION FINANCIERE OU COMMERCIALE

Depuis la publication de ses comptes consolidés condensés pour le semestre clos le 30 juin 2016, AB Science a utilisé son PACEO mis en place avec la Société Générale à deux reprises (voir la section 10.1.2 du Document de Référence) :

- le 21 juillet 2016, par émission de 563.000 actions nouvelles ;
- le 15 août 2016, par émission de 383.664 actions nouvelles ; et
- le 7 octobre 2016, par émission de 365.422 actions nouvelles.

CHAPITRE 21. INFORMATIONS COMPLEMENTAIRES

A la date d'enregistrement du Document de Référence, AB Science est une société anonyme à Conseil d'administration de droit français, régie par les lois et les règlements en vigueur ainsi que par ses statuts.

Le présent chapitre présente les informations concernant les statuts et les autorisations financières dont bénéficie AB Science.

21.1 RENSEIGNEMENTS DE CARACTERES GENERAUX CONCERNANT LE CAPITAL SOCIAL

21.1.1 Capital social

A la date d'enregistrement du Document de Référence, le capital social d'AB Science est fixé à 380.114,16 euros.

Il est divisé en 38.011.416 actions d'une valeur nominale de 0,01 euro.

Les actions d'AB Science sont entièrement souscrites et intégralement libérées.

21.1.2 Nantissements sur des valeurs mobilières d'AB Science

A l'exception des nantissements présentés dans le tableau ci-dessous, AB Science n'a pas, à sa connaissance, de nantissement sur son capital.

Nom de l'actionnaire inscrit au nominatif pur	Bénéficiaire	Date de départ du nantissement	Date d'échéance du nantissement	Condition de levée du nantissement	Nombre d'actions nanties	% du capital nanti
Alain Moussy	BNP Paribas	25/06/2014	25/12/2017	Remboursement du prêt	41.000	0,11%
Alain Moussy	BNP Paribas	14/12/2015	14/12/2020	Remboursement du prêt	50.000	0,13%
Alain Moussy	BNP Paribas	30/06/2013 et 06/03/2014	31/12/2017 et 06/12/2017	Remboursement du prêt	139.826	0,37%
Alain Moussy	Neufzile OBC	18/11/2010	31/12/2017	Remboursement du prêt	215.000	0,57%
Alain Moussy	Rothschild	10/12/2015	09/12/2020	Remboursement du prêt	74.359	0,20%
Alain Moussy	Rothschild	24/12/2015	23/12/2020	Remboursement du prêt	74.359	0,20%
AMY S.A.S.	Rothschild	28/04/2015	14/04/2020	Remboursement du prêt	44.243	0,12%

21.1.3 Titres non représentatifs du capital

A la date d'enregistrement du Document de Référence, il n'existe aucun titre non représentatif du capital.

21.1.4 Acquisition par la Société de ses propres actions

AB Science ne détient, à la date d'enregistrement du Document de Référence, aucune de ses propres actions.

21.1.5..... Capital potentiel

A la date d'enregistrement du Document de Référence, la répartition du capital et des droits de vote d'AB Science est la suivante, sur une base totalement diluée, prenant en compte l'exercice de l'ensemble des BSA, BCE et BEA, la conversion de l'ensemble des obligations convertibles et l'acquisition définitive et la conversion de l'intégralité des actions de préférence gratuites :

Actionnaire	Capital			Capital potentiel		
	Nombre d'actions	% du capital	% des droits de vote	Nombre d'actions	% du capital	% des droits de vote
Alain Moussy	1 534 000	4,04%	4,70%	9 281 170	17,34%	14,35%
AMY S.A.S.	12 273 000	32,29%	42,89%	12 273 000	22,94%	33,75%
Sous-total concert Alain Moussy	13 807 000	36,32%	47,59%	21 554 170	40,28%	48,10%
Actionnaires ayant signé un pacte avec Alain Moussy et dont la participation est >5%	0	0,00%	0,00%	0	0,00%	0,00%
Autres actionnaires ayant signé un pacte avec Alain Moussy	4 735 293	12,46%	16,42%	7 568 770	14,14%	16,81%
<i>Actions dans les pactes</i>	3 589 960	9,44%	12,41%	3 589 960	6,71%	9,77%
<i>Actions hors des pactes</i>	1 145 333	3,01%	4,00%	3 978 810	7,44%	7,05%
Total concert	18 542 293	48,78%	64,01%	29 122 940	54,43%	64,92%
Actionnaires dont la participation est > à 5%	0	0,00%	0,00%	0	0,00%	0,00%
Autres actionnaires	19 469 123	51,22%	35,99%	24 386 349	45,57%	35,08%
Total	38 011 416	100%	100%	53 509 289	100%	100%

21.1.6 Délégations d'augmentation de capital en cours de validité

Le tableau ci-après présente les délégations de compétence consenties par l'Assemblée générale du 28 juin 2016 au Conseil d'administration à l'effet de procéder, en une ou plusieurs fois, à l'augmentation de capital d'AB Science :

Numéro de la résolution	Délégation consentie au Conseil d'administration par l'Assemblée générale	Montant maximum de l'augmentation de capital (en euros)	Durée de la délégation	Utilisation de la délégation à la date d'enregistrement du Document de Référence
13	Délégation de compétence au Conseil d'administration en vue d'augmenter le capital social par émission d'actions ordinaires ou de valeurs mobilières donnant accès au capital avec maintien du droit préférentiel de souscription.	72.724,15	26 mois	Non utilisée
14	Délégation de compétence au Conseil d'administration en vue d'augmenter le capital social par émission d'actions ordinaires ou de valeurs mobilières donnant accès au capital avec suppression du droit préférentiel de souscription.	72.724,15	26 mois	Non utilisée
15	Délégation de compétence au Conseil d'administration en vue d'augmenter le capital social par émission d'actions ordinaires ou de valeurs mobilières donnant accès au capital avec suppression du droit préférentiel de souscription par voie de placement privé.	72.724,15 et/ou 20% du montant du capital social par an	26 mois	Non utilisée
18	Délégation de compétence au Conseil d'administration en vue d'augmenter le capital social par émission d'actions de préférence avec suppression du droit préférentiel de souscription par voie de placement privé.	54.543,11	26 mois	Non utilisée
21	Délégation de compétence consentie au Conseil d'administration en vue d'émettre des bons de souscription d'actions autonomes réservés à catégorie de personnes ⁽¹⁾	2.000,00	18 mois	Utilisée à hauteur de 140,00 euros
22	Délégation de compétence consentie au Conseil d'administration en vue d'émettre des bons d'émission d'actions réservés à personne dénommée	36.362,07	18 mois	Utilisée à hauteur de 13.120,86 euros
24	Délégation de compétence consentie au Conseil d'administration aux fins de consentir à l'attribution de 300.000 options de souscriptions d'actions	3.000	38 mois	Non utilisée

(1) La souscription des bons de souscription d'actions autonomes émis sur le fondement de la vingt-et-unième résolution de l'Assemblée générale du 28 juin 2016 est réservée aux personnes qui sont membres du Conseil d'administration d'AB Science et/ou de ses filiales, membres des comités rattachés au Conseil d'administration d'AB Science et/ou de ses filiales, consultants d'AB Science et/ou de ses filiales bénéficiant d'un contrat, et n'ayant pas d'autres fonctions au sein d'AB Science et/ou de ses filiales.

21.1.7 Informations sur les options de souscription ou d'achat d'actions

Les options de souscription d'actions AB Science en circulation à la date d'enregistrement du Document de Référence, permettent de souscrire au total 718.226 actions nouvelles d'une valeur nominale de 0,01 euro, représentant 1,34% du capital d'AB Science sur une base diluée prenant en compte l'exercice de l'ensemble des BSA, BCE et BEA, la conversion de l'ensemble des obligations convertibles et l'acquisition définitive et la conversion de l'intégralité des actions de préférence gratuites.

Le tableau ci-après présente les principales caractéristiques des plans en cours d'acquisition à la date d'enregistrement du Document de Référence :

	Plans																					
	SO22C	SO22D	SO33A	SO33B	SO33C	SO10A	SO10B	SO10C	SO4A	SO4B	SO4C	SO5A	SO5B	SO5C	SO4D	SO5D	SO5E	SO6A	SO6B	SO6C	SO6D	SO6E
Date d'octroi par le Conseil d'administration	12/09/07	17/06/08	14/10/08	16/12/08	15/09/09	18/03/10	03/02/10	03/02/10	01/07/10	29/10/10	03/09/11	29/10/10	03/09/11	17/02/12	30/08/12	17/02/12	26/02/13	14/05/14	29/08/14	24/04/15	06/10/15	28/04/16
Date d'acquisition des droits	12/09/10	17/06/11	14/10/11	16/12/11	15/09/12	18/03/14	03/02/13	03/02/13	01/07/14	29/10/14	03/09/15	29/10/14	03/09/15	17/02/16	30/08/16	17/02/16	26/02/17	14/05/18	29/08/18	24/04/19	06/10/19	28/04/20
Maturité du plan	12/09/17	16/06/18	14/10/18	16/12/18	15/09/19	18/03/20	03/02/20	03/02/20	30/06/20	28/10/20	02/09/21	28/10/20	02/09/21	16/02/22	28/08/22	16/02/22	26/02/23	13/05/24	28/08/24	23/04/25	05/10/25	27/04/26
Nombre d'actions pouvant être souscrites sur exercice des options	53.000	81.000	23.000	66.000	112.000	290.000	10.000	9.000	5.985	4.015	1.334	97.472	102.102	14.000	1.373	196.466	1.500	116.335	10.875	79.940	15.550	110.640
Prix d'exercice par action (en euros)	6,40	7,68	7,68	7,68	7,68	15,61	12,28	12,28	12,65	12,65	7,14	12,65	7,14	12,25	10,18	10,18	16,89	11,96	10,03	15,80	13,01	17,29
Conditions de performance	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A	Oui	Oui ⁽¹⁾	N/A														
Solde des actions pouvant être souscrites	20.000	31.800	23.000	36.100	50.000	116.000	10.000	3.000	2.338	1.145	353	35.974	31.245	7.000	0	76.246	1.500	76.920	875	75.090	9.000	110.640
Solde des options restant à attribuer	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	

(1) Les options étaient conditionnées à la réalisation de seuils de chiffre d'affaires aux Etats-Unis.

21.1.8 Informations sur les bons de souscription d'actions

1.856.591 BSA AB Science sont en circulation à la date d'enregistrement du Document de Référence, permettant de souscrire au total 1.929.840 actions nouvelles d'une valeur nominale de 0,01 euro, représentant 3,61% du capital d'AB Science sur une base diluée prenant en compte l'exercice de l'ensemble des options de souscription d'actions, BCE et BEA, la conversion de l'ensemble des obligations convertibles et l'acquisition définitive et la conversion de l'intégralité des actions de préférence gratuites.

Le tableau ci-après présente les principales caractéristiques des BSA en cours d'acquisition à la date d'enregistrement du Document de Référence :

Date d'Assemblée générale	Date d'attribution des BSA par le Conseil d'administration	Nom des bénéficiaires	Nombre de BSA attribués	Nombre de BSA caducs	Nombre de BSA exercés	Prix d'exercice par actions (en euros)	Solde des actions pouvant être souscrites sur exercice des BSA	Date d'expiration
26/12/2008	26/12/2008	J-P. Kinet	85	0	0	7,68	85.000	26/12/2018
08/09/2010	05/10/2010	Ch. Cottet	2.500	0	0	12,65	2.500	05/10/2020
	02/05/2012	G. Pépin	17.585	0	0	15,80	17.585	02/05/2022
30/03/2012	30/08/2012 ⁽¹⁾	J-P. Kinet	76.112	0	0	12,50	76.112	30/08/2022
	24/05/2013	G. Pépin	15.285	0	0	17,98	15.285	24/05/2023
		D. Costantini	14.000	11.666	0	10,03	2.334	29/08/2021
		S.A.S. Sixto	14.000	0	0	10,03	14.000	29/08/2021
	29/08/2014 ⁽²⁾	M. O'Neill	14.000	0	0	10,03	14.000	29/08/2021
		J-P. Kinet	14.000	0	0	10,03	14.000	29/08/2021
		P. Moussy	14.000	0	0	10,03	14.000	29/08/2021
27/06/2014		A. Benjahad	5.882	0	0	8,92	5.882	29/08/2021
		S. Letard	5.882	0	0	8,92	5.882	29/08/2021
	01/11/2014 ⁽³⁾	A. Moussy	1.617.614	0	0	8,92	1.617.614	29/08/2021
		L. Guy	5.882	0	0	8,92	5.882	29/08/2021
		S. Turci	5.882	0	0	8,92	5.882	29/08/2021
		P. Giorgiutti	5.882	0	0	8,92	5.882	29/08/2021
	31/08/2015	B. Reverdin	14.000	0	0	14,41	14.000	01/09/2021
28/06/2016	30/08/2016	C. Blondel	14.000	0	0	13,30	14.000	30/08/2026
TOTAL							1.929.840	

(1) L'exercice de ces BSA est conditionné à la réalisation des objectifs suivants :

Répartition des BSA exercables par bénéficiaire		Indication 1	Indication 2	Indication 3	Total
a)	Initiation étude clinique confirmatoire	5%	5%	2,5%	12,5%
b)	Obtention enregistrement conditionnel ou autorisation temporaire d'utilisation de cohorte (<i>plafond intégrant le cas échéant les BSA rendus exercables au titre du point a) précédent</i>)	10%	10%	5%	25%
c)	Autorisation de mise sur le marché (<i>plafond intégrant le cas échéant les BSA rendus exercisable au titre des points a) et b) précédent</i>)	20%	20%	10%	50%
répartition des BSA maximum exercables par bénéficiaire	Supérieur à 100M€	Supérieur à 250 M€	Supérieur à 500 M€	Supérieur à 100 M€	Total
Chiffre d'affaires annuel net pour AB Science	12,5%	12,5%	12,5%	12,5%	50,0%

(2) Les BSA-2014-A sont divisés en six tranches :

- les 14.004 BSA de la tranche 1 sont exercables à compter de la 1ère date anniversaire de l'attribution de ces bons, soit le 29 août 2015 ;
- les 14.004 BSA de la tranche 2 sont exercables à compter de la 2ème date anniversaire de l'attribution de ces bons, soit le 29 août 2016 ;
- les 3.998 BSA de la tranche 3 sont exercables à compter de la 3ème date anniversaire de l'attribution de ces bons, soit le 29 août 2017 ;
- les 13.998 BSA de la tranche 4 sont exercables à compter de la 4ème date anniversaire de l'attribution de ces bons, soit le 29 août 2018 ;
- les 13.998 BSA de la tranche 5 sont exercables à compter de la 5ème date anniversaire de l'attribution de ces bons, soit le 29 août 2019 ; et
- les 13.998 BSA de la tranche 6 sont exercables à compter de la 6ème date anniversaire de l'attribution de ces bons, soit le 29 août 2020 ;

Par ailleurs, chaque bénéficiaire sera privé de l'exercice de 466 BSA pour chacune absence à une réunion du conseil d'administration ou l'un des comités, sauf si cette absence résulte des causes suivantes :

- Incapacité à participer physiquement ou par téléphone pour raison de santé ; et
- Incapacité à participer du fait de la fixation de la date de réunion avec un préavis inférieur à 30 jours calendaires ;

Dans le cas où le mandat d'un bénéficiaire prendrait fin ou ne serait pas renouvelé avant la sixième date anniversaire de l'attribution des BSA, soit le 29 août 2020, les BSA acquis au titre des Tranches antérieures à la date de fin du mandat resteront acquis par le bénéficiaire, et les BSA non encore exercables à la date de fin du mandat seront rendus caducs.

(3) L'exercice des BSA est conditionné à la réalisation des conditions suivantes :

- la souscription des BSA est soumise à la signature d'un pacte de concert aux Assemblées générales de la société AMY S.A.S. et Alain Moussy et à la signature d'un engagement de conservation jusqu'au 30 août 2034 des actions issues des BSA ;
- les BSA ne seront pas exercables tant que la moyenne des cours de l'action d'AB Science au cours des soixante derniers jours de bourse précédent la date d'exercice est inférieure à 30 euros ; et
- les BSA devront être exercés si la moyenne des cours de l'action d'AB Science au cours des soixante derniers jours de bourse précédent ladite date est supérieure à 50 euros.

21.1.9 Informations sur les bons de souscription de parts de créateurs d'entreprise

3.274.199 BCE AB Science sont en circulation à la date d'enregistrement du Document de Référence, permettant de souscrire au total 5.496.670 actions nouvelles d'une valeur nominale de 0,01 euro, représentant 10,27% du capital d'AB Science sur une base diluée prenant en compte l'exercice de l'ensemble des options de souscription d'actions, BSA et BEA, la conversion de l'ensemble des obligations convertibles et l'acquisition définitive et la conversion de l'intégralité des actions de préférence gratuites.

Le tableau ci-après présente les principales caractéristiques des BCE à la date d'enregistrement du Document de Référence :

Date de l'Assemblée générale	Date d'attribution des BCE par le Conseil d'administration	Nom des bénéficiaires	Nombre de BCE attribués	Nombre de BCE caducs	Nombre de BCE exercés	Prix d'exercice par action (en euros)	Solde des actions pouvant être souscrites sur exercice des BCE	Date d'expiration
21/12/2007	17/06/2008	L. Guy A. Moussy	1.191			7,68	1.191.000	21/12/2017
	16/12/2008	L. Guy A. Moussy	379				379.000	
26/12/2008	13/01/2009 ⁽¹⁾	Ch. Chapuis L. Guy A. Moussy	651	45	65	7,68	541.000	26/12/2018
	19/11/2009 ⁽¹⁾	L. Guy A. Moussy	185			7,68	185.000	26/12/2018
	03/02/2010 ⁽²⁾	Ch. Chapuis	15	5		12,28	10.000	26/12/2018
31/12/2009	03/02/2010	F. Bellamy L. Guy A. Moussy	72.588			12,28	72.588	31/12/2019
30/03/2012	30/08/2012 ⁽³⁾	L. Guy A. Moussy O. Hermine P. Dubreuil Ch. Auclair M.H. Grillet A. Benjahad F. Montestruc C. Mansfield	3.158.636	81.108		12,50	3.077.528	30/08/2022
30/03/2012	22/04/2013 ⁽³⁾	L. Guy A. Moussy O. Hermine P. Dubreuil Ch. Auclair	40.554			18,74	40.554	22/04/2023
Total							5.496.670	

- (1) L'exercice de 321 BCE sur les 651 BCE attribués à Christophe Chapuis, Laurent Guy et Alain Moussy n'était pas conditionné à la réalisation d'objectifs.

En revanche, l'exercice de 330 BCE (attribués exclusivement à Laurent Guy et Alain Moussy) sur les 651 BCE attribués était conditionné à la réalisation d'objectifs liés au démarrage d'études cliniques pivotales, à la valorisation d'AB Science lors de l'introduction en bourse et au chiffre d'affaires réalisé en Europe et aux Etats-Unis au cours de la première année de commercialisation.

- (2) L'exercice des 15 BCE attribués à Christophe Chapuis était conditionné à la réalisation de seuils de chiffre d'affaires en Europe au cours de la première année de commercialisation.

- (3) L'exercice des BCE est conditionné à la réalisation d'objectifs tels que décrits ci-dessous :

Répartition des BCE exerçables par bénéficiaire	Indication 1	Indication 2	Indication 3	Total
a) Initiation étude clinique confirmatoire	5%	5%	2,5%	12,5%
b) Obtention enregistrement conditionnel ou autorisation temporaire d'utilisation de cohorte (<i>plafond intégrant le cas échéant les BCE rendus exerçables au titre du point a) précédent</i>)	10%	10%	5%	25%
c) Autorisation de mise sur le marché (<i>plafond intégrant le cas échéant les BCE rendus exerçables au titre des points a) et b) précédent</i>)	20%	20%	10%	50%

21.1.10 Informations sur les obligations convertibles

Les termes et conditions des obligations convertibles émises par AB Science sont repris à la section 10.1.3 du Document de Référence. La conversion en actions de l'intégralité de ces obligations convertibles entraînerait la création de 509.920 actions nouvelles, représentant 0,95% du capital d'AB Science sur une base diluée prenant en compte l'exercice de l'ensemble des options de souscription d'actions, BSA, BCE et BEA et l'acquisition définitive et la conversion de l'intégralité des actions de préférence gratuites.

21.1.11 Informations sur actions de préférence gratuites

33.999 actions de préférence gratuites d'AB Science ont été attribuées à la date d'enregistrement du Document de Référence, pouvant être converties au total en 3.399.900 actions nouvelles d'une valeur nominale de 0,01 euro, représentant 6,35% du capital d'AB Science sur une base diluée prenant en compte l'exercice de l'ensemble des options de souscription d'actions, BSA, BCE et BEA et la conversion de l'ensemble des obligations convertibles.

Le tableau ci-après présente les principales caractéristiques des actions de préférence gratuites en cours d'acquisition à la date d'enregistrement du Document de Référence :

Date de l'Assemblée générale	Date d'attribution des actions de préférence gratuites	Nombre d'actions de préférence gratuites attribuées	Maturité des actions de préférence gratuites	Nombre d'actions de préférence gratuites converties	Solde des actions pouvant être souscrites sur conversion des actions de préférence gratuites
09/12/2015	16/12/2015	33.999	16/12/2020	0	3.399.900

Chaque action de préférence gratuite pourra être convertie en 100 actions gratuites ordinaires au terme d'une période d'acquisition d'un an à compter de la date d'octroi par le Conseil d'administration, soit le 16 décembre 2016, puis d'une période de conservation de quatre ans à compter de la fin de la période d'acquisition dans les conditions détaillées ci-après :

- Les actions de préférence gratuites ne pourront être converties que pendant la période de conversion ;
- Durant la période de conversion, chaque bénéficiaire d'actions de préférence gratuites disposera du droit de convertir un nombre d'actions de préférence gratuites en un nombre d'actions ordinaires nouvelles ou existantes (au choix d'AB Science) qui sera fonction de la réalisation cumulée d'une condition interne (relative au nombre d'actions de préférence gratuites pouvant être converties) et d'une condition de cours (relative au nombre d'actions ordinaires auxquelles chaque action de préférence gratuite donnera droit) telles que définies ci-après.

- Le nombre d'actions de préférence gratuites pouvant être converties sera déterminé en tenant compte du critère suivant :
 - En cas de succès d'une Phase 3 relative aux indications développées par AB Science hors mastocytose et sclérose latérale amyotrophique, le nombre d'actions de préférence gratuites pouvant être converties en actions ordinaires sera égal à 18.000 ;
 -
 - En cas de succès de deux Phases 3 relatives aux indications développées par AB Science hors mastocytose et sclérose latérale amyotrophique, le nombre d'actions de préférence gratuites pouvant être converties en actions ordinaires sera égal à 28.199 ;
 - En cas de succès de trois Phases 3 relatives aux indications développées par AB Science hors mastocytose et sclérose latérale amyotrophique, le nombre d'actions de préférence gratuites pouvant être converties en actions ordinaires sera égal à 33.999.

Le critère de succès est défini par la réussite du critère principal de l'étude sur l'analyse intérimaire ou l'analyse finale.

21.1.12 Modification du capital social

Le tableau ci-dessous présente l'évolution du capital social d'AB Science depuis le 31 décembre 2013 jusqu'à la date du Document de Référence :

Période	Nature de l'opération	Montant de l'augmentation de capital (en euros)	Prime d'émission brute (en milliers d'euros)	Nombre d'actions créées
Janvier 2014	Exercice stock-options	2,5	1	250
Février 2014	Exercice stock-options	30	13	3.000
Mars 2014	Exercice stock-options	13	10	1.300
Avril 2014	Exercice stock-options	6	1	600
Juillet 2014	Exercice stock-options	5	1	500
Octobre 2014	Exercice stock-options	35	12	3.500
Novembre 2014	Exercice stock-options	24	16	2.400
Décembre 2014	Exercice stock-options	3,5	1	350
Janvier 2015	Exercice stock-options	40	20	4.000
Février 2015	Exercice stock-options et de BEA	4.698,03	8.050	469.803
Mars 2015	Exercice stock-options	61,80	47	6.180
Avril 2015	Exercice stock-options	57	28	5.700
Mai 2015	Exercice stock-options	14,51	18	1.451
Juin 2015	Exercice stock-options et de BEA	4.857,5	8.013	485.750
Juillet 2015	Exercice stock-options	32,93	32	3.293
Août 2015	Exercice stock-options	16	12	1.600
Septembre 2015	Exercice stock-options et conversion d'obligations convertibles	1.017,05	1.511	101.705
Octobre 2015	Exercice stock-options et conversion d'obligations convertibles	179	235	17.926
Novembre 2015	Exercice stock-options	35	8	3.500
Décembre 2015	Exercice stock-options, de BEA et de BSPCE	9.578,11	7.615	957.811
Janvier 2016	Exercice stock-options	28,55	20	2.855
Février 2016	Exercice stock-options	14,8	6	1.480
Avril 2016	Exercice stock-options, conversion d'obligations convertibles et apport d'un fonds privé	13.517,88	20.615	1.351.788
Mai 2016	Exercice stock-options	10	4	1.000
Juin 2016	Exercice stock-options et de BEA	3.263,97	4.307	326.397
Juillet 2016	Exercice stock-options et de BEA	5.645,59	8.006	564.559
Août 2016	Exercice stock-options et de BEA	3.841,64	5.202	384.164
Septembre 2016	Exercice de stock-options	45	21	4.500
Octobre 2016	Exercice de stock-options et de BEA	3.687,17	4.136	368.717

21.2 ACTE CONSTITUTIF ET STATUTS

21.2.1 Objet social

AB Science a pour objet, en France et dans tous pays :

- L'étude, la mise au point, la production, la vente en gros et l'exploitation de médicaments destinés à la médecine vétérinaire et humaine,
- Et, plus généralement, toutes opérations industrielles, commerciales ou financières, mobilières ou immobilières, pouvant se rattacher directement ou indirectement à l'objet social, ou à des objets connexes.

21.2.2 Organes de direction

Composition du Conseil d'administration

AB Science est administrée par un Conseil d'administration de trois membres au moins et de dix-huit au plus, sous réserve des dérogations prévues par la loi.

En cours de vie sociale, les administrateurs sont nommés et renouvelés par l'Assemblée générale ordinaire des actionnaires ; toutefois, en cas de fusion ou de scission, la nomination peut être faite par l'Assemblée générale extraordinaire statuant sur l'opération.

Chaque administrateur doit être propriétaire d'une action.

Les administrateurs peuvent être des personnes physiques ou des personnes morales. Dans ce cas, celles-ci doivent, lors de leur nomination, désigner un représentant permanent, soumis aux mêmes conditions et obligations et qui encourt les mêmes responsabilités que s'il était administrateur en son nom propre, sans préjudice de la responsabilité solidaire de la personne morale qu'il représente.

Nul ne peut être nommé administrateur, si, ayant dépassé l'âge de soixante-cinq ans, sa nomination a pour effet de porter à plus du tiers des membres du conseil, le nombre d'administrateurs ayant dépassé cet âge.

Le nombre des administrateurs ayant dépassé l'âge de soixante-cinq ans, ne peut excéder le tiers des membres du Conseil d'administration. Si cette limite est atteinte, l'administrateur le plus âgé est réputé démissionnaire d'office.

La durée des fonctions des administrateurs est de six années ; elles prennent fin à l'issue de la réunion de l'Assemblée Générale Ordinaire appelée à statuer sur les comptes de l'exercice écoulé et tenue dans l'année au cours de laquelle expire leur mandat.

En cas de vacance d'un ou plusieurs sièges d'administrateur, le conseil d'administration peut, entre deux assemblées générales, procéder à des nominations à titre provisoire dans les conditions prévues à l'article L. 225-24 du Code de commerce. L'administrateur nommé en remplacement d'un autre exerce ses fonctions pour le temps restant à courir du mandat de son prédécesseur.

Un salarié de la Société ne peut être nommé administrateur que si son contrat de travail correspond à un emploi effectif. Le nombre d'administrateurs liés à la Société par un contrat de travail ne peut dépasser le tiers des administrateurs en fonction.

Réunions du Conseil d'administration

Le Conseil d'administration se réunit aussi souvent que l'intérêt de la Société l'exige, sur la convocation de son Président. Le Directeur Général, ou, lorsque le Conseil ne s'est pas réuni depuis plus de deux mois, un tiers au moins des administrateurs, peuvent demander au Président, qui est lié par cette demande, de convoquer le Conseil d'administration sur un ordre du jour déterminé.

Les administrateurs pourront être assistés de leurs conseils lors des réunions du conseil d'administration.

Les convocations sont faites par tous moyens et même verbalement.

La réunion a lieu soit au siège social, soit en tout autre endroit indiqué dans la convocation.

Le Conseil d'administration ne délibère valablement que si la moitié au moins des administrateurs sont présents. Les décisions sont prises à la majorité des voix des membres présents ou représentés.

En cas de partage, la voix du Président de séance n'est pas prépondérante.

Il est tenu un registre de présence qui est signé par les administrateurs participant à la séance du Conseil tant en leur nom personnel que comme mandataire.

Le Conseil d'administration pourra prévoir, pour les conditions d'application du quorum et de vote, que les administrateurs ont la faculté de participer et de voter aux réunions du conseil d'administration par des moyens de visioconférence selon les modalités déterminées par les textes en vigueur.

Cette participation et ce vote sont néanmoins exclus pour les décisions portant sur :

- l'arrêté des comptes sociaux ;
- l'arrêté des comptes consolidés ;
- la nomination et la révocation du Président du conseil d'administration ;
- la nomination et la révocation du Directeur Général ; et
- la nomination et la révocation du Directeur Général délégué.

Les délibérations du conseil d'administration sont constatées dans des procès-verbaux établis conformément aux dispositions légales en vigueur et signés du président de séance et d'au moins un administrateur. En cas d'empêchement du président de séance, il est signé par deux administrateurs au moins.

Les copies ou extraits de ces procès-verbaux sont certifiés par le Président du Conseil d'administration, le Directeur général, l'administrateur délégué temporairement dans les fonctions de Président ou un fondé de pouvoirs habilité à cet effet.

Rémunération des dirigeants

L'Assemblée générale peut allouer aux administrateurs à titre de jetons de présence, une somme fixe annuelle, dont le montant est porté aux charges d'exploitation et reste maintenu jusqu'à décision contraire.

Sa répartition entre les administrateurs est déterminée par le Conseil d'administration.

Le Conseil d'administration détermine la rémunération du Président du Conseil d'administration, du directeur général et des directeurs généraux délégués. Ces rémunérations peuvent être fixes et/ou proportionnelles.

Il peut être alloué par le Conseil d'administration des rémunérations exceptionnelles pour les missions ou mandats confiés à des administrateurs ; dans ce cas, ces rémunérations portées aux charges d'exploitation, sont soumises à l'approbation de l'Assemblée générale ordinaire.

Les administrateurs ne peuvent recevoir de la Société aucune rémunération, permanente ou non, autre que celles prévues dans les paragraphes précédents, sauf s'ils sont liés à la Société par un contrat de travail dans les conditions autorisées par la loi.

Attributions du Conseil d'administration

Le Conseil d'administration détermine les orientations de l'activité de la Société et veille à leur mise en œuvre. Sous réserve des pouvoirs expressément attribués par la loi aux assemblées d'actionnaires et dans la limite de l'objet social, il se saisit de toute question intéressant la bonne marche de la Société et règle par ses délibérations les affaires qui la concernent.

Dans les rapports avec les tiers, la Société est engagée même pour les actes du Conseil d'administration qui ne relèvent pas de l'objet social, à moins qu'elle ne prouve que le tiers savait que l'acte dépassait cet objet ou qu'il ne pouvait l'ignorer compte tenu des circonstances, étant exclu que la seule publication des statuts suffise à constituer cette preuve.

Le Conseil d'administration procède aux contrôles et vérifications qu'il juge opportuns. Chaque administrateur reçoit toutes les informations nécessaires à l'accomplissement de sa mission et peut se faire communiquer tous les documents qu'il estime utiles.

Le Conseil d'administration peut conférer à tous mandataires de son choix toutes délégations de pouvoirs dans la limite de ceux qu'il tient de la loi et des présents statuts.

Il peut décider la création de comités chargés d'étudier les questions que lui-même ou son président soumet, pour avis à leur examen.

21.2.3 Droits et obligations attachées aux actions

La possession d'une action emporte de plein droit adhésion aux statuts et aux résolutions régulièrement adoptées par toutes les assemblées générales.

Les actionnaires ne supportent les pertes qu'à concurrence de leurs apports.

Chaque action donne droit à une part proportionnelle à la quotité du capital qu'elle représente dans les bénéfices et dans l'actif social.

Le cas échéant, et sous réserve de prescriptions légales et impératives, il serait fait masse entre toutes les actions indistinctement de toutes exonérations ou imputations fiscales, comme de toutes taxations susceptibles d'être prises en charge par la Société, avant de procéder à tout remboursement au cours de l'existence de la Société ou à sa liquidation, de telle sorte que, compte tenu de leur valeur nominale respective, toutes les actions alors existantes reçoivent la même somme nette quelles que soient leur origine et leur date de création.

Sauf dans les cas où la loi en dispose autrement, et sauf le droit de vote double prévu ci-après, chaque actionnaire a autant de droits de vote et exprime en assemblée autant de voix qu'il possède d'actions libérées des versements exigibles. A égalité de valeur nominale, et sous réserve du droit de vote double mentionné ci-dessous, chaque action de capital ou de jouissance donne droit à une voix.

Un droit de vote double de celui conféré aux autres actions, eu égard à la quotité du capital social qu'elles représentent, sera attribué à toutes les actions entièrement libérées pour lesquelles il sera justifié d'une inscription nominative depuis deux ans au moins au nom du même actionnaire, étant précisé que le point de départ de ce délai de deux ans ne saurait être à une date antérieure au 1^{er} avril 2010. Ce droit sera conféré également dès leur émission en cas d'augmentation du capital par incorporation de réserves, bénéfices ou primes d'émission, aux actions nominatives attribuées gratuitement à un actionnaire à raison d'actions anciennes pour lesquelles il bénéficiera déjà de ce droit de vote double.

Tout actionnaire peut, par lettre recommandée avec demande d'avis de réception adressée à la Société renoncer temporairement ou à titre définitif, à tout ou partie de ses droits de vote double. Cette renonciation prend effet le troisième jour ouvrable suivant la réception par la Société de la lettre de renonciation.

21.2.4 Modification des droits des actionnaires

Les droits des actionnaires tels que figurant dans les statuts d'AB Science ne peuvent être modifiés que par l'Assemblée générale extraordinaire des actionnaires d'AB Science.

Toute augmentation des engagements des actionnaires doit être décidée à l'unanimité.

21.2.5 Assemblées générales

Les assemblées d'actionnaires sont convoquées et délibèrent dans les conditions prévues par la loi et les règlements.

Elles sont réunies au siège social ou en tout autre lieu du même département.

Les assemblées générales se composent de tous les actionnaires, quel que soit le nombre d'actions qu'ils détiennent.

La participation aux assemblées d'actionnaires, sous quelque forme que ce soit, est subordonnée à un enregistrement ou à une inscription des actions dans les conditions et délais prévus par la réglementation en vigueur.

Tout actionnaire propriétaire d'actions d'une catégorie déterminée peut participer aux assemblées spéciales des actionnaires de cette catégorie, dans les conditions visées ci-dessus.

Sont réputés présents, pour le calcul du quorum et de la majorité, les actionnaires qui participent à l'assemblée par visioconférence ou par des moyens de télécommunication permettant leur identification et dont la nature et les conditions d'application sont déterminées par la réglementation en vigueur.

Tout actionnaire pourra également, si le Conseil le décide au moment de la convocation de l'assemblée, participer et voter aux assemblées par visioconférence ou par tous moyens de télécommunication permettant leur identification, dans les conditions et suivant les modalités prévues par la loi.

21.2.6 Clauses susceptibles d'avoir une incidence sur le contrôle de la Société

Sous réserve de ce qui est indiqué par ailleurs dans le Document, les statuts d'AB Science ne contiennent pas de dispositif permettant de retarder, différer ou empêcher un changement de contrôle.

21.2.7 Franchissement de seuils statutaires

Les actions sont librement négociables. La transmission des actions ne peut s'opérer à l'égard des tiers et de la Société que par virement de compte à compte, selon les modalités définies par la loi et les règlements. Seules les actions libérées des versements exigibles peuvent être admises à cette formalité.

En application du III de l'article L. 233-7 du Code de commerce, toute personne physique ou morale, agissant seule ou de concert, qui vient à détenir ou cesse de détenir directement ou indirectement une fraction du capital social égale à 2% ou tout multiple de ce pourcentage, est tenue d'en informer la Société au plus tard avant la clôture des négociations du quatrième jour de bourse suivant le jour du franchissement de l'un de ces seuils, par lettre recommandée avec accusé de réception adressée au siège social de la Société, en précisant le nombre total d'actions, de droits de vote correspondants et de titres donnant accès au capital qu'elle détient seule, directement ou indirectement, ou encore de concert.

Le non-respect de la disposition statutaire mentionnée ci-dessus est sanctionné, à la demande (consignée au procès-verbal de l'assemblée) d'un ou plusieurs actionnaires détenant une fraction au moins égale à 5% du capital ou des droits de vote de la Société, par la privation des droits de vote pour toute assemblée d'actionnaires qui se tiendrait jusqu'à l'expiration d'un délai de deux ans suivant la date de régularisation de l'identification.

CHAPITRE 22. CONTRATS IMPORTANTS

AB Science n'a conclu aucun contrat important autre que les contrats conclus dans le cadre normal des affaires.

CHAPITRE 23. INFORMATIONS PROVENANT DE TIERS, DECLARATIONS D'EXPERTS ET DECLARATIONS D'INTERETS

Néant.

CHAPITRE 24. DOCUMENTS ACCESSIBLES AU PUBLIC

Les statuts d'AB Science, ainsi que les autres documents sociaux d'AB Science devant être mis à la disposition des actionnaires conformément à la réglementation en vigueur peuvent être consultés au siège social d'AB Science (3, avenue George V – 75008 Paris) et une copie peut être obtenue.

Des exemplaires du Document de Référence sont disponibles sans frais auprès d'AB Science ainsi que sur le site internet d'AB Science (www.ab-science.com) et sur le site internet de l'Autorité des marchés financiers (www.amf-France.org).

Les documents visés ci-dessus peuvent être consultés sur support physique ou par voie électronique.

Par ailleurs, l'ensemble des informations réglementées au sens des dispositions du Règlement général de l'Autorité des marchés financiers est disponible sur le site internet d'AB Science (www.ab-science.com) sous l'onglet « Investor Relations ».

Le service « investisseurs » d'AB Science peut être joint à l'adresse e-mail suivante : investors@ab-science.com

CHAPITRE 25. INFORMATIONS SUR LES PARTICIPATIONS

A la date du Document de Référence, AB Science détient 100% du capital et des droits de vote d'AB Science USA LLC (New Jersey – USA).